

# **ACTUALITES HERAPEUTIQUES DANS LES HEPATITES AUTOIMMUNES**

**Pr. Ag. Najet Bel Hadj**  
Hôpital Habib Thameur

## **INTRODUCTION**

L'hépatite autoimmune est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, et d'une infiltration lymphocytaire péri- portale en l'absence d'étiologie virale, médicamenteuse ou toxique.

C'est une maladie rare. En France son incidence annuelle est de 1,9/100.000 habitants, sa prévalence est de l'ordre de 16,9/ 100.000 habitants et elle représente moins de 6% des hépatites chroniques. Sa pathogénie est obscure et le diagnostic est parfois difficile reposant sur une combinaison d'arguments cliniques, biochimiques, sérologiques et histologiques.

Ces dernières années des progrès considérables ont été faits non seulement dans le domaine du diagnostic avec la mise en évidence d'autres auto- anticorps et une meilleure connaissance des syndromes de chevauchement mais surtout dans le domaine du traitement avec l'introduction de nouvelles voies thérapeutiques semblant prometteuses dans les formes sévères.

## **CLASSIFICATION ET PRONOSTIC**

On distingue :

1. l'hépatite auto-immune de type I avec des anticorps anti-muscle lisse (AML) et ou des anticorps antinucléaires(ANA) . Elle touche principalement la femme.
2. l'hépatite auto-immune de type II avec des anticorps anti-LKM1. Elle l'enfant entre 2 et 14 ans.
3. l'hépatite auto-immune de type III avec des anticorps anti-SLA. En fait cette forme n'est qu'une variante de l'hépatite auto-immune de type I.

L'évolution spontanée des hépatites auto-immunes est sévère avec une probabilité de survie de l'ordre de 50% à 5ans en présence d'une cirrhose et de 90% en son absence. L'évolution vers la cirrhose après 3 ans est de 82% pour les hépatites auto-immunes de type II et de 43% pour les hépatites auto-immunes de type I. En l'absence de traitement, l'évolution se fait par poussées sur une durée de 8 à 15 ans. Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- L' âge jeune
- la positivité des anticorps anti-LKM1,
- l'allongement de l'INR
- un taux élevé de bilirubine
- une activité histologique importante

## **TRAITEMENT**

### ***1-But du traitement***

Dans l'hépatite auto-immune, le but du traitement est de limiter l'activité de la maladie et les rechutes ultérieures de manière à diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications.

Ce traitement est fondé sur 3 essais thérapeutiques historiques qui sont par ordre chronologique :

- l'essai du royal free hospital
- l'essai de la Mayo clinic
- l'essai du King's college hospital

Ces trois essais sont concordants pour dire que la corticothérapie seule ou en association avec l'azathioprine est efficace dans le traitement des hépatites auto-immunes et l'association prednisone –azathioprine offre le meilleur rapport bénéfice – risque avec une efficacité équivalente à celle de la prednisone seule avec significativement moins d'effets secondaires.

### ***2-Indications du traitement***

Selon les recommandations de l'AASLD ( association américaine pour l'étude du foie), Les indications au traitement sont les suivantes.

#### **Indications absolues**

Le traitement est nécessaire dans les situations suivantes:

- une forme fulminante qui est une urgence thérapeutique
- une cytolysse élevée avec des ALAT supérieures à 10 fois la normale (10N)
- des ALAT supérieures à 5 fois la normale (5N) avec des Gammaglobulines supérieures à 2 fois la normale (2N)
- des signes cliniques invalidants
- une atteinte histologique modérée à sévère définie par le degré de l'atteinte inflammatoire et de la nécrose.

#### **Indications relatives**

Pour les patients peu ou pas symptomatiques avec des ALAT ou des Gammaglobulines peu augmentées, une inflammation modérée en histologie, l'indication du traitement est relative car le rapport risque / bénéfice n'a pas été prouvé. En effet, à 5ans, la survie est normale avec 17% de cirrhose. Entre abstention et traitement, le choix sera essentiellement guidé par la clinique ( asthénie, myalgies)

#### **Absence d'indication**

Les patients cirrhotiques ont les mêmes indications au traitement, l'abstention sera de mise uniquement en cas de :

- cirrhose inactive
- cirrhose décompensée

### ***3-Modalités du traitement***

#### ***Modalités classiques (AASLD)***

##### **- Traitement initial**

Le but du traitement initial est la mise en rémission de la maladie. Les définitions des réponses au traitement initial sont les suivantes :

**La rémission** : définie par l'absence de symptômes, une bilirubine normale, des gammaglobulines normales, des transaminases  $< 2N$  et une histologie normale ou une inflammation minime sans hépatite d'interface.

**L'échec** défini soit par l'aggravation clinique, biologique et histologique malgré une bonne observance, soit par une augmentation des transaminases  $\geq 67\%$  , soit par l'apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie.

**La réponse incomplète** définie soit par l'absence d'amélioration ou par une amélioration partielle des éléments cliniques, biologiques et histologiques, soit par l'absence d'atteinte de rémission après 3ans de traitement.

Les grands essais thérapeutiques déjà cités, en particulier ceux de la Mayo clinic, ont permis d'établir que le traitement d'attaque doit être basé sur les corticoïdes. Deux modalités de traitement sont possibles, soit les corticoïdes en monothérapie, soit association corticoïdes-azathioprine ( Tableau I) . A dose égale l'efficacité des corticoïdes est considérablement renforcée par l'adjonction d'azathioprine. Cette association permet donc d'utiliser une dose moindres de corticoïdes et ainsi de limiter leurs effets secondaires. Par conséquent, le traitement combiné est le traitement recommandé sauf en cas de cytopénie, de grossesse, de pathologie cancéreuse, ou de déficit en thiopurine méhyl transférase. Alors que les corticoïdes agissent rapidement, 3 mois sont nécessaires pour la pleine efficacité de l'azathioprine.

**Le traitement permet d'obtenir un taux de rémission de 65% à 18 mois et de 80% à 3ans.** La rémission clinique et biologique est habituellement obtenue rapidement dans les 6 premiers mois de traitement, mais la rémission histologique est retardée de 6 à 12 mois, ce qui rend indispensable la poursuite du traitement pendant cette durée après l'obtention de la rémission biologique.

Les facteurs prédictifs d'échec du traitement sont :

- une nécrose sub-massive
- l'existence initiale d'un ictère
- l'existence initiale d'une ascite

La présence d'une cirrhose n'est pas prédictive d'une résistance au traitement et une diminution de la fibrose peut même être observée.

Chez les patients traités selon les recommandations de l'AASLD, la durée moyenne de traitement jusqu'à l'obtention d'une rémission est de 22 mois.

**Tableau I : Modalités du traitement initial selon les recommandations de l'AASLD**

|           | Prednisone seule (mg/j) | Traitement combiné |                      |
|-----------|-------------------------|--------------------|----------------------|
|           |                         | Prednisone (mg/j)  | Azathioprine ( mg/j) |
| Semaine 1 | 60                      | 30                 | 50                   |
| Semaine 2 | 40                      | 20                 | 50                   |
| Semaine 3 | 30                      | 15                 | 50                   |
| Semaine 4 | 30                      | 15                 | 50                   |
| Semaine 5 | 20                      | 10                 | 50                   |

Les complications sévères de la corticothérapie surviennent surtout pour une posologie quotidienne supérieure à 10mg pendant plus de 18 mois et que la prévalence des effets secondaires est supérieure à 60% pour une posologie  $\geq$  20mg/j pendant 10 ans.

Schématiquement, les patients sont donc traités pendant 2ans et 80% sont mis en rémission clinico-biologique. Une biopsie hépatique est alors recommandée car ses résultats sont les principaux facteurs prédictifs d'évolution à l'arrêt du traitement. En effet, **la rechute après arrêt du traitement, définie par une augmentation de l'activité des transaminases  $>$  3N et ou une augmentation de l'activité des gammaglobulines  $>$  20g/l** est très fréquente, globalement de 50% à 6mois et de 70% à 3ans. La fréquence de la rechute à 6mois n'est que de 20% si la biopsie de contrôle est normale, de 50% en cas d'hépatite purement portale et de 100% si une hépatite d'interface est présente ou s'il y a eu constitution d'une cirrhose sous traitement. A noter qu'une hépatite d'interface peut être présente chez 55% des patients ayant une réponse biologique.

En l'absence d'hépatite d'interface, le traitement est arrêté sur une période de 6semaines. Durant le sevrage en corticoïdes les tests hépatiques sont répétés toutes les deux semaines puis tous les 3mois pendant la 1<sup>ère</sup> année.

En présence d'une hépatite d'interface le traitement, sauf en cas d'effets secondaires majeurs, doit être prolongé aux doses minimales permettant de maintenir la réponse clinico-biologique.

#### **- Traitement des rechutes**

Si le diagnostic de rechute est précoce, le traitement d'attaque est à nouveau efficace mais la probabilité d'obtenir une rémission prolongée à l'arrêt du traitement diminue. Les malades qui rechutent ont un risque accru de progression vers la cirrhose et le développement d'effets secondaires du traitement notamment après la seconde rechute.

En cas de rechutes multiples  $\geq$  2, traitement au long cours est indiqué. L'azathioprine semble plus efficace dans la prévention des rechutes mais expose au risque de complications d'une immunosuppression prolongée.

#### **- Attitude thérapeutique en cas d'échec ou de réponse incomplète au traitement initial**

Les recommandations de l'AASLD dans ces 2situations sont les suivantes :

- **En cas d'échec**, le traitement se fera soit par de la prednisone en monothérapie à raison de 60 mg/j, soit par de la prednisone 30mg/j associée à l'azathioprine 150mg/j pendant au moins 1mois, puis diminution mensuelle (10mg et 50mg respectivement) en cas d'amélioration jusqu'aux doses habituelles d'entretien.
- **En cas de réponse incomplète**, il faut diminuer les posologies au niveau le plus bas permettant de maintenir un traitement au long cours avec absence d'aggravation .
- **En cas de survenue d'insuffisance hépatique aigue ou subaiguë** malgré le traitement, une transplantation hépatique doit être réalisée très rapidement.

### *Autres modalités et perspectives*

Le schéma thérapeutique adopté en France est différent, le traitement comporte 3phases :

- un traitement d'attaque
- une recherche de la dose minimale maintenant la rémission
- un traitement d'entretien pour éviter la survenue de rechute

En cas de résistance, il est raisonnable de vérifier l'observance du traitement et l'exactitude du diagnostic en se méfiant particulièrement d'un syndrome de chevauchement avec la cirrhose biliaire primitive ou la cholangite sclérosante. Après cette étape, différentes attitudes sont possibles mais les données ne reposent que sur des cas cliniques ou de très courtes séries. On peut proposer soit la ciclosporine dont l'efficacité est assez bien établie, le mycophénolate mofétyl, l'acide ursodésoxycholique, le budésonide, la 6 mercaptopurine, le tacrolimus ou le cyclophosphamide,

## **Conclusions**

Le traitement de l'hépatite auto-immune repose sur l'administration d'immunosuppresseurs. Ce traitement a une efficacité clinico- biologique immédiate remarquable mais ne doit pas être arrêté précocement. C'est le degré d'activité histologique résiduelle sous traitement qui est le principal facteur prédictif de récurrence à l'arrêt.

Lorsque le risque de récurrence apparaît relativement faible, il est souhaitable de proposer une tentative d'arrêt du traitement du fait de la fréquence de ses complications.

La place des autres immunosuppresseurs devra être précisée par des essais contrôlés multicentriques.