

## Le traitement de l'hépatite autoimmune

Jean-Charles Duclos-Vallée

Centre Hépato Biliaire

Hôpital Paul Brousse

L'hépatite autoimmune est une maladie sévère du foie de mauvais pronostic en cas de non traitement. En cas de non traitement, le taux de mortalité peut dépasser 80%, en particulier chez les patients avec un taux de transaminases à plus de 5 fois la normale et des IgG à plus de 2 fois la normale.

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.

Un traitement est nécessaire en cas :

- (1) De forme fulminante qui est une urgence thérapeutique représentée par la transplantation
- (2) D'hépatite subaigüe avec un taux de transaminases entre 5 et 10 fois la normale et des gammaglobulines supérieures à 2 fois la normale ;
- (3) De signes cliniques invalidants ;
- (4) Une atteinte histologique modérée à sévère (définie par le degré de l'atteinte inflammatoire et de la nécrose)

Une activité histologique minime peut ne pas justifier de traitement car celui-ci, dans cette indication, n'a pas prouvé son efficacité sur la survie à long terme.

La corticothérapie seule ou en association avec l'azathioprine est efficace dans le traitement des HAI. Les patients sous ce traitement immunosupresseur ont une réponse complète > 80% avec toutefois la présence d'effets secondaires qui peuvent être très importants. La combinaison prednisone-azathioprine est préférée du fait de la moindre fréquence des effets secondaires de la corticothérapie. Trop souvent les effets secondaires peuvent amener à l'abandon du traitement par le patient.

## Traitemen t Initial

La corticothérapie associée à l'azathioprine (prednisone: 1mg/kg/jour maximum 60 -mg/jour-azathioprine (Imurel \*): 50 à 100 mg/jour) constitue le traitement de choix. Le but d'une bithérapie est de diminuer rapidement les doses de corticoïdes, une fois la normalisation des transaminases obtenue. La baisse des doses s'effectue par paliers de 5 mg toutes les 2 semaines lorsque le taux de transaminases est < à 2 fois la normale. Les candidats à une bithérapie sont des femmes ménopausées, des patientes avec une ostéoporose ou une ostéomalacie, ou présentant une obésité, un diabète ou une hypertension artérielle.

Les candidats à une monothérapie par corticoïdes sont les patients qui présentent une cytopénie et les patientes qui désirent ou qui sont en cours de grossesse.

## Traitemen t d'entretien

La baisse des doses de corticoïdes s'effectue par paliers successifs, de façon à donner la dose de Cortancyl\* ou de Solupred\* minimum pour maintenir la normalisation des transaminases ; généralement entre 5 et 15 mg de corticoïdes par jour. Ce traitement doit être poursuivi pendant plusieurs années (5 à 10 ans en moyenne) jusqu'à ce que l'interruption des corticoïdes n'entraîne pas de rechute. Celle-ci se produit dans environ 50% des cas. C'est pourquoi, chez ces malades, le traitement corticoïde doit être maintenu indéfiniment afin de prévenir une rechute.

Dans le cas où l'interruption du traitement par corticoïdes est possible, il est préférable de maintenir l'azathioprine seul pendant 1 ou 2 ans car ceci permet une interruption avec un taux de rechute moindre.

Une biopsie de contrôle doit être réalisée à la fin du traitement dans le but d'apprécier l'amélioration histologique voire la réponse histologique. Le problème est de définir la « fin du traitement ». Selon une étude récente, au moins deux ans de normalisation complète du bilan hépatique sont nécessaires avant d'envisager un arrêt du traitement. La persistance d'une inflammation, malgré une normalisation des transaminases sériques est une contre-indication à l'arrêt du traitement.

En cas de grossesse, lorsque la bithérapie est déjà instituée, il est conseillé de ne pas arrêter l'azathioprine sous réserve d'une surveillance très rigoureuse

### **En cas de non réponse ou de complications sévères**

20% des malades ne répondent pas au traitement et l'absence de bénéfice thérapeutique s'observe habituellement dans les 3 premiers mois. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être proposées après l'essai d'une augmentation des doses de corticoïdes et d'azathioprine.

D'autres immunosuppresseurs tels que 6-mercaptopurine, cyclosporine, tacrolimus et mycépholate mofétil (MMF) peuvent être utilisés en deuxième intention. Le MMF paraît très efficace en terme de réponses biologique et histologique, chez des patients en rechute après l'association corticoïdes-azathioprine.

L'acide ursodesoxycholique associée à la corticothérapie, apporte un bénéfice au moins biologique à des doses de 750 mg/j. Ce traitement est bien sur conseillé dans les formes frontières.

### **La transplantation hépatique**

La transplantation hépatique est actuellement indiquée en cas d'hépatite (sub) fulminante résistant à un traitement à fortes doses par corticoïdes ou en cas de cirrhose accompagnée de complications sévères. L'hépatite auto-immune représente environ 5% des indications de transplantation pour cirrhose. Le taux de survie est de 80% en moyenne à 2 ans. La maladie peut récidiver jusque dans 40% des cas ; cette récidive, qui peut se manifester sous différentes formes (parfois sévères), serait favorisée par une immunosuppression insuffisante ou par un greffon présentant l'haplotype HLA DR3.