

**Protocole National de Diagnostic et de Soins  
(PNDS)**

**HEPATITE AUTO-IMMUNE**

La rédaction de ce PNDS a été coordonnée par le  
Professeur Jean-Charles Duclos-Vallée

Centre de Référence Constitutif des Maladies Inflammatoires  
des Voies Biliaires et Hépatites Auto-Immunes

Sous l'égide et avec le partenariat de la  
Filière de Santé « FILFOIE »



**Septembre 2021**

# Table des matières

Liste des abréviations .....	4
Synthèse du PNDS « Hépatite Auto-immune » à l'attention des médecins généralistes.....	5
Texte du PNDS.....	8
<b>1. Introduction .....</b>	<b>8</b>
1.1 Objectif .....	8
1.2 Méthode .....	8
1.3 Généralités .....	8
1.3.1 Définition .....	8
1.3.2 Epidémiologie .....	8
1.3.3 Physiopathologie .....	9
1.3.4 Classification.....	9
<b>2. Evaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
2.1 Objectifs principaux.....	9
2.2 Professionnels impliqués.....	10
2.3 Examen clinique chez l'adulte .....	10
2.4 Examen clinique chez l'enfant.....	11
2.5 Recherche d'une maladie associée .....	12
2.6 Explorations chez l'adulte .....	12
2.7 Explorations chez l'enfant .....	14
2.8 Connaître les principaux diagnostics différentiels .....	14
2.9 Etablir un score diagnostique.....	15
2.10 Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique .....	15
<b>3. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>16</b>
3.1 Objectifs.....	16
3.1.1 Chez l'adulte .....	16
3.1.2 Chez l'enfant .....	17
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) /Centres de référence/RCP .....	17
3.3 Prise en charge thérapeutique .....	18
3.3.1 Traitement de première ligne .....	18
3.3.2 Traitement de deuxième ligne .....	19
3.3.3 Traitement de troisième ligne.....	20
3.3.4 Peut-on arrêter le traitement ? .....	21
3.3.5 En cas d'hépatite aiguë sévère .....	21

3.3.6	<i>En cas de grossesse</i> .....	21
3.3.7	<i>A propos de la transplantation hépatique</i> .....	22
3.3.8	<i>Cas de l'enfant</i> .....	22
3.4	Education thérapeutique.....	23
3.5	Recours aux associations de patients.....	24
3.6	Transition enfant-adulte.....	24
3.7	La vaccination .....	24
<b>4.</b>	<b>Suivi</b> .....	<b>25</b>
4.1	Objectifs.....	25
4.2	Professionnels impliqués (et modalité de coordination) .....	25
4.3	Rythme et contenu des consultations.....	26
4.4	Examens complémentaires .....	26
4.5	Populations particulières.....	27
4.5.1	<i>Patient cirrhotique</i> .....	27
4.5.2	<i>Patient transplanté hépatique</i> .....	27
4.5.3	<i>En cas de grossesse</i> .....	28
	Bibliographie .....	29
	Annexe 1. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients.....	32
	Annexe 2. Liste des participants.....	39
	Annexe 3. Diffusion et financement du PNDS.....	40

## Liste des abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
Ac LKM-1	Anticorps anti-liver kidney micrososome de type 1
Ac LC1	Anticorps anti-liver cytosol de type 1
ALAT	Alanine aminotransférases
ALD	Affection de Longue Durée
AMA	Anticorps anti-mitochondries
AML	Anticorps anti-muscle lisse
ASAT	Aspartate aminotransférases
AZA	Azathioprine
BCG	Vaccin contre la tuberculose
CBP	Cholangite biliaire primitive
CSP	Cholangite sclérosante primitive
ETP	Education Thérapeutique du Patient
g-GT	Gamma glutamyl transpeptidase
HAI	Hépatite auto-immune
HAI-1	HAI de type 1
HAI-2	HAI de type 2
IFI	Immunofluorescence indirecte
IgA	Immunoglobulines A
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MMF	Mycophénolate mofétil
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
ROR	Rougeole, Oreillons, Rubéole
TH	Transplantation hépatique
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid-stimulating hormone
VHA	Virus de l'hépatite A
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
LSN	Limite supérieure de la normale
6-TGN	6-thioguanine nucléotides
6-MP	6-mercaptopurine

# Synthèse du PNDS « Hépatite Auto-immune » à l'attention des médecins généralistes

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie, qui touche avec prédilection la femme (sex ratio: 7 femmes pour 1 homme). Elle associe des anomalies biologiques incluant une perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases), une hypergammaglobulinémie et production d'auto-anticorps, essentiellement de type anticorps anti-nucléaires (AAN) et anticorps (Ac) anti-muscle lisse (AML), et un tableau histologique compatible.

Le pronostic de la maladie dépend essentiellement du degré de l'atteinte hépatique sous-jacente, c'est-à-dire de la présence d'une cirrhose éventuelle. Dans certains cas, l'HAI peut se présenter sous une forme aiguë sévère, voire fulminante. Le pronostic dépend alors de la précocité des thérapeutiques mises en œuvre, parfois très rapidement, telles qu'une corticothérapie, voire une transplantation hépatique (TH).

## **Evaluation initiale**

En raison d'une présentation initiale variée, tout médecin généraliste peut être amené à prendre en charge une HAI au début de ses manifestations. La première étape est la confirmation du diagnostic. Compte tenu de la rareté de la maladie et de l'impact pronostique de la précocité de la prise en charge, il est préférable de faire confirmer le diagnostic par un hépatologue ayant l'expérience de l'HAI (centres de référence, centres de compétence et leurs réseaux de correspondants).

Une fois le diagnostic d'HAI posé:

Il faut

- Mesurer l'activité et la sévérité de la maladie.
- Rechercher d'éventuelles maladies associées.
- Situer le (la) patient(e) dans son environnement familial, socio-professionnel et scolaire.
- Déterminer son degré d'information et le (la) rassurer.
- Apprécier son attitude psychologique vis-à-vis de l'HAI.
- Etablir un premier pronostic.
- Poser les indications thérapeutiques.
- Planifier et expliquer le suivi au long cours.

## **Prise en charge thérapeutique**

**L'éducation thérapeutique** est un élément-clé de la prise en charge. Elle portera en particulier sur les points suivants:

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation.
- Le profil évolutif doit être expliqué au patient(e) ainsi que les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître les signes cliniques avant-coureurs d'une poussée évolutive et consulter.
- Planification des examens de routine. Le patient doit comprendre l'intérêt du suivi systématique même en absence des symptômes.

- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risque de l'arrêt intempestif du traitement.
- Information diététique personnalisée: régime adapté du fait de la corticothérapie, éviction de la consommation d'alcool quotidienne et excessive.
- Encourager une activité physique d'entretien.
- Une contraception efficace peut être nécessaire selon les traitements utilisés. Celle-ci est indispensable lorsqu'un traitement tératogène est administré (mycophénolate mofétil (MMF)).
- Nécessité de dépister des cancers gynécologiques, en particulier liés à l'infection HPV.
- Un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire.
- Un cadre associatif dédié peut être utile.

### **Traitement médicamenteux**

L'objectif du traitement est d'obtenir le plus rapidement possible une réponse biochimique complète ainsi qu'une rémission histologique grâce au traitement d'attaque. La réponse biochimique complète est définie par la normalisation du taux d'ALAT et d'immunoglobulines G (IgG). Un autre objectif thérapeutique est le maintien d'une rémission afin d'éviter les rechutes grâce au maintien d'un traitement immunosuppresseur bien conduit. La corticothérapie représente le traitement initial de choix et est ensuite associée puis relayée par l'azathioprine (AZA) pour maintenir la rémission. Si ce traitement de première ligne ne permet pas une réponse biochimique complète à l'issue des 6 mois de traitement, un traitement de deuxième ligne peut être envisagé. En cas d'intolérance à l'azathioprine, il s'agit préférentiellement du mycophénolate mofétil. En cas de réponse insuffisante à l'azathioprine, il est recommandé de doser les métabolites de l'azathioprine afin d'adapter la posologie, avant de changer d'immunosuppresseur [1]. Dans les rares cas où le traitement de deuxième ligne ne serait pas efficace ou mal toléré, un traitement de troisième ligne peut être discuté.

### **Suivi**

La fréquence des consultations variera en fonction de la sévérité initiale et/ou de la survenue d'événements intercurrents.

Ce suivi est particulièrement important pour s'assurer de la bonne observance du traitement immunosuppresseur et de son efficacité, ainsi que pour rechercher d'éventuels effets secondaires. Le suivi est aussi important pour analyser l'évolution de la maladie hépatique sous-jacente en particulier en cas de fibrose sévère et de cirrhose.

Une évaluation clinique spécialisée est nécessaire à chaque modification de traitement.

De manière générale, la fréquence recommandée de l'évaluation clinique est d'une fois tous les 3 à 6 mois en période de quiescence. Cette fréquence est plus rapprochée (rythme mensuel) en cas de maladie évolutive, notamment en cas de rechute sévère.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

### **Informations utiles:**

Ce PNDS est disponible sur le site:

- de la Haute Autorité de Santé: [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)
- de la Filière des maladies rares du foie (FILFOIE): <https://www.filfoie.com/>

Liste des centres de références et de compétences: Annexe 1.

Filière de santé des maladies rares du foie (Filfoie): <https://www.filfoie.com/>

Orphanet : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Associations de patients:

- ALBI: association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires: <https://www.albi-france.org/>
- AMFE : association maladies foie enfants : <https://www.amfe.fr/>
- TRANSHEPATE: fédération des malades et greffés du foie:  
<https://www.transhepate.org/>

# Texte du PNDS

## 1. Introduction

### 1.1 Objectif

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un(e) patient(e) atteint(e) d'HAI. Ce patient peut être admis en ALD au titre de l'ALD 6 lorsque l'HAI est au stade de cirrhose ou lors d'un overlap syndrome (HAI-CBP) ou, au titre de l'ALD 31 lorsque l'HAI est à un stade pré-cirrhotique.

Le PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques et toutes les particularités thérapeutiques. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'HAI.

### 1.2 Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale.

Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par le groupe de travail (cf. Annexe 2).

Ce PNDS a pris en compte les recommandations internationales pour la prise en charge de l'HAI.

### 1.3 Généralités

#### 1.3.1 Définition

L'HAI est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la présence d'une cytolyse hépatique, d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps sériques et par un tableau histologique compatible [2,3]. En l'absence de traitement, l'HAI peut conduire à la survenue d'une cirrhose avec un risque de décompensation, d'insuffisance hépatique sévère et de décès.

#### 1.3.2 Epidémiologie

L'HAI est une maladie rare; sa prévalence en Europe est estimée entre 16 et 18 cas pour 100 000 habitants [4]. Il n'y a pas actuellement d'études épidémiologiques nationales utilisant les données nationales de santé (SNIIRAM et PMSi). Concernant, l'incidence, des travaux danois démontrent qu'elle a doublé entre 1994 et 2012 (24/100 000 à 35/100 000) [5]. Chez l'adulte,



l'HAI survient à tout âge, préférentiellement chez la femme plutôt entre 40 et 60 ans (ratio 3:1) [3] [5].

Comme chez l'adulte, l'incidence de l'HAI chez l'enfant a été multipliée par 6 entre les années 1990 et 2000 [6]. Elle est estimée à 0,23 pour 100 000 enfants [7].

### 1.3.3 Physiopathologie

Elle est imparfaitement comprise. Comme toute maladie auto-immune, elle résulte d'une « immunisation » vis-à-vis de cibles hépatiques. Cette immunisation est responsable de la production d'Ac dirigés en particulier contre des protéines nucléaires (AAN), des filaments fins d'actine (AML) constituants du cytosquelette cellulaire et certaines isoformes de la superfamille des cytochromes P450. Il n'y a toutefois aucune démonstration prouvant que ces autoanticorps soient responsables d'une toxicité cellulaire.

Cette réaction immunitaire est favorisée par des gènes de susceptibilité, en particulier des gènes d'histocompatibilité de classe II. Ceux-ci rendent compte d'une présentation antigénique « favorable » à l'attaque du système immunitaire. Certains facteurs infectieux tels que viraux (par exemple infection par le virus de l'hépatite C) pourraient favoriser le déclenchement de ce type de désordre immunitaire. Il en est de même pour le rôle de certains médicaments. Le rôle de facteurs environnementaux et du stress n'est pas démontré.

### 1.3.4 Classification

Selon le type d'auto-anticorps présents dans le sérum, deux types d'hépatites auto-immunes sont distingués. L'HAI de type 1 (HAI-1) est caractérisée par la présence d'AAN et/ou d'AML. L'HAI de type 2 (HAI-2) est caractérisée par la présence d'Ac anti-microsomes de foie et de rein (anti-LKM1) et/ou d'Ac anti-cytosol de type 1 (anti-LC1) [8].

## 2. Evaluation initiale

### 2.1 Objectifs principaux

Une première étape doit être dévolue à confirmer le diagnostic d'HAI et une deuxième étape doit privilégier l'annonce.

Concernant le diagnostic: il repose sur un faisceau d'arguments, clinico-biologiques et histologiques.

Concernant l'annonce, les points importants sont:

- L'explication du diagnostic, ses conséquences et les grandes lignes de la prise en charge selon le niveau culturel et de compréhension du patient;
- L'impact psychologique de l'annonce doit être pris en compte;
- Une explication physiopathologique accessible;
- Une description du stade de la maladie;

- La description du type de traitement qui sera entrepris;
- Les modalités de l'éducation thérapeutique;
- Une exposition des risques de survenue de rechute et progression de la maladie;
- La possibilité de prise en charge au titre de l'ALD; Le patient peut être admis en ALD au titre de l'ALD 6 lorsque l'HAI est au stade de cirrhose ou lors d'un overlap syndrome (HAI-CBP) ou, au titre de l'ALD 31 lorsque l'HAI est à un stade pré-cirrhotique;
- L'accès aux informations (sites Internet, plaquettes d'information, association de patients).

## 2.2 Professionnels impliqués

Compte tenu de la présentation, la prise en charge initiale pourra être assurée par:

- Le médecin généraliste ou un pédiatre généraliste. Le diagnostic doit alors être confirmé par un hépatologue.
- Les spécialistes d'adultes ou pédiatriques les plus souvent impliqués sont: hépatologues, gastroentérologues, médecins internistes, rhumatologues.

Un avis devra être pris auprès des centres de référence, des centres de compétence et de leurs réseaux de correspondants.

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

## 2.3 Examen clinique chez l'adulte

### • Interrogatoire

**L'interrogatoire** est un élément-clé de la démarche diagnostique de l'HAI. L'interrogatoire doit s'attacher aux:

- Antécédents personnels et/ou familiaux de maladies hépatiques.
- Antécédents personnels et/ou familiaux de maladies auto-immunes.
- Prise médicamenteuse ancienne et présente en précisant en particulier la prise d'antibiotiques (minocycline, doxycycline), diurétiques (nitrofurantoïne), anti-hypertenseurs, statines et biothérapies. Ces médicaments peuvent en effet être responsables d'une hépatite auto-immune « like » c'est-à-dire d'une atteinte hépatique immunomédiée.

### • Examen physique

**L'examen physique** doit être complet et doit rechercher:

- Des complications hépatiques: signes de cholestase, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale.
- Des manifestations dermatologiques telles que la présence d'un vitiligo.

- Des manifestations rhumatologiques: les manifestations articulaires sont essentiellement représentées par des arthralgies qui touchent essentiellement les coudes, poignets, genoux. Les atteintes axiales sont très rares.
- Des manifestations générales: une asthénie peut être présente, en particulier au moment de la découverte de la maladie et lors des poussées ou rechutes. D'autres manifestations telles que des douleurs abdominales, une perte de poids et des nausées peuvent être présentes.

## 2.4 Examen clinique chez l'enfant

L'HAI-1 représente deux-tiers des HAI et concerne préférentiellement les adolescents. L'HAI-2 concerne préférentiellement les nourrissons et jeunes enfants. Les circonstances du diagnostic sont similaires à celles de l'adulte.

Le diagnostic d'HAI doit être évoqué chez tout enfant présentant des signes d'atteinte hépatique aiguë, chronique, en apparence bénigne ou sévère. Les circonstances de découverte sont très variables:

- Hépatite aiguë mimant une hépatite virale aiguë A ou E dans 40 à 50% des cas, avec une phase prodromique associant fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, suivie de l'apparition d'un ictère avec urines foncées et selles décolorées.
- Hépatite grave avec insuffisance hépatique aiguë et encéphalopathie hépatique (~3% des cas d'HAI-1 et ~25% des cas d'HAI-2).
- Début insidieux par des symptômes non-spécifiques (asthénie, ictère, céphalées, anorexie, douleurs abdominales) (~40% des cas d'HAI-1 et ~25% des cas d'HAI-2).
- Complications d'une cirrhose avec hypertension portale (~10% des cas d'HAI -1 ou -2).
- Enfin, la découverte fortuite d'une augmentation des transaminases chez un enfant par ailleurs asymptomatique.

Environ un tiers des patients a une cirrhose au moment du diagnostic.

Comme chez l'adulte, des antécédents familiaux de maladies auto-immunes sont à rechercher à l'interrogatoire et sont présents dans près de 40% des cas. Une autre maladie auto-immune associée, présente dans 20 % des cas, est également à rechercher au diagnostic d'HAI, comme au cours du suivi: notamment thyroïdite et hypothyroïdie (8-23%), maladie inflammatoire du tube digestif (20%) et maladie cœliaque (5-10%).

Une HAI-2 peut être associée à d'autres atteintes endocriniennes correspondant au syndrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome), une maladie de transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène AIRE caractérisée par la triade candidose cutanéomuqueuse chronique – hypoparathyroïdie - insuffisance surrénale. D'autres causes génétiques à l'origine d'un déficit immunitaire et d'une HAI ont été également identifiées.

## 2.5 Recherche d'une maladie associée

- Thyroïdite auto-immune: il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite de Hashimoto
- Vitiligo
- Polyarthrite rhumatoïde
- Diabète de type 1
- Maladie inflammatoire digestive
- Lupus érythémateux aigu disséminé
- Maladie cœliaque
- Anémie hémolytique
- Uvéite
- Polymyosite
- Syndrome de chevauchement avec une maladie inflammatoire des voies biliaires (près de 20% des patients ayant une cholangite biliaire primitive (CBP) ont une HAI associée).

## 2.6 Explorations chez l'adulte

- Hémogramme avec compte de réticulocytes

À la recherche d'une:

- Anémie, qui peut être hémolytique en rapport avec une anémie hémolytique auto-immune.
- Thrombopénie qui peut refléter une hypertension portale et/ou une thrombopénie auto-immune.
- Bilan hépatique qui inclut la mesure du taux de transaminases, de la gamma-glutamyl-transpeptidase ( $\gamma$ GT), de la bilirubine totale et conjuguée et des phosphatases alcalines
- Bilan de coagulation qui inclut au minimum une mesure du taux de prothrombine et du facteur V pour apprécier la fonction hépatique
- Electrophorèse des protéines pour mesurer le taux d'albumine et de gamma-globulines, couplée à un dosage des immunoglobulines G. Une augmentation du taux sérique de gamma globulines ou d'immunoglobulines G (IgG) est présente chez 85% des patients. A noter que l'absence d'une élévation d'IgG n'exclut pas le diagnostic [9].
- AAN  
Ils doivent être recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2 qui est la méthode de référence. Le seuil de positivité est de 1/40 à 1/80. En cas de positivité, le laboratoire doit en préciser le titre et l'aspect (moucheté, homogène ou cerclé). Les AAN, volontiers de type homogène sont présents chez 43% des patients atteints d'HAI-1.
- AML  
Les AML sont aussi détectés en IFI avec un seuil de positivité de 1/40 et sont dirigés contre différents composants du cytosquelette (essentiellement filament fin d'actine (F-actine), présents chez environ 40% des patients. Les AML peuvent être détectés par technique ELISA, mais la technique d'IFI offre le meilleur rapport spécificité/sensibilité. La technique d'IFI nécessite une expertise; les tests doivent être effectués dans des laboratoires d'immunologie qui maîtrisent cette technique et l'interprétation.

- **Anti-LKM1**  
Ces anticorps sont détectés aussi en IFI sur coupes tissulaires de foie et de rein; le seuil de positivité est de 1/40.
- **Anti-LC1**  
Ils sont aussi détectés en IFI avec un seuil de positivité de 1/40.  
Anti-LKM-1 et anti-LC1 sont les marqueurs sérologiques de l'HAI-2. La prévalence des anticorps LKM-1 est de 66% et de 53% pour les anti-LC1.
- **Anti-SLA**  
Ils sont détectés par la technique ELISA avec un seuil de positivité de 1/40. Ils sont spécifiques du diagnostic d'HAI-1 et sont présents dans 15 à 30 %. Leur intérêt réside dans les cas où la détection des auto-Ac cités plus haut est négative.

D'autres auto-anticorps tels que les anticorps anti-mitochondries (AMA), anticorps anti-cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles peuvent être présents.  
L'absence d'auto-anticorps n'exclut pas le diagnostic d'HAI. Cette forme d'HAI est appelée séronégative.

#### ➤ **Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes**

Un bilan thyroïdien avec le dosage de TSH et d'Ac antithyroperoxydase sera effectué s'il y a un doute quant à l'existence d'une pathologie auto-immune thyroïdienne associée.  
Les examens seront guidés selon l'interrogatoire et l'examen clinique qui auront détecté des atteintes extra-hépatiques.

#### ➤ **La biopsie hépatique et l'examen histologique**

Il s'agit d'une des rares situations en hépatologie où la pratique de la biopsie est indispensable. Celle-ci doit être pratiquée en milieu hospitalier et dans un service spécialisé. Elle s'effectue soit par voie transpariétale soit par voie transjugulaire si la voie transpariétale est contre-indiquée, notamment en cas de troubles de l'hémostase.

Elle doit être effectuée pour confirmer le diagnostic et guider le traitement. Des éléments tels que la présence d'une hépatite d'interface (présence d'un infiltrat inflammatoire au sein de l'espace porte et au contact du parenchyme) et la présence de plasmocytes au sein de cet infiltrat sont des éléments importants pour le diagnostic, mais ils ne sont pas spécifiques. Ils peuvent être présents en cas d'hépatite virale ou médicamenteuse.

La biopsie analyse également la présence d'une fibrose et quantifie celle-ci selon le score METAVIR pour déterminer le caractère chronique et le pronostic de la maladie. Elle permet également d'apprécier l'existence de lésions de cholangite lymphocytaire ou de cholangite sclérosante parfois associées (syndrome de chevauchement).

#### ➤ **Examens permettant d'établir un pronostic qui sont représentés essentiellement par l'analyse du TP et du facteur V**

### ➤ Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel

Sérologies à la recherche d'une infection virale hépatotrope:

- Ac anti VHC;
- Ag HBs, anticorps anti-HBs, Ac anti-HBc;
- IgM et IgG anti-VHA;
- IgM et G anti-VHE.

Recherche d'une maladie de Wilson:

- Cuprémie, céruléoplasmine, cuprurie des 24h, cuivre échangeable.

## 2.7 Explorations chez l'enfant

Elles sont similaires à celles réalisées chez l'adulte [10].

L'hypergammaglobulinémie et l'augmentation des IgG sériques sont habituelles, mais des taux normaux sont rapportés dans 15% des cas d'HAI-1 et 25% des cas d'HAI-2.

La mise en évidence d'autoanticorps sériques n'est pas constante, alors que l'analyse histologique du foie est évocatrice d'hépatite auto-immune et que la réponse au traitement corticoïde est satisfaisante: la fréquence de cette forme d'HAI dite séronégative est imprécise (environ 10%); en outre, cette forme est susceptible de se compliquer d'une aplasie médullaire.

Un dosage d'IgA peut être réalisé dans la mesure où un déficit partiel en IgA est fréquent en cas d'HAI-2 (40% des cas).

L'association maladie cœliaque-HAI n'étant pas exceptionnelle, il est recommandé de réaliser la recherche d'anticorps IgA anti-transglutaminase en cas de cassure de la courbe de croissance staturopondérale et/ou de symptômes digestifs.

Enfin, la fréquence de l'association (concomitante ou décalée dans le temps) d'une cholangite sclérosante à une HAI-1 (la dénomination fréquemment utilisée chez l'enfant est celle de cholangite sclérosante auto-immune, ou de syndrome de chevauchement) impose de réaliser systématiquement une cholangio-IRM au moment du diagnostic d'HAI, et au cours du suivi en cas de cholestase [10].

## 2.8 Connaître les principaux diagnostics différentiels

- Le principal diagnostic différentiel est représenté par une hépatite médicamenteuse « immunomédiée » dont le tableau peut mimer en tout point une hépatite auto-immune. En effet, le tableau clinique, sérologique et histologique peut être tout à fait similaire à celui d'une hépatite auto-immune. Les principaux médicaments responsables sont la minocycline, la nitrofurantoïne, l'hydralazine, l'infliximab et la méthyl dopa [11-13].
- Devant la présence d'anomalies du bilan hépatique avec en particulier la prédominance d'une cytolyse, une hépatopathie virale liée à une infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C doit être suspectée.

- Rechercher la présence éventuelle d'une forme frontière ou syndrome de chevauchement (« overlap syndrome »).

L'HAI peut s'associer à d'autres pathologies auto-immunes telles que la CBP et la cholangite sclérosante primitive (CSP) qui atteignent les voies biliaires de différents calibres. On parle dans ce cas de syndrome de chevauchement. Le diagnostic est établi sur la présence des critères diagnostiques des deux maladies: HAI et CBP ou HAI et CSP. La prise en charge de ces formes rares repose sur la combinaison de deux traitements spécifiques pour chaque maladie et donc volontiers sur l'association corticothérapie-acide ursodéoxycholique [14].

## 2.9 Etablir un score diagnostique

Le diagnostic d'HAI repose sur des scores diagnostiques qui ont été établis par le groupe international des HAI en 1993 avec une révision en 1999 [15]. Ces scores ont été avant tout utilisés pour valider le diagnostic lors d'essais cliniques. Depuis 2008, un score simplifié est plus volontiers utilisé. Il tient compte du titre d'auto-anticorps, du taux d'IgG, de certains critères histologiques et de l'absence d'hépatite virale:

Variable	Seuil	Points
Auto-anticorps	ANA ou ML 1 :40	1
	ANA ou ML $\geq$ 1 :80	2
	LKM ( $\geq$ 1 :40) ou SLA +	2
IgG	$\geq$ LSN	1
	$>1.1 \times$ LSN*	2
Histologie hépatique	Compatible	1
	Typique	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2

- Diagnostic certain: score  $\geq$  7; diagnostic probable:  $\geq$  6

Ce score simplifié, qui a une forte sensibilité et spécificité, est utilisé maintenant largement pour décider de l'introduction d'une corticothérapie [16,17]. Ce score a été aussi validé pour le diagnostic d'HAI chez l'enfant [18].

## 2.10 Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique

- **Examens biologiques:**

Pour apprécier le degré de cytolyse et de cholestase:

- Mesure du taux de transaminases (ASAT, ALAT), du taux de GGT, de phosphatases alcalines, de bilirubine totale et conjuguée.

Pour apprécier la fonction hépatique:

- Taux de prothrombine, taux de facteur V.

- Numération formule sanguine hépatique à la recherche d'une hémolyse et/ou d'une thrombopénie associée.

- **Bilan immunologique:**

Dosage d'immunoglobulines G.

- Anticorps antinucléaires.
  - Anticorps anti-muscle lisse
  - Anticorps anti-LKM1 (liver-kidney-microsome).
  - Anticorps anti-LC1 (liver-cytosol de type 1).
  - Eventuellement recherche d'anticorps anti-SLA (soluble liver antigen).
- L'intérêt de la détection de ces auto-anticorps est détaillé plus haut.

- Echographie et doppler hépatique.
- Elastométrie hépatique par Fibroscan® (en l'absence de contre-indication).
- Pratique d'une biopsie hépatique par voie transpariétale ou transjugulaire selon l'hémostase.

## 3. Prise en charge thérapeutique

### 3.1 Objectifs

#### 3.1.1 Chez l'adulte

Les objectifs principaux de la prise en charge de l'hépatite auto-immune sont:

- Induire une rémission biochimique complète le plus rapidement possible, c'est-à-dire une normalisation du taux d'ALAT et d'IgG;
- Améliorer la qualité de vie du patient, notamment l'asthénie;
- Prévenir les rechutes, les poussées et ainsi la progression de la fibrose hépatique;
- Diminuer le risque de survenue de cirrhose et ses complications (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale, carcinome hépatocellulaire);
- Diminuer le recours à la transplantation hépatique.

Le meilleur moyen de parvenir à ces objectifs est de viser la rémission biochimique et histologique de l'HAI. Il est établi que les formes modérées à sévères d'HAI sont associées à un mauvais pronostic (décès ou nécessité d'avoir recours à la transplantation) [4]. Ces formes sont caractérisées par:

- Nécrose confluyente à la biopsie hépatique.
- Cytolyse à plus de 5 fois la normale sur les transaminases.
- Taux de  $\gamma$ -globulines ou d'IgG plasmatiques supérieur à 2 fois la normale.

Le traitement médicamenteux permet d'améliorer le bilan biologique hépatique, de diminuer la mortalité et d'améliorer la qualité de vie.



### 3.1.2 Chez l'enfant

Les mêmes objectifs que ceux concernant l'adulte doivent être atteints.

## 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) /Centres de référence/RCP

Le diagnostic, l'instauration du traitement médical, l'évaluation de son efficacité et de sa tolérance et la surveillance au long cours doivent être confiés au médecin spécialiste, le plus souvent hépato-gastroentérologue. En raison de la relative rareté de la maladie, il est souhaitable que le patient soit pris en charge par un spécialiste ayant l'expérience de l'hépatite auto-immune. Etant donné que l'hépatite auto-immune est une maladie chronique qui implique un suivi et un traitement longs, les professionnels suivants sont associés à la prise en charge:

- Médecin généraliste;
- Pédiatre;
- Médecin spécialiste en médecine interne ou rhumatologue, tout particulièrement en cas d'autre maladie auto-immune associée; l'avis d'un rhumatologue peut être indiqué pour évaluer le degré d'ostéoporose éventuelle et la prise en charge thérapeutique de celle-ci;
- Infirmière d'éducation thérapeutique;
- Le cas échéant, psychologue ou psychiatre;
- Le cas échéant, équipe de transplantation hépatique (cf. infra);
- Autres professionnels: assistante sociale, diététicienne.

Les dossiers, en particulier les dossiers difficiles, doivent être discutés au sein de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui incluent des cliniciens, radiologues, biologistes et anatomo-pathologistes.

Ces RCP sont organisées au sein des centres de référence.

Le plan national « Maladies rares » a permis la création de filières de soins fédérant les centres de référence et de compétence des maladies rares du foie. L'hépatite auto-immune est une des pathologies relevant du champ d'activité de la filière FILFOIE et de ses centres des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites auto-immunes. Cette filière met à disposition des « cartes d'urgence » émises par le ministère de la Santé qui facilitent la coordination autour du patient atteint d'hépatite auto-immune. Ces cartes précisent les éléments suivants: hépatopathie associée, médecin traitant, médecin spécialiste référent, type et dose des traitements administrés.

### 3.3 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite auto-immune repose sur un traitement d'induction et un traitement d'entretien. Les modalités du traitement de l'hépatite auto-immune chez l'enfant font l'objet d'un chapitre à part.

#### 3.3.1 Traitement de première ligne

Etant donné que le traitement repose sur des corticoïdes et des immunosuppresseurs, il convient d'évaluer précisément l'indication thérapeutique en fonction des effets indésirables attendus. Ce point est particulièrement important chez certains patients âgés asymptomatiques qui ont une faible activité inflammatoire à la biopsie ou sur les bilans biologiques. Dans cette population, le bénéfice thérapeutique des immunosuppresseurs n'est pas formellement établi. Il est également important de prendre en compte le caractère fluctuant du bilan biologique hépatique dans la décision thérapeutique. Par ailleurs, l'indication de traitement peut être justifiée par la présence de manifestations extra-hépatiques.

Les études anciennes ont montré que l'évolution hépatique était mauvaise en cas de cytolysse à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale du laboratoire, de nécrose confluyente à la biopsie hépatique et de taux de  $\gamma$ -globulines supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale [4]. En pareil cas, l'indication de traitement est formelle. Dans les autres cas, il est proposé de traiter les formes dites « actives » qui sont définies par le score HAI (cf. supra) supérieur ou égal à 4/18. En cas de transaminases inférieures à 3 fois la normale et de score HAI inférieur 4/18, le traitement est optionnel et si la décision de traitement n'est pas prise, il est proposé d'engager une surveillance au moins trimestrielle.

Le traitement **d'induction** repose sur la corticothérapie, associée ou non à l'AZA. Il est habituellement proposé de décaler d'environ 15 jours le début de l'azathioprine par rapport à l'introduction de la corticothérapie si le taux de bilirubine est  $> 100 \mu\text{mol/L}$  (6 mg/dL). Dans tous les cas, le traitement d'induction doit être réévalué régulièrement par un praticien spécialisé en prenant en compte la tolérance et l'efficacité thérapeutique. Les corticoïdes représentent le traitement de choix pour obtenir une rémission et l'azathioprine pour maintenir une rémission. Concernant la dose initiale de corticoïdes, elle est habituellement de 0,5 à 1 mg/kg/j de predniso(lo)ne avec ensuite une réduction progressive de la dose pour aboutir à l'interruption du traitement après 3 à 4 mois. Il y a encore un débat concernant la dose initiale mais il semble qu'une dose de 0,5 mg/kg à l'initiation soit suffisante pour les formes modérées [19]. L'objectif du traitement est la normalisation du bilan biologique hépatique, la disparition des signes cliniques et de l'inflammation histologique (si une biopsie est réalisée). D'un point de vue chiffré, la rémission biochimique est considérée comme atteinte en cas de normalisation des transaminases et du taux d'IgG.

- En raison du risque d'ostéoporose induite, le recours aux corticoïdes doit systématiquement être associé à une prescription de calcium et de vitamine D tout au long de la prise de ce traitement. Concernant la pratique de l'ostéodensitométrie et d'un traitement préventif, il est recommandé de suivre les recommandations de l'HAS relatives à la prise d'une corticothérapie au long cours (dose  $\geq 7,5$  mg/j d'équivalent

prednisone pendant au moins 3 mois). Une ostéodensitométrie du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur est recommandée sauf chez la femme ménopausée. Dans ce cas, un traitement par diphosphonates est administré systématiquement avec la corticothérapie et pendant une durée maximale de trois ans. Dans les autres cas, la décision de traitement d'un traitement préventif sera prise si le T- score (mesure de la densité minérale osseuse) est  $\leq 1,5$  sur au moins un site. Une surveillance tous les trois ans de l'ostéodensitométrie est recommandée.

L'absence de réponse thérapeutique (ou une réponse thérapeutique incomplète) doit faire discuter l'augmentation de la dose de corticoïdes. Il faut également rechercher un défaut d'observance et un éventuel diagnostic différentiel.

Le principal traitement alternatif à la corticothérapie systémique est le budésonide, en association ou non à l'AZA, son efficacité pour obtenir une rémission ayant été démontrée dans un essai randomisé [20]. Toutefois dans cette étude, le pourcentage de patients qui n'avait pas atteint une rémission complète biochimique à 6 mois était élevé dans les deux groupes et le groupe comparatif avait été traité avec des faibles doses de predniso(lo)ne et la décroissance des corticoïdes avait été rapide. Cette combinaison thérapeutique a été moins étudiée et ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une cirrhose. L'intérêt du budésonide réside essentiellement dans la fréquence moindre des effets indésirables.

Après obtention de la rémission biochimique, le risque de récurrence est élevé en cas d'arrêt du traitement. Il est donc proposé d'opter pour un traitement d'entretien pour une durée de 3 ans minimum (ou au moins deux ans après la rémission biochimique). Le risque de récurrence est plus important chez les patients présentant une inflammation histologique persistante, mais les biopsies sous traitement ne sont pas systématiquement proposées. En cas de récurrence, le traitement d'induction est repris selon les mêmes modalités que lors de la poussée initiale de la maladie.

Le traitement **d'entretien** repose essentiellement sur l'AZA, traitement habituellement prescrit à la dose de 1 mg/kg/j jusqu'à 2 mg/kg/j. Il est également possible de proposer la dose d'AZA minimale qui permet de maintenir les transaminases normales. Ce traitement est généralement bien toléré, mais nécessite une vigilance accrue lors de l'instauration thérapeutique en raison d'un risque de cytopénies, de symptômes abdominaux et de pancréatite aiguë allergique. Le risque néoplasique accru est débattu. La place du dosage des 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) n'est pas formellement établie, ce dosage pouvant avoir une place dans l'évaluation de l'observance thérapeutique.

### 3.3.2 Traitement de deuxième ligne

Le traitement de deuxième ligne est indiqué en cas d'intolérance au traitement ou de réponse insuffisante au traitement initial/de première ligne. Une réponse insuffisante est définie par l'absence de réponse biochimique complète à l'issue de 6 mois de traitement.

Il est recommandé de doser les métabolites de l'AZA en cas de réponse insuffisante. En effet, il existe une grande variabilité interindividuelle du métabolisme de l'AZA et en outre, un défaut d'observance peut être détecté par un taux très bas de métabolites (taux de nucléotides 6-thioguanine (6-TGN)  $< 220$  pmol/  $8 \times 10^8$  globules rouges). Il faut toutefois indiquer que ce dosage nécessite une expertise et qu'une reproductibilité satisfaisante doit

être démontrée [21-23]. Si le taux de 6-TGN est bas, la dose d'azathioprine peut être augmentée jusqu'à 2,5 mg/kg.

Lorsqu'une intolérance par l'azathioprine est suspectée, un relais par la 6-mercaptopurine (6-MP) peut être proposé à la dose de 0,5-1mg/kg/jour [24].

Avant d'introduire un traitement de deuxième ligne, le diagnostic initial d'HAI doit être rediscuté, en écartant un autre diagnostic différentiel tel qu'un syndrome de chevauchement, une hépatite médicamenteuse. L'hypothèse d'une toxicité à l'azathioprine peut être émise et peut nécessiter le recours à une biopsie hépatique.

Dans le cas d'une intolérance ou d'une inefficacité du traitement de première ligne, le mycophénolate mofétil (MMF) (500 mg x 2/j – 1g x 2/j) est volontiers proposé en deuxième ligne de traitement. Le MMF est une prodrogue du mycophénolate mofétil utilisé en transplantation d'organes et dans le traitement du lupus érythémateux disséminé. Le MMF inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, ce qui conduit à une déplétion en nucléotides de type guanine et donc l'inhibition de la synthèse d'ADN. Un traitement par MMF a été montré efficace et bien toléré dans des séries rétrospectives incluant des patients répondant mal ou intolérants au traitement de première ligne [25]. En effet, il a été montré que deux tiers des patients intolérants à l'azathioprine présentaient une réponse biochimique complète sous MMF [26]. Le traitement par MMF est absolument contre-indiqué en cas de grossesse; une contraception doit donc être prescrite.

En cas d'intolérance à l'azathioprine, au 6-MP et au MMF, une corticothérapie au long cours à la dose minimale efficace peut être proposée.

### 3.3.3 Traitement de troisième ligne

D'autres traitements immunosuppresseurs tels que le tacrolimus, la cyclosporine, le rituximab, l'infliximab peuvent être utilisés en cas d'intolérance ou d'inefficacité au MMF [1]. Le tacrolimus est la molécule de choix. Ces traitements doivent être instaurés au sein de centres experts après discussion en RCP.

Traitement 1 <sup>ère</sup> ligne	Traitement 2 <sup>e</sup> ligne	Traitement 3 <sup>e</sup> ligne
Traitement d'induction: prednisone	MMF Tacrolimus	Tacrolimus Cyclosporine Rituximab Infliximab
Traitement d'entretien: AZA ± prednisone (ou Budesonide)		

### 3.3.4 Peut-on arrêter le traitement ?

Le taux de rechute est très élevé en cas d'arrêt du traitement; il est donc conseillé d'attendre au moins trois ans et au moins deux ans de rémission complète pour tenter l'interruption thérapeutique. L'analyse histologique à partir d'une biopsie hépatique est volontiers recommandée. Il est conseillé de continuer le traitement immunosuppresseur si une inflammation histologique persiste. Toutefois, l'intérêt de la biopsie peut être limité par les biais d'échantillonnage. La présence de critères pronostiques solides tels qu'un taux d'ALAT < la moitié du seuil et un taux d'IgG < 12 g/l permet d'éviter la réalisation d'une biopsie dans de nombreux cas [27]. La biopsie hépatique peut néanmoins avoir un intérêt pour identifier une inflammation persistante malgré un bilan biologique normal et identifier une autre cause à la persistance d'anomalies du bilan hépatique (cause médicamenteuse, métabolique...). La rechute peut survenir plusieurs années après l'arrêt du traitement. Une surveillance à vie est donc recommandée.

### 3.3.5 En cas d'hépatite aiguë sévère

L'hépatite aiguë sévère peut être un mode de présentation de l'HAI (jusqu'à 20% des cas). Dans ce cas, on note fréquemment l'association d'un ictère marqué et d'une insuffisance hépatique (INR  $\geq 1,5$  et/ou TP < 50%). Ces patients doivent être pris en charge dans des centres spécialisés qui incluent une réanimation hépatique et qui ont l'expertise de la transplantation hépatique. La décision d'un traitement par corticoïdes est une décision difficile qui repose sur un ensemble de critères qui prennent en compte le degré de cholestase et d'insuffisance hépatique. L'indication de transplantation hépatique doit être discutée en cas d'une non-réponse à la corticothérapie après trois jours ou sept jours de traitement [4] [28].

### 3.3.6 En cas de grossesse

En règle générale, la grossesse se passe bien chez les patientes présentant une hépatite auto-immune. On note toutefois un risque plus élevé de complications obstétricales et fœtales. Les taux de prématurité et de retard de croissance *in utero* sont plus élevés. En revanche, le taux de fausse-couche ne semble pas être affecté, pas plus que les taux de complications hypertensives chez la mère. Si le taux de poussée d'HAI ne semble pas plus élevé pendant la grossesse du fait de la présence d'une tolérance immunitaire, il est conseillé de maintenir le traitement immunosuppresseur aux mêmes doses que celles qui ont permis de maintenir une rémission, sous réserve de la compatibilité du traitement avec la grossesse.

Concernant l'azathioprine, son administration pendant la grossesse ne semble pas entraîner de complications fœtales. De façon surprenante, celles-ci ont été observées plus fréquemment en l'absence d'azathioprine.

La présence d'une cirrhose lors de la conception augmente les risques de décompensation hépatique, en particulier en ce qui concerne les complications de l'hypertension portale. Un risque d'hémorragie digestive atteignant 50% a été rapporté [4]. Ce risque est important dans la deuxième moitié de la grossesse et lors de l'accouchement. Une fibroscopie pour évaluer l'hypertension portale et la traiter doit être discutée avant la conception et lors du deuxième

trimestre. L'administration de bêtabloquants est déconseillée du fait de leurs effets délétères sur la croissance foetale et sur la contraction utérine.

La prise de corticoïdes et d'azathioprine ne contre-indique pas l'allaitement.

Si les doses d'immunosuppresseurs ont été réduites, il faut être particulièrement vigilant pendant la période post partum et surveiller le bilan biologique pour pouvoir détecter une rechute. Il est donc conseillé de reprendre les doses initiales prescrites avant la conception.

### **3.3.7 A propos de la transplantation hépatique**

En raison des risques de progression de l'hépatite auto-immune vers la cirrhose et ses complications, il est souhaitable que les patients présentant une hépatopathie avancée soient adressés à un centre de transplantation le plus précocement possible dès les premiers signes d'insuffisance hépatocellulaire, afin d'organiser au mieux le suivi du patient en lien étroit avec son médecin spécialiste référent. En cas d'hépatite auto-immune révélée par une hépatite aiguë sévère (définie par un taux de prothrombine inférieur à 50%), il faut prendre l'avis du centre de transplantation rapidement, car une grande partie des patients ne répondront pas au traitement médical d'attaque par les corticoïdes et risquent d'évoluer vers une forme sub-fulminante ou fulminante [29]. En cas de forme sub-fulminante ou fulminante, l'avis du centre de transplantation et le transfert éventuel du patient s'imposent en urgence.

### **3.3.8 Cas de l'enfant**

En dehors des cas d'insuffisance hépatique aiguë compliquée d'encéphalopathie hépatique (hépatite fulminante), l'HAI répond habituellement bien au traitement immunosuppresseur quel que soit le degré de fibrose hépatique, avec un taux de rémission observé dans 90% des cas [10].

Le traitement conventionnel repose sur la prednisone (ou prednisolone) à la dose de 2 mg/kg/jour (60 mg au maximum). Dès que le dosage des transaminases diminue, la dose de corticoïdes est réduite progressivement sur une période de 4 à 8 semaines jusqu'à une dose d'entretien de 2,5 à 5 mg/jour pour une période d'au moins 3 ans. Chez la plupart des patients, une diminution >80% de la valeur initiale des transaminases est observée durant les 2 premiers mois de traitement, mais leur normalisation complète est souvent retardée de plusieurs mois. Durant les 6-8 premières semaines de traitement, le dosage des transaminases est à surveiller une fois par semaine pour ajuster la dose de corticoïdes. L'association initiale de l'azathioprine (1,5 à 2 mg/kg/jour) à la corticothérapie varie selon les centres: soit systématiquement, soit en cas d'absence de décroissance des transaminases sous corticothérapie.

## Traitement de seconde intention

L'utilisation du budésonide a fait l'objet de très peu d'études en pédiatrie et son utilisation reste encore marginale. La cirrhose est une contre-indication à son utilisation alors qu'elle est présente chez 30 à 40% des enfants au moment du diagnostic d'HAI. Le bénéfice de ce traitement en termes d'induction de rémission et de diminution des effets indésirables comparé à la prednisone n'a pas été démontré. Dans certaines situations rares de corticorésistance ou de corticodépendance, ou d'effets indésirables de la corticothérapie, d'autres traitements ont été proposés en association aux corticoïdes: les anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus), le mycophénolate mofétil (à la place de l'azathioprine). Les inhibiteurs de mTOR ont été proposés dans certaines formes réfractaires.

### **3.4 Education thérapeutique**

L'éducation thérapeutique (ETP) est souhaitable pour les patients atteints d'hépatite auto-immune. Elle vise à permettre au patient d'acquérir les compétences dont il a besoin dans le quotidien pour gérer au mieux le vécu et la prise en charge de la maladie. Dans l'hépatite auto-immune, l'éducation thérapeutique doit permettre en particulier de donner au patient les éléments de compréhension de la maladie, de son évolution et du traitement. La Haute Autorité de Santé a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique prenant en compte:

- Diagnostic éducatif individualisé avec le patient pour répondre à ses besoins
- Programme personnalisé d'ETP qui définit les niveaux de compréhension de la maladie que le patient peut acquérir
- Mise en œuvre des séances ETP
- Évaluation des acquis à l'issue de l'ETP

Plus spécifiquement, l'hépatite auto-immune nécessite une attention renforcée lors de l'ETP vis-à-vis de la corticothérapie et des immunosuppresseurs, leurs effets indésirables et leurs risques à long terme.

En termes de modification du mode de vie, il convient d'insister notamment sur la lutte contre le surpoids et l'obésité, la consommation excessive d'alcool. Ces éléments sont associés à la progression de la plupart des hépatopathies, bien que la relative rareté de la maladie ne permette pas d'avoir de données spécifiques dans l'hépatite auto-immune. De même, le tabac est associé à un risque majoré de progression vers la fibrose et le carcinome hépatocellulaire dans d'autres hépatopathies que l'hépatite auto-immune et sa consommation est donc à déconseiller. En cas de prise d'immunosuppresseurs comme l'azathioprine, l'exposition solaire doit être limitée afin de diminuer le risque de cancers cutanés, notamment de carcinomes.

### 3.5 Recours aux associations de patients

En raison du caractère chronique de l'hépatite auto-immune et de sa répercussion sur le quotidien et la qualité de vie, le recours aux associations de patients peut être envisagé pour ceux qui le souhaitent. L'association ALBI (association de lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires) réunit des patients atteints d'hépatite auto-immune et également de cholangite biliaire primitive, de cholangite sclérosante primitive et d'autres maladies du foie et des voies biliaires.

### 3.6 Transition enfant-adulte

La transition est un processus progressif et coordonné visant au transfert du jeune patient d'un service de soins pédiatrique vers un service pour adultes. Le transfert de la responsabilité médicale est une période complexe qui nécessite une collaboration étroite des équipes pédiatriques et de médecine d'adulte, tenant compte des besoins médicaux, psychosociaux et éducatifs des jeunes, afin d'éviter les ruptures de parcours de soins, les pertes de suivi et les arrêts de traitement. Des recommandations générales ont été élaborées par la filière de santé maladies rares-FILFOIE visant à optimiser la prise en charge des jeunes arrivant à l'âge adulte avant, pendant et après le transfert en médecine d'adultes [30]. Les éléments-clés sont: la préparation et l'éducation du patient, le choix anticipé du médecin référent spécialiste d'adultes, l'implication de la famille et la prise en compte de l'opinion de l'adolescent pour ce choix, la coordination des soins avec le médecin d'adultes, l'implication du médecin traitant. Le transfert se fait idéalement en période de stabilité clinique, psychologique et sociale. Aucun critère d'âge strict n'est établi, la flexibilité et l'adaptabilité sont essentielles. Pendant cette période, des consultations conjointes du médecin d'adultes et du pédiatre ou des consultations alternées sont recommandées en fonction des disponibilités et organisation des différents centres. [30-32].

### 3.7 La vaccination

Les patients atteints d'HAI reçoivent un traitement immunosuppresseur, et donc des recommandations vaccinales spécifiques doivent être observées.

Les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués, viraux ou bactériens (fièvre jaune, ROR, varicelle, BCG, polio oral), en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale.

En revanche, certains vaccins inactivés sont fortement recommandés, en particulier le vaccin contre la grippe saisonnière, qui doit être administré chaque année, et le vaccin contre le pneumocoque. Il est aussi recommandé de maintenir les rappels diphtérie-tétanos-poliomyélite une fois tous les dix ans. Le vaccin anti-HPV est recommandé chez les adolescents.

Il existe un risque de réponse immunitaire diminuée en lien avec l'immunodépression qui peut nécessiter des schémas de vaccination intensifiés.

La vaccination contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B est recommandée.



Concernant la COVID-19, les patients atteints d'hépatite auto-immune sont vivement encouragés à se faire vacciner en raison de la prise d'immunosuppresseurs. Il faut souligner qu'il ne semble pas que les patients atteints d'HAI aient un risque supérieur de contracter la maladie, d'en développer une forme grave et d'en décéder. Concernant les vaccins à technique ARN, la présence d'effets secondaires n'est pas plus élevée que dans la population générale. Au moment de l'écriture du présent PNDS (Mai 2021), aucune recommandation particulière en complément de celles des autorités sanitaires ne peut être proposée en faveur d'un type de vaccin. Le choix du vaccin dépendra donc surtout de la disponibilité des différents vaccins et de la stratégie vaccinale arrêtée par le ministère des Solidarités et de la Santé. Aucune recommandation ne s'applique à l'enfant: la vaccination n'est actuellement proposée qu'aux patients âgés de plus de 16 ans.

## 4. Suivi

### 4.1 Objectifs

Les objectifs du suivi sont les suivants:

- Vérifier que la maladie reste quiescente sous traitement immunosuppresseur sans progression de la fibrose.
- Évaluer la tolérance des médicaments et prendre en charge les effets secondaires d'un traitement au long cours.
- Traiter le plus rapidement possible les rechutes de la maladie.
- Évaluer la possibilité d'un arrêt du traitement.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalité de coordination)

Le patient atteint d'HAI doit être suivi par un hépatologue ayant une bonne connaissance de la maladie. D'autres professionnels de santé impliqués dans le suivi sont: un/une psychologue clinicien(ne) et un/une infirmière coordinatrice. Le médecin généraliste peut assurer des visites intermédiaires, en particulier chez un patient stable vu par le spécialiste deux fois par an. Il effectue la demande de prise en charge à 100% pour les affections de longue durée, prescrit les éventuels arrêts de travail, adresse le patient chez d'autres spécialistes en cas de pathologie concomitante (par exemple le médecin interniste en cas de pathologies auto-immunes systémiques associées à l'HAI).

En cas de syndrome de chevauchement avec une cholangite biliaire primitive ou une cholangite sclérosante primitive, le suivi implique fréquemment une discussion multidisciplinaire.

En cas de maladie auto-immune extra-hépatique concomitante le patient doit être suivi par les différents spécialistes d'organe (par exemple: rhumatologue, endocrinologue, neurologue).

En cas de progression de la maladie et d'indication de transplantation hépatique, le patient doit être adressé à un centre de greffe hépatique.

### 4.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme varie en fonction de l'intervalle par rapport au diagnostic:

- Si le diagnostic vient d'être fait, les consultations doivent être rapprochées.
- Après la phase initiale, les patients sont habituellement vus tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois environ si la maladie est stable.

Ce rythme change en fonction de la réponse aux corticoïdes, de la stabilité de la maladie, du besoin du patient.

Lors des consultations en hépatologie, seront évalués et recherchés:

- L'apparition de **nouveaux symptômes** par rapport à la consultation précédente comme fatigue, prurit (induit par une éventuelle cholestase associée), insomnie, irritation (induite par les corticoïdes).
- L'**observance** de la prise des médicaments.
- L'examen **clinique**: présence de signes d'intolérance aux corticoïdes comme faciès cushingoïde, éruption cutanée, acné, hirsutisme, prise de poids.
- La **biologie hépatique**, la numération-formule sanguine (effet secondaire de l'azathioprine).
- **Les anticorps anti-tissus et le dosage d'IgG sériques.**
- Les **examens complémentaires** requis.

### 4.4 Examens complémentaires

L'élastométrie (mesure de la dureté du foie par le Fibroscan®) est réalisée régulièrement à un rythme qui n'est pas consensuel (annuel, bisannuel). Cet examen non-invasif permet de rechercher une évolution de la fibrose malgré un contrôle biologique de la maladie hépatique [33]. Dans cette même étude, cette technique a permis également d'évaluer l'évolution de la fibrose [33]. Toutefois, l'élasticité a été moins étudiée dans l'HAI que dans les autres hépatopathies chroniques.

L'échographie abdominale doit être réalisée sur un rythme semestriel en cas de cirrhose. La pertinence du suivi échographique et son rythme en l'absence de cirrhose ne sont pas établis.

La biopsie hépatique se discute en cas de décision d'arrêt du traitement au long cours. Un bilan biologique hépatique normal n'est pas toujours associé à une rémission histologique. La biopsie hépatique est donc suggérée avant arrêt de traitement, car la présence d'une inflammation histologique doit faire envisager de poursuivre le traitement d'entretien.

## 4.5 Populations particulières

### 4.5.1 Patient cirrhotique

Les consultations du patient cirrhotique doivent être réalisées 2 fois/an si la cirrhose est compensée ou de façon plus rapprochée en cas de cirrhose décompensée.

Contenu des consultations:

- **Examen clinique**, à la recherche de signes de décompensation (ascite, œdèmes des membres inférieurs, encéphalopathie hépatique, ictère).
- **Biologie**: TP, plaquettes, bilirubine et créatinine notamment.
- **Échographie hépatique**: à réaliser chez les patients cirrhotiques 2 fois par an pour dépister le carcinome hépatocellulaire. Cet examen permet par ailleurs de vérifier l'absence de thrombose de la veine porte et de ses branches.
- **Fibroscopie gastrique**: à la recherche des varices et gastropathie d'hypertension portale chez les patients ayant des signes d'hypertension portale.

### 4.5.2 Patient transplanté hépatique

Le suivi des patients transplantés hépatiques comporte des consultations avec le médecin hépatologue spécialisé en transplantation hépatique pour l'adaptation du traitement immunosuppresseur et la surveillance du greffon. Le degré d'immunosuppression doit bien sûr être adapté en fonction d'une éventuelle récurrence de l'HAI sur le greffon qui est fréquente mais rarement sévère [34].

La fréquence et les modalités du suivi sont alors définies par le centre de transplantation.

Le rythme des consultations est rapproché la première année, tous les six mois par la suite.

Contenu des consultations:

- **Examen clinique**: il faut vérifier les effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs comme l'hypertension, la rétention hydrosodée, l'hypertrichose, l'acné, etc.
- **Bilan biologique**: effectué pour surveiller la fonction hépatique, la cytolyse et la cholestase, la glycémie, la fonction rénale, le dosage des médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine, évérolimus).
- **Biopsie hépatique**: la biopsie est parfois réalisée de façon protocolaire à 1, 2 et 5 ans pour s'assurer de l'absence de rejet et de récurrence de l'HAI (dans certains centres). Dans d'autres centres, elle est réalisée en cas de perturbations du bilan hépatique.
- **Échographie/scanner** pour vérifier l'intégrité du greffon hépatique, sa vascularisation et détecter rapidement des anomalies.
- **Autres bilans complémentaires** comme mammographie et consultation gynécologique, coloscopie, consultation dermatologique, prescrits en raison du risque accru de développement de cancers après transplantation.

### **4.5.3 En cas de grossesse**

Le suivi de grossesse doit être réalisé en parallèle par l'hépatologue et un gynécologue expert dans un centre de troisième niveau.

La patiente qui souhaite une grossesse doit informer son hépatologue.

Le traitement par mycophénolate mofétil doit être suspendu, idéalement 3 mois avant la conception. L'azathioprine ne présente pas de contre-indication en cas de grossesse.

Le traitement immunosuppresseur peut être réduit progressivement, en lien avec l'immunotolérance qui se développe pendant la grossesse.

La dose de traitement doit être ré-augmentée au moment de l'accouchement.

Les consultations doivent être réalisées tous les 3 mois pendant la grossesse.

Une surveillance rapprochée est indiquée dans les suites immédiates de l'accouchement.

Le traitement par azathioprine ne contre-indique pas l'allaitement.

## Bibliographie

- [1] Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH et al., «Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group,» *J Hepatol* , vol. 73, pp. 1496-1506, 2020 .
- [2] Krawitt EL, «Autoimmune Hepatitis,» *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 54-66, 2006.
- [3] Lohse AW, Mieli-Vergani G., «Autoimmune Hepatitis,» *J Hepatol*, vol. 55, pp. 171-182, 2011.
- [4] European Association for the Study of the Liver, «EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis,» *Journal of Hepatology*, vol. 63, p. 971–1004, 2015 .
- [5] Gronebaek L, Vilstrup H, Jepsen P., «Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study,» *J Hepatol* , vol. 60, pp. 612-617, 2014.
- [6] Mieli-Vergani G, Vergani D., «Budesonide for juvenile autoimmune hepatitis? Not yet,» *J Pediatr*, vol. 163, pp. 1246-8, 2013.
- [7] Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al., «Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis,» *Pediatrics*, vol. 136, pp. 1237-48, 2015.
- [8] Duclos-Vallée JC, Ballot E, Huguet S, et al., « Hépatites autoimmunes,» *Gastroentérologie clinique et biologique*, vol. 29, pp. 1236-1243, 2005.
- [9] Hartl J, Miquel R, Zachou K et al. , «Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG,» *JHEP Reports*, vol. 2, 2020.
- [10] Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U. et al., «Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement,» *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 66, pp. 345-360, 2018.
- [11] European Association for the Study of the Liver. , «EASL clinical practice guidelines : drug-induced liver injury,» *J Hepatol* , vol. 70, pp. 1222-1261, 2019.
- [12] Kleiner DE., «Drug-induced liver injury : the hepatic pathologist's approach,» *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 46, pp. 273-296, 2017.
- [13] De Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ et al., «Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury,» *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 15, pp. 103-12, 2017 .
- [14] Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V et al., «Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease : A Systematic Review and Meta-analysis,» *J. Clin. Med.*, vol. 9, p. 1445, 2020.
- [15] Alvarez F., Berg PA., Bianchi FB. et al. , «International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis,» *Journal of Hepatology* , vol. 31, pp. 929-938, 1999.
- [16] Muratori P, Granito A, Pappas G, et al., «Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis,» *Hepatology*, vol. 49, pp. 1782-1783 , 2009.
- [17] Yeoman AD, Westrook RH, Al-Chalabi T et al. , «Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease,» *Hepatology*, vol. 50, pp. 538-545, 2009.

- [18] Arcos-Marchanco JV et al. , «Accuracy of the Simplified Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children: Systematic Review and Decision Analysis.,» *J Clin Exp Hepatol*, vol. 9, p. 147–155, 2019.
- [19] Pape S, Gevers TJG, Belias M et al., «Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis,» *Clin Gastroenterol Hepatol* , vol. 17, pp. 2068-2075, 2019.
- [20] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel et al. , «Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis,» *Gastroenterology*, vol. 139, pp. 1198-1206, 2010.
- [21] Dubinsky , «Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease,» *Gastroenterology*, vol. 118, pp. 705-713, 2000.
- [22] Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL et al. , «Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease,» *Gut* , vol. 49 , pp. 665-670, 2001.
- [23] Bergan S., Rugstad H., Bentdal Ø., et al., «Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation,» *Transplantation*, vol. 66, pp. 334-339, 1998.
- [24] Van Den Brand FF., Van Nieuwkerk CMJ., Verwer BJ., et al., «Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands,» *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 48, pp. 761-767, 2018.
- [25] Efe C., Hagstrom H., Ytting H., et al., «Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis,» *Clin Gastroenterol Hepatol* , vol. 15, pp. 1950-1956, 2017.
- [26] Santiago P, Schwartz I, Tamariz L et al. , «Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis,» *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* , vol. 49, pp. 830-839 , 2019.
- [27] Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C et al. , «Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis,» *Journal of Hepatology*, vol. 62 , pp. 642-646, 2015.
- [28] De Martin E., Coilly A. Chazouillères O. et al. , «Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score,» *J Hepatol*, vol. 74, pp. 1325-1334, 2021.
- [29] Ichai P., Duclos-Vallée JC., Guettier C., et al. , «Usefulness of Corticosteroids for the Treatment of Severe and Fulminant Forms of Autoimmune Hepatitis,» *Liver Transplantation*, vol. 13, pp. 996-1003, 2007.
- [30] Antonini TM, Girard M, Habes D, et al. , «Optimization of the transition process of youth with liver disease in adulthood: a position paper from FILFOIE, the French network for paediatric and adult rare liver diseases.,» *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 44, pp. 135-141, 2020.
- [31] Vajro P, Fischler B, Burra P et al. , «The Health Care Transition of Youth With Liver Disease into the Adult Health System: Position Paper from ESPGHAN and EASL,» *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 66, pp. 976-990 , 2018 .

- [32] Debray D, Gorla O, Habes D, et al. , «Prise en charge des jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte : recommandations de la filière de santé Filfoie,» *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, vol. 25, pp. 1051-9, 2018.
- [33] Hartl J, Ehlken H, Sebode M et al. , «Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis.,» *Journal of Hepatology* , vol. 68, pp. 754-763, 2018.
- [34] Duclos-Vallée JC., Sebagh M., Rifai K., et al , «A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence,» *Gut*, vol. 52, p. 893–897, 2003.

# Annexe 1. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

## ❖ Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites autoimmunes – site coordonnateur

### **APHP - Hôpital Saint-Antoine**

Service d'Hépatologie - Bâtiment Jacques Caroli, 8ème étage - 184 rue du faubourg Saint Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12.

Secrétariat: Mme Florence Gonthier-Dahan - 01 49 28 28 36

Email: cmr.mivbh@aphp.fr

Coordonnateur: Dr Christophe Corpechot

## ❖ Centre de référence - site constitutif

### Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

#### **Villejuif-Kremlin Bicêtre**

Responsable: Pr Jean-Charles Duclos-Vallée

#### Hépatologie adulte

APHP – Hôpital universitaire Paul Brousse

Unité d'hépatologie

12, avenue Paul-Vaillant-Couturier B.P. 200 94804 VILLEJUIF Cedex

Tél: 01 45 59 34 33

Responsable: Pr Jean-Charles Duclos-Vallée

#### Hépatologie pédiatrique

APHP – Hôpital Bicêtre

Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques

78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICETRE

Tél: 01 45 21 37 90

Responsable: Pr Emmanuel Jacquemin

#### **Lille**

Responsable: Pr Alexandre Louvet

#### Hépatologie adulte

CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez

Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition

Rue Michel Polonovski 59037 LILLE CEDEX

Tél: 03 20 44 42 18

Responsable: Pr Alexandre Louvet

#### Hépatologie pédiatrique

CHRU Lille – Hôpital Jeanne de Flandre

Service de pédiatrie – Unité de Gastroentérologie

2 avenue Oscar Lambert 59000 Lille

Tél: 03 20 44 46 67 tapez 1

Responsable: Pr Frédéric Gottrand



Centre d'hépatologie adulte

**CHU Grenoble – Hôpital Albert Michallon**

Service d'hépatogastroentérologie

Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche

Adresse postale: CHU Grenoble Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9

Tél: 04 76 76 54 50

Responsable: Dr Marie-Noëlle HILLERET

❖ **Centres de compétence des maladies inflammatoires des voies biliaires et des hépatites autoimmunes**

Centre d'hépatologie pédiatrique

**APHP - Hôpital Necker-Enfants malades**

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique

149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tél: 01 44 49 57 44

Responsable: Pr Dominique Debray

Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte

**Caen**

Responsable: Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

*Hépatologie adulte*

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre

Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition

Avenue de la côte de nacre 14000 CAEN

Tél: 02 31 06 45 43

Responsable: Dr Isabelle Ollivier-Hourmand

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Caen – Hôpital Côte de Nacre

Service Pédiatrie médicale

Avenue de la côte de nacre 14000 CAEN

Tél: 02 31 27 25 94

Responsable: Dr Claire Dupont

**Lyon**

Responsable: Pr Fabien Zoulim

*Hépatologie adulte*

Hospices civils de Lyon - Hôpital de La Croix Rousse,

Service d'hépatologie gastro-entérologie

103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon

Tél: 04 26 10 92 07

Responsable: Pr Fabien Zoulim

*Hépatologie pédiatrique*

Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme-Mère-Enfant

Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques,

59 Boulevard Pinel, 69677 BRON cedex

Tél: 04 72 35 70 50

Responsable: Dr Mathias Ruiz

## **Marseille**

Responsable: Pr René Gerolami

### *Hépatologie adulte*

CHU Marseille - Hôpital La Timone  
Service d'Hépatogastroentérologie,  
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
Tél: 04 91 38 86 45

Responsable: Pr René Gerolami

### *Hépatologie pédiatrique*

CHU Marseille - Hôpital La Timone  
Service Hépatogastro-Entérologie  
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
Tél: 04 91 38 83 83

Responsable: Dr Bertrand Roquelaure

## **Rennes**

Responsable: Pr Edouard Bardou-Jacquet

### *Hépatologie adulte*

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou  
Service des maladies du foie  
2 rue Henri le Guilloux 35000 RENNES  
Tél: 02 99 28 42 98

Responsable: Pr Edouard Bardou-Jacquet

### *Hépatologie pédiatrique*

CHU Rennes - Hôpital Sud  
Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent,  
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 RENNES  
Tél: 02 99 26 71 14

Responsable: Dr Laure BRIDOUX-HENNO

## **Rouen**

Responsable: Dr Odile Gorla

### *Hépatologie adulte*

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle  
Service d'hépatogastro-entérologie  
1 rue de Germont 76000 ROUEN  
Tél: 02 32 88 82 60

Responsable: Dr Odile Gorla

### *Hépatologie pédiatrique*

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle  
Service de Gastroentérologie pédiatrique  
1 rue de Germont 76000 ROUEN  
Tél: 02 32 88 06 18

Responsable: Dr Clémentine Dumant

**Toulouse**

Responsable: Pr Christophe Bureau

*Hépatologie adulte*

CHU Toulouse – Hôpital Rangueil

Service de gastro-entérologie et hépatologie

1 Avenue du Professeur Jean Poulhès, 31400 Toulouse

Tél: 05 61 32 29 60

Responsable: Pr Christophe Bureau

*Hépatologie pédiatrique*

CHU Toulouse - Hôpital des enfants

Service Hépatologie Gastroentérologie et nutrition pédiatriques,

330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 TOULOUSE

Tél: 05 34 55 85 66

Responsable: Dr Pierre Broué

Centres d'hépatologie adulte**CHU Amiens – Hôpital Sud**

Service d'hépatogastroentérologie

1 rond-point du Professeur Christian Cabrol 80054 Amiens

Tél: 03 22 08 88 71

Responsable: Pr Eric Nguyen-Khac

**CHU Angers**

Service d'hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive

4 rue Larrey 49100 ANGERS

Tél: 02 41 35 31 42

Responsable: Pr Paul Cales

**CHU Besançon – Hôpital Jean Minjot**

Service d'hépatologie

3 Boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON

Tél: 03 81 66 84 21

Responsable: Pr Vincent di Martino

**APHP – Hôpital Avicenne**

Service d'Hépatologie

125 rue de Stalingrad 93 000 Bobigny

Tél: 01 48 02 62 55

Responsable: Pr Nathalie Ganne-Carrié

**CHU Bordeaux – Hôpital Haut-Lévêque**

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive

Avenue Magellan 33600 PESSAC

Tél: 05 57 65 64 39

Responsable: Pr Victor de Lédighen

**CHU Brest**

Service d'hépatologie gastro-entérologie

Boulevard Tanguy Prigent 29609 BREST CEDEX

Tél: 02 98 34 71 15

Responsable: Pr Jean-Baptiste Nousbaum

**CHU Clermont-Ferrand – CHU Estaing**

Service de médecine digestive et hépato-biliaire  
1 Place Lucie Aubrac 63100 CLERMONT-FERRAND  
Tél: 04 73 75 05 04  
Responsable: Pr Armand Abergel

**APHP – Hôpital Beaujon**

Service d'Hépatologie  
100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy  
Tél: 01 40 87 55 22  
Responsable: Dr Audrey Payancé

**APHP – Hôpital Henri Mondor**

Service d'hépatologie  
51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 CRETEIL  
Tél: 01 49 81 23 67  
Responsable: Pr Vincent Leroy

**CHU Dijon – Hôpital du Bocage**

Service d'hépatogastro-entérologie  
14 rue Paul Gaffarel, 21000 DIJON  
Tél: 03 80 29 37 50  
Responsable: Dr Anne Minello

**CHU Limoges – Hôpital Dupuytren**

Service d'hépatogastroentérologie et nutrition  
2 avenue Martin Luther King 87000 LIMOGES  
Tél: 05 55 05 87 26  
Responsable: Dr Marilyn Debette Gratien

**CHRU Montpellier – Hôpital Saint-Eloi**

Service hépatogastro-entérologie  
80 avenue Augustin Fliche 34000 MONTPELLIER  
Tél: 04 67 33 70 62  
Responsable: Pr Dominique Larrey

**CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois**

Service de Gastro-Entérologie et Hépatologie  
5 Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy  
Tél: 03 83 15 33 54  
Responsable: Pr Jean-Pierre Bronowicki

**CHU Nantes - Hôtel Dieu**

Service hépatogastro-entérologie, oncologie digestive et assistance nutritionnelle  
1 Place Alexis-Ricordeau, 44000 NANTES  
Tél: 02 40 08 31 52  
Responsable: Dr Jérôme Gournay

**CHU Nice – Hôpital de l'Archet**

Service d'hépatologie  
151, route de Saint Antoine de Ginestière, CS 23079 - 06202 Nice Cedex 3  
Tél: 04 92 03 60 12  
Responsable: Pr Albert Tran

**CHR Orléans – Nouvel hôpital d’Orléans**

Service d’hépatologie gastro-entérologie et oncologie digestive  
14, avenue de l’hôpital, 45100 Orléans La Source  
Tél: 02 38 51 42 45  
Responsable: Dr Damien Labarriere

**APHP – Hôpital Cochin**

Service d’hépatologie  
27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 PARIS  
Tél: 01 58 41 42 43  
Responsable: Dr Marion Corouge

**APHP – Hôpital La Pitié Salpêtrière**

Service d’hépatogastro-entérologie  
47-83 Boulevard de l’Hôpital, 75013 PARIS  
Tél: 01 42 17 80 14  
Responsable: Dr Pascal Lebray

**CHU Pointe à Pitre/Les Abymes**

Service d’Hépatogastroentérologie  
1 Route De Chauvel, 97139 Les Abymes  
Tél: +590 590 89-1010  
Responsable: Dr Moana Gelu-Simeon

**CHU Poitiers – Hôpital de la Milétrie**

Service d’hépatogastro-entérologie et assistance nutritive  
2 rue de la Milétrie 86000 POITIERS  
Tél: 05 49 44 44 38  
Responsable: Pr Christine Silvain

**CHU Reims – Hôpital Robert Debré**

Service gastro-entérologie et hépatologie  
Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX  
Tél: 03 26 78 71 70  
Responsable: Dr Alexandra Heurgué

**CHRU Strasbourg – Hôpital Civil**

Service d’hépatologie  
1 place de l’hôpital BP 426 67091 STRASBOURG cedex  
Tél: 03 69 55 05 12  
Responsable: Pr François Habersetzer

**Centre hospitalier de Polynésie française**

Service de gastro entérologie  
Avenue Charles de Gaulles, 98713 TAHITI, POLYNESIE FRANCAISE  
Tél: +689 40 48 62 95  
Responsable: Dr Bertrand Condat

**CHRU Tours – Hôpital Trousseau**

Service hépatogastro-onco-entérologie  
Avenue de la République 37170 Chambray-Lès-Tours  
Tél: 02 47 47 59 16  
Responsable: Dr Charlotte Nicolas

❖ **Associations de patients**

**Association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires (ALBI)**

Présidente: Mme Angela Leburgue

Mail: [info@albi-france.org](mailto:info@albi-france.org)

Site internet: <https://www.albi-france.org>

**Association maladies foie enfants (AMFE)**

Présidente : Mme Laure Dorey

Mail : [contact@amfe.fr](mailto:contact@amfe.fr)

Site internet : <https://www.amfe.fr/>

**Association TRANSHEPATE – Fédération nationale des malades et transplantés hépatiques**

Siège social: 6 rue de l'Aubrac 75012 Paris

Mail: [contact.transhepate@gmail.com](mailto:contact.transhepate@gmail.com)

Site internet: <https://www.transhepate.org/>

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLEE: Professeur d'Hépatologie, Coordinateur du Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies biliaires et d'Hépatites Auto-Immunes Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul-Brousse, 94800 Villejuif; e-mail [jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr](mailto:jean-charles.duclos-vallee@aphp.fr)

Ont participé à l'élaboration du PNDS:

### Rédacteurs

- P<sup>r</sup> Jean-Charles DUCLOS-VALLEE, hépatologue, Villejuif
- P<sup>r</sup> Dominique DEBRAY, hépatologue pédiatre, Paris
- D<sup>r</sup> Eleonora DE MARTIN, hépatologue, Villejuif
- P<sup>r</sup> Alexandre LOUVET, hépatologue, Lille

### Groupe de travail multidisciplinaire

- P<sup>r</sup> Jean Baptiste NOUSBAUM, hépatologue, Brest
- P<sup>r</sup> Georges-Philippe PAGEAUX, hépatologue, Montpellier
- P<sup>r</sup> Alain LACHAUX, hépatologue pédiatre, Lyon
- Mme Sylvie Hillion, infirmière référente ETP et HAI, Villejuif
- Mme Mathilde Gaillot, infirmière référente ETP et HAI, Villejuif
- Mme Angela LEBURGUE, Présidente de l'association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires (ALBI), Versailles
- D<sup>r</sup> Laure PAGNARD-BRANCHE, médecin généraliste, Loos

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS HAI ont rempli une déclaration d'intérêt.

### Modalité de concertation du groupe de travail:

Echanges continus par téléphone et courriels.

## Annexe 3. Diffusion et financement du PNDS

Le PNDS et son argumentaire sont mis en ligne sur le site internet de la HAS (<https://www.has-sante.fr/>) et sur le site de la filière FILFOIE (<https://www.filfoie.com/>).

Ce PNDS est lauréat de l'appel à projet PNDS 2019 de la DGOS.

La réalisation de ce PNDS n'a fait l'objet d'aucun autre financement particulier.