

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hépatite Auto-Immune

Argumentaire

**Centre de référence constitutif des maladies inflammatoires
des voies biliaires et hépatites auto-immunes**



Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence constitutif des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites auto-immunes. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Hépatite Auto-Immune (HAI).
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière Filfoie (<https://www.filfoie.com/>).

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
Préambule.....	6
Argumentaire.....	7
Synthèse médecin généraliste.....	7
PNDS.....	8
1. Introduction.....	8
1.1 Objectif.....	8
1.2 Méthode.....	8
1.3 Généralités.....	9
1.3.1 Définition.....	9
1.3.2 Epidémiologie.....	13
1.3.3 Physiopathologie.....	24
1.3.4 Classification.....	24
2. Evaluation initiale.....	25
2.1 Objectifs principaux.....	25
2.2 Professionnels impliqués.....	25
2.3 Examen clinique chez l'adulte.....	25
2.4 Examen clinique chez l'enfant.....	25
2.5 Recherche d'une maladie associée.....	25
2.6 Explorations chez l'adulte.....	26
2.7 Explorations chez l'enfant.....	27
2.8 Connaître les principaux diagnostics différentiels.....	29
2.9 Etablir un score diagnostique.....	40
2.10 Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique.....	43
3. Prise en charge thérapeutique.....	44
3.1 Objectifs.....	44
3.1.1 Chez l'adulte.....	44
3.1.2 Chez l'enfant.....	44
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) /Centres de référence/RCP.....	44
3.3 Prise en charge thérapeutique.....	44
3.3.1 Traitement de première ligne.....	44
3.3.2 Traitement de deuxième ligne.....	47
3.3.3 Traitement de troisième ligne.....	53
3.3.4 Peut-on arrêter le traitement ?	53
3.3.5 En cas d'hépatite aiguë sévère.....	54
3.3.6 En cas de grossesse.....	55
3.3.7 A propos de la transplantation hépatique.....	55
3.3.8 Cas de l'enfant.....	56
3.4 Education thérapeutique.....	56
3.5 Recours aux associations de patients.....	56
3.6 Transition enfant-adulte.....	57
3.7 La vaccination.....	61
4. Suivi.....	61
4.1 Objectifs.....	61
4.2 Professionnels impliqués (et modalité de coordination)	61
4.3 Rythme et contenu des consultations.....	61
4.4 Examens complémentaires.....	61
4.5 Populations particulières.....	64
4.5.1 Patient cirrhotique.....	64
4.5.2 Patient transplanté hépatique.....	64
4.5.3 En cas de grossesse.....	64
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	65

Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS	66
Annexe 3. Liste des participants	67
Références bibliographiques	68

Liste des abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
Ac LKM-1	Anticorps anti-liver kidney microsome de type 1
Ac LKM3	Anticorps anti-liver kidney microsome de type 3
Ac LC1	Anticorps anti-liver cytosol de type 1
ALAT	Alanine transaminase
AML	Anticorps anti-muscle lisse
Anti-SLA	anti-soluble liver antigen
Anti-TBC	Antibiotiques/antituberculose
ASAT	Aspartates aminotransférases
AUDC	Acide ursodésoxycholique
AZA	Azathioprine
CBP	Cholangite biliaire primitive
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CPIRM	Cholangiopancréatographie par imagerie par résonance magnétique
CPRE	Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CSA	Cholangite sclérosante auto-immune
CSP	Cholangite sclérosante primitive
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g-GT	Gamma glutamyl transpeptidase
HAI	Hépatite auto-immune
HAI-1	HAI de type 1
HAI-2	HAI de type 2
IAIHG	International Auto-immune Hepatitis Group
IBDQ	Inflammatory bowel disease questionnaire
IC	Intervalle de confiance
IgA	Immunoglobulines A
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
INR	International Normalized Ratio
LSN	Limite supérieure de la normale
MMF	Mycophénolate mofétil
NAC	N-acetylcysteine
OR	Odds ratio
PAL	Phosphatases alcalines
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RR	Risque Relatif
TG	Thioguanine
TH	Transplantation hépatique
TPMT	Thiopurine méthyltransférase
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
6-TGN	6-thioguanine nucléotides
6-MP	6-mercaptopurine

Préambule

Le PNDS sur l'Hépatite Auto-Immune (HAI) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS: www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS HAI.

Argumentaire

Synthèse médecin généraliste

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH et al. 2020) [1]	Présentation d'un algorithme de traitement de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne pour les enfants et les adultes contribuant à standardiser les approches thérapeutiques, afin d'améliorer la prise en charge des patients et de permettre la comparaison des résultats des traitements entre les publications scientifiques.	–	–	HAI	Réponse biochimique au traitement. Effets secondaires.	<p>Les patients atteints d'HAI ont besoin d'alternatives au traitement de 1^{ère} ligne (AZA + stéroïde) dans 2 cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse insuffisante = absence de rémission, - Ou intolérance due aux effets secondaires. <p><u>Réponse incomplète</u> La rémission biochimique de l'HAI est définie par des transaminases normales ainsi que des taux d'IgG normaux et la rémission histologique est définie par un indice d'activité de l'hépatite (HAI-score) allant jusqu'à 3 sur 18.</p> <p>Pour les patients qui n'obtiennent pas de rémission avec le traitement de 1^{ère} ligne :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calculer le niveau de 6-TGN avant de commencer à administrer d'autres immunosuppresseurs. <ul style="list-style-type: none"> - Taux de 6-TGN inférieurs à 220 pmol par 8 × 10⁸ globules rouges : après exclusion de la non-observance, optimisation des taux de 6-TGN: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Soit par une augmentation de la dose d'AZA, ➢ Soit par l'association d'AZA à faible dose et d'allopurinol. - Taux de 6-TGN supérieurs à 220 pmol pour 8 × 10⁸ globules rouges : des diagnostics alternatifs ou concomitants à l'HAI doivent être envisagés avant d'intensifier le traitement par stéroïdes et AZA. 2. En cas de réponse toujours incomplète, un traitement de 3^{ème} ligne, doit être tenté chez les patients dont la maladie est active et progressive malgré l'intensification du traitement. <p><u>Intolérance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients atteints d'HAI qui ne tolèrent pas le traitement de 1^{ère} ligne en raison d'effets secondaires, doivent être traités par la 6-MP ou

					<p>le MMF avant de commencer le traitement de 3^{ème} ligne.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pédiatrie, la croissance, les problèmes d'observance et la disponibilité d'immunosuppresseurs en solution buvable pour les petits enfants peuvent être des raisons supplémentaires pour adapter la stratégie de traitement. <p><u>Traitement de troisième intention</u> Aucune préférence claire n'est donnée à un seul immunosuppresseur en tant que traitement de troisième ligne. Les études comparatives font défaut et aucune des thérapies utilisées n'est encore approuvée. Des approches standardisées sont nécessaires pour rendre les études comparables et permettre une analyse comparative de l'efficacité à l'avenir. Traitement de 3^{ème} ligne: tacrolimus, ciclosporin, infliximab, rituximab, methotrexate, cyclophosphamide ou everolimus.</p>
--	--	--	--	--	--

PNDS

1. Introduction

1.1 Objectif

1.2 Méthode

1.3 Généralités

1.3.1 Définition

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Krawitt EL. 2006) [2]	Présentation de l'hépatite auto-immune	–	–	HAI	–	<p>L'HAI est une maladie généralement progressive et chronique. Elle touche les enfants et les adultes.</p> <p><i>Pathogénèse</i> La cause de l'HAI est inconnue.</p> <p><i>Diagnostic</i> Le diagnostic est basé sur les changements histologiques, les caractéristiques cliniques et biochimiques, les auto-anticorps circulants et les niveaux anormaux de globulines sériques.</p> <p><i>Syndrome de chevauchement</i> Des formes d'HAI partagent des caractéristiques avec d'autres maladies hépatiques auto-immunes: la CBP et la CSP.</p> <p><i>Complications</i> Les complications de l'HAI sont les mêmes que pour toutes maladies hépatiques évolutives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le carcinome hépatocellulaire. - L'hépatite chronique peut évoluer vers une cirrhose et, finalement, vers un carcinome. Cependant, le carcinome est moins fréquent dans l'HAI que dans l'hépatite virale chronique. <p><i>Traitement</i> L'hétérogénéité de l'HAI souligne la nécessité d'une thérapie individualisée chez les adultes et les enfants. L'HAI répond généralement à un traitement anti-inflammatoire (prednisone ou prednisolone) ou immunosuppresseur (azathioprine), ou aux deux. Le traitement initial consiste en une thérapie combinée afin d'éviter ou d'atténuer les effets secondaires du traitement par corticostéroïdes. Une autre approche consiste à attendre la rémission avant de commencer un traitement à l'azathioprine ou à la mercaptopurine Un traitement à vie peut être nécessaire, en particulier pour les patients atteints d'HAI de type 2 et ceux qui présentent une cirrhose au moment de la</p>

					<p>présentation.</p> <p><i>Autres traitements</i> L'utilisation d'autres médicaments repose sur des données obtenues à partir de cas cliniques incluant des petits nombres de patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La cyclosporine s'est révélée efficace dans un groupe de patients adultes qui étaient résistants aux corticostéroïdes. - Un traitement à la cyclosporine pendant six mois suivi de l'administration de prednisone et d'azathioprine a été signalé comme ayant réussi à induire une rémission chez les enfants. <p>Et, des données limitées sont disponibles concernant l'utilisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Du tacrolimus; - Du méthotrexate; - Du cyclophosphamide; - De l'ursodiol; - Du budésonide; - Et du mycophénolate mofétil. <p><i>Syndrome de chevauchement</i> Le traitement de l'HAI positive aux anticorps antimitochondriaux est identique à celui décrit pour l'HAI classique.</p> <p><i>Transplantation hépatique</i> La TH peut être indiquée chez les patients qui ne répondent pas au traitement et chez qui la maladie en phase terminale se développe.</p>
--	--	--	--	--	---

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Lohse AW, Mieli-Vergani G. 2011) [3]	Description des données issues de 3 essais cliniques.	non	3 essais cliniques contrôlés.	Hépatite auto-immune	-	<p>Epidémiologie et présentation clinique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'HAI peut toucher les patients de tout groupe d'âge. • Le pic d'âge à la première manifestation se situe entre 40 et 50, mais les manifestations dans la petite enfance sont également communes. • L'HAI est plus fréquente chez les femmes (ratio femmes/hommes: 3/1). Les enfants et les jeunes adultes sont souvent atteints d'une maladie aiguë. • La maladie subclinique et asymptomatique est courante, l'HAI doit donc être prise en compte dans le diagnostic différentiel de tous les

					<p>patients présentant une élévation des enzymes hépatiques.</p> <p>Diagnostic</p> <ul style="list-style-type: none"> Le diagnostic est basé sur quatre critères principaux: <ul style="list-style-type: none"> Un taux élevé d'IgG (ou de gammaglobulines totales); Les auto-anticorps caractéristiques; Les caractéristiques histologiques de l'hépatite; L'absence d'hépatite virale. La réponse à l'immunosuppresseur est caractéristique et étaye le diagnostic. <p>Traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> Les corticostéroïdes sont le médicament de choix pour l'induction d'une rémission dans l'HAI. Des doses de départ plus élevées permettent une diminution plus rapide des stéroïdes et entraînent une rémission plus rapide. La rémission est définie par des niveaux normaux de transaminases et d'IgG, ou par une histologie ne montrant qu'une activité inflammatoire minimale. L'AZA est le médicament de choix pour le maintien de la rémission. Chez les patients intolérants à l'AZA, d'autres immunosuppresseurs, de préférence le mycophénolate mofétil, doivent être essayés. L'impossibilité d'obtenir une rémission stable devrait remettre en question le diagnostic. Après avoir atteint une rémission, les stéroïdes peuvent être réduits avec précaution. L'immunosuppression d'entretien (généralement AZA) doit être administrée pour un minimum de trois ans. <p>Grossesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> La grossesse dans l'HAI est généralement sans danger pour la mère et l'enfant. L'immunosuppression doit être maintenue à un niveau raisonnable et évaluée individuellement pour chaque patient. Post-partum: les poussées de la maladie sont fréquentes, il est recommandé d'augmenter la dose de stéroïdes peu avant la date prévue de l'accouchement, et de surveiller étroitement les enzymes hépatiques et les niveaux d'IgG dans les semaines suivant l'accouchement. <p>Carcinome hépatocellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> Inclure les cirrhoses auto-immunes parmi les conditions justifiant un
--	--	--	--	--	---

					<p>dépistage régulier par ultrasons pour dépister un carcinome hépatocellulaire (CHC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation échographique peut être difficile car l'HAI est associée à la cirrhose macronodulaire (distinction difficile entre les nodules régénératifs et les nodules néoplasiques). Une biopsie peut parfois être nécessaire. <p>Transplantation hépatique</p> <p><i>Les principales raisons de la TH sont:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les hépatites fulminantes - Les hépatites sévères ne répondant pas aux stéroïdes assez rapidement - Une progression due à une non-observance (intermittente). - Et une progression à long terme malgré un traitement adéquat dans une cirrhose initialement déjà avancée. <p><i>Récidive HAI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque de récurrence de l'HAI est plus élevé chez les patients transplantés quand la maladie est active: <ul style="list-style-type: none"> - Chez ces patients, les stéroïdes à faible dose (5 mg par jour) doivent être maintenus indéfiniment et, l'AZA doit être combinée avec des inhibiteurs de la calcineurine standard. • Diagnostic: anomalies biochimiques, présence d'auto-anticorps, d'une hépatite d'interface sur l'histologie du foie et/ou d'une dépendance aux stéroïdes. <p><i>HAI de novo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cette affection peut conduire à majorer l'immunosuppression voire à changer de type d'immunosuppresseurs administrés.
--	--	--	--	--	---

1.3.2 Epidémiologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Lohse AW, Mieli-Vergani G. 2011) [3]	Voir tableau partie «1.3.1 définition »					

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(European Association for the Study of the Liver, 2015) [4]	Fournir des recommandations aux hépatologues et aux médecins généralistes pour le diagnostic et le traitement de l'HAI, afin d'améliorer la prise en charge des patients.	Non.	Oui. Un consensus est basé sur des discussions entre experts de grands centres spécialisés dans la prise en charge de l'HAI. Ces recommandations ont été revues par le Conseil d'administration de l'EASL et par des experts externes.	Non.	Hépatite Auto-Immune.	<u>Epidémiologie</u> 1. La prévalence de l'HAI varie de 15 à 25 cas pour 100 000 habitants en Europe et augmente à la fois chez les femmes et chez les hommes (II-2) L'HAI peut toucher toutes les populations et tous les groupes d'âge (II-2). <u>Clinique</u> 2. L'HAI doit être envisagée chez tout patient présentant une maladie hépatique aiguë ou chronique, en particulier dans le contexte d'une hypergammaglobulinémie (II-2). 3. Un diagnostic rapide et opportun est crucial car l'HAI non traitée a un taux de mortalité élevé (I). 4. Environ 1/3 des patients adultes et environ 1/2 des enfants atteints d'HAI présentent une cirrhose à la présentation (II-2). 5. Une présentation aiguë de l'HAI peut se produire et se manifester sous la forme d'une exacerbation aiguë d'une HAI non diagnostiquée auparavant ou d'une HAI aiguë d'apparition récente sans changements histologiques évocateurs d'une maladie chronique (II-2). 6. L'HAI est associée à une grande variété d'autres maladies auto-immunes (II-2).

					<p>7. Tous les enfants avec un diagnostic d'HAI devraient subir une cholangiographie pour exclure une cholangite sclérosante auto-immune (II-2).</p> <p>8. Les patients atteints d'HAI avec cirrhose devraient subir une échographie hépatique tous les six mois pour le dépistage du CHC (II-2).</p> <p>9. Des conseils sur les mesures de protection contre les UV doivent être envisagés pour les patients sous immunosuppresseurs. Une surveillance dermatologique pour le cancer cutané non mélanone après un traitement immunosuppresseur à long terme peut être envisagée (III).</p> <p><u>Bilan diagnostique et critères de diagnostic</u></p> <p>10. Le diagnostic de l'HAI repose notamment sur la présence d'auto-anticorps, d'une hypergammaglobulinémie et d'une histologie typique ou compatible (II-2).</p> <p>11. La présence de taux élevés d'IgG, surtout en l'absence de cirrhose, est une caractéristique distinctive de l'HAI. Une élévation sélective des IgG en l'absence d'élévation des IgA et des IgM est particulièrement suggestive de l'HAI (II-3).</p> <p>12. Des taux normaux d'IgG ou de γ-globuline n'excluent pas le diagnostic de l'HAI. La plupart de ces patients présentent une baisse des taux d'IgG sous traitement (III).</p> <p>13. Des anticorps circulants non-spécifiques d'organes sont présents chez la grande majorité des patients atteints d'HAI. Les profils d'autoanticorps ont été utilisés pour la sous-classification de l'HAI. - HAI-1 (AAN et/ou AML positif) - HAI-2 (LKM1, LKM3 et/ou LC-1 positif) - HAI-3 (SLA/LP positif). Les implications cliniques découlant de cette sous-classification sont incertaines (II-2).</p> <p>14. L'immunofluorescence indirecte est le test de choix pour la détection de l'AAN, du AML, du LKM et du LC-1. Les immuno-essais (ELISA/Western blotting) sont les tests de choix pour la détection de SLA/LP. Les méthodes et les valeurs seuils doivent être indiquées par le laboratoire (III).</p> <p>15. La démonstration histologique de l'hépatite est une condition préalable au diagnostic de l'HAI et doit faire partie du bilan diagnostique initial (II-2).</p> <p>16. Il n'y a pas de caractéristiques morphologiques pathognomoniques de l'HAI, mais l'hépatite d'interface, la</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>nécrose périportale, l'empéripolèse et la formation de rosettes d'hépatocytes sont suggestives d'HAI. Ces caractéristiques doivent être signalées par le pathologiste en plus du classement (indice d'activité de l'hépatite) et du stade de la maladie (II-2).</p> <p>17. La nécrose périportale peut être présente dans l'apparition aiguë de l'HAI et histologiquement indiscernable de la lésion hépatique induite par les médicaments (II-3).</p> <p>18. Le système de score simplifié (2008) de l'IAIHG est un outil utile pour la pratique clinique quotidienne (II-2) En considérant la réponse au traitement, le système de score révisé (1999) de l'IAIHG peut être utile pour diagnostiquer les cas difficiles (II-2).</p> <p>19. Les patients adultes atteints d'HAI et présentant des modifications cholestatiques devraient réaliser une cholangiographie afin de détecter une cholangite sclérosante (II-3).</p> <p>20. La coexistence de caractéristiques de l'HAI et de maladies hépatiques cholestatiques peut être observée, à la fois au moment du diagnostic et au cours du suivi. Les tests diagnostiques de la CBP et de la CSP doivent être réalisés chez les patients présentant des caractéristiques de cholestase (II-2).</p> <p><u>Traitements</u></p> <p>21. Le traitement de l'HAI doit viser à obtenir une rémission biochimique et histologique complète de la maladie afin de prévenir toute progression ultérieure de la maladie hépatique (II-2).</p> <p>22. La prise en charge des patients atteints d'une HAI doit également inclure la reconnaissance précoce des manifestations et symptômes extra-hépatiques et des maladies auto-immunes associées, ainsi que la surveillance des complications spécifiques à la maladie et associées au traitement (III).</p> <p>23. Tous les patients atteints d'une HAI active doivent être traités (I) La posologie du traitement doit être adaptée à l'activité de la maladie (III) Seuls les patients en rémission (spontanée) peuvent ne pas nécessiter de traitement mais doivent être suivis de près (trois à six fois par mois) (III).</p> <p>24. Le predniso(lo)ne comme traitement initial suivi de l'ajout d'azathioprine (AZA) après deux semaines est le traitement de première ligne de l'HAI (I) La dose initiale de predniso(lo)ne doit</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>être comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/jour. Des doses initiales plus élevées peuvent induire une rémission plus rapide, mais au prix d'effets secondaires liés aux stéroïdes (II-2).</p> <p>25. L'AZA peut être initiée dès que le taux de bilirubine est inférieur à 6 mg/dl (100 µmol/L) et idéalement deux semaines après l'initiation du traitement stéroïdien. La dose initiale doit être de 50 mg/jour, et augmentée en fonction de la toxicité et de la réponse jusqu'à une dose d'entretien de 1-2 mg/kg (II-2).</p> <p>26. Le traitement de l'HAI doit être guidé par la réponse et les schémas thérapeutiques doivent être individualisés (III).</p> <p>27. Un échec de la réponse au traitement devrait conduire à une reconsidération du diagnostic ou à une réévaluation de l'adhésion au traitement (II-2).</p> <p>28. Chez les patients présentant une réponse sous-optimale malgré une reconfirmation du diagnostic et de l'adhésion au traitement, la posologie de la prednisolone et de l'AZA doit être augmentée ou des médicaments alternatifs doivent être utilisés (<i>voir la section sur les "patients difficiles à traiter"</i>) (II-2).</p> <p>29. Les patients atteints d'une HAI aiguë sévère doivent être traités par de fortes doses de corticostéroïdes intraveineux (≥ 1 mg/kg) le plus tôt possible. L'absence d'amélioration dans les sept jours doit conduire à l'inscription sur la liste des TH d'urgence. (III)</p> <p>30. La rémission biochimique est définie par la normalisation des IgG et des transaminases. La rémission histologique est définie comme une histologie normale ou une hépatite minimale (HAI < 4 ou équivalent) (II-2).</p> <p>31. Le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pendant au moins trois ans et pendant au moins deux ans après la normalisation complète des transaminases et des IgG (II-2).</p> <p>32. Chez les patients sans rémission biochimique, le traitement ne doit pas être interrompu. Chez les patients qui sont en rémission biochimique depuis plus de deux ans, une biopsie du foie doit être envisagée avant l'arrêt du traitement. Chez les patients présentant une activité histologique continue de la maladie (HAI > 3), le traitement ne doit pas non plus être interrompu (II-2).</p> <p>33. Seule une petite minorité de patients reste en rémission sans traitement d'entretien. Un essai d'arrêt du traitement nécessite une coopération étroite entre le patient et le médecin. Une rechute survient le plus souvent dans les 12 mois suivant l'arrêt</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>du traitement. Cependant, la rechute peut même survenir plusieurs années plus tard. Les patients doivent donc être étroitement surveillés après l'arrêt du traitement, et la surveillance doit se poursuivre toute la vie. Une augmentation des IgG peut précéder l'augmentation des transaminases lors d'une rechute (II-2).</p> <p>34. Le traitement de la rechute ou de la poussée peut nécessiter des doses de stéroïdes similaires à celles du régime d'induction. Une détection plus précoce de la rechute permet d'administrer des doses plus faibles d'immunosuppresseurs pour induire à nouveau une rémission complète (II-2).</p> <p>35. Les patients qui ont reçu une immunosuppression adéquate et qui ont rechuté pendant l'arrêt du médicament, ou qui ont connu une poussée pendant un traitement d'entretien adéquat, doivent être maintenus sous immunosuppression de façon permanente (II-2).</p> <p>36. Chez les patients présentant une maladie légère et intolérants à l'AZA, la prednisolone en monothérapie peut être envisagée (II-2).</p> <p>37. Chez tous les autres patients, la monothérapie sans stéroïdes avec l'AZA (ou le MMF) doit être l'objectif du traitement d'entretien. Le traitement d'entretien doit être adapté en terme de dose pour maintenir une rémission stable avec des transaminases et des taux d'IgG normalisés. Le taux de rechute après l'arrêt de la prednisolone peut être réduit avec l'utilisation de l'AZA à une dose allant jusqu'à 2 mg/ kg/jour (II-2).</p> <p>38. Les mesures du TGN peuvent aider à guider le dosage de l'AZA et à détecter une éventuelle non-adhésion. Des taux de TGN indétectables peuvent être dus à une altération du métabolisme ou à une non-adhésion. Des taux élevés de TGN peuvent suggérer une toxicité (II-2).</p> <p><u>Population spécifique</u> <i>Grossesse</i></p> <p>39. L'HAI contrôlée n'est pas une contre-indication à la grossesse ou à l'allaitement. (II-2) Le traitement d'entretien par AZA plus/moins predniso(lo)ne doit être poursuivi (II-2). Des poussées légères peuvent survenir au cours du premier trimestre et en particulier après l'accouchement et peuvent nécessiter une augmentation transitoire de</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>l'immunosuppression (II-2) Le MMF est contre-indiqué pendant la grossesse (II-2).</p> <p><i>Enfant</i></p> <p>40. Les enfants atteints d'HAI nécessitent des doses plus élevées de stéroïdes au début du traitement. Les principes de la prise en charge de l'HAI chez les enfants sont similaires à ceux des adultes (II-2).</p> <p><i>Comorbidité et vieillesse</i></p> <p>41. La mesure de la densité osseuse est recommandée au début de la corticothérapie. Une supplémentation en vitamine D et un apport adéquat en calcium devraient être recommandés à tous les patients recevant une corticothérapie.</p> <p><u>Patients difficiles à traiter</u></p> <p>42. Chez les patients nécessitant une corticothérapie à forte dose et de longue durée (>20 mg/jour), le traitement conventionnel doit être optimisé (fortes doses de predniso(lo)ne associées à 2 mg/kg/jour d'AZA). Il est également possible de commencer un essai de CNI (ciclosporine ou tacrolimus), d'infliximab, de méthotrexate ou de cyclophosphamide. L'efficacité relative des traitements de deuxième ligne n'a pas été examinée dans des essais cliniques. Par conséquent, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'après consultation d'un centre spécialisé (II-3).</p> <p>43. Chez les patients présentant une réponse incomplète au traitement par budésonide, le remplacement du budésonide par du predniso(lo)ne (>20 mg/jour initialement) doit être envisagé (III).</p> <p>44. Chez les patients présentant une réponse incomplète au traitement par AZA et predniso(lo)ne, une augmentation de la dose d'AZA à 2 mg/kg/jour, associée à 5-10 mg/jour de predniso(lo)ne peut être tentée, avec une nouvelle biopsie du foie après 12-18 mois (II-3).</p> <p>45. Une réponse complète peut ne pas être atteinte chez certains patients et l'objectif doit être l'activité biochimique la plus faible possible avec un minimum d'effets secondaires. Un contrôle histologique de l'effet du traitement et/ou de la progression de la maladie peut être nécessaire (II-3).</p> <p>46. Le maintien de l'adhésion au traitement est particulièrement important chez les adolescents et les jeunes adultes (II-2). La gestion de la transition vers les services adultes est mieux</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>réalisée dans des services de transition spécialisés avec une approche multidisciplinaire (II-3).</p> <p><i>Intolérance aux médicaments et effets secondaires</i></p> <p>47. Chez les patients sans cirrhose, le budésoude plus l'AZA peuvent être utilisés comme traitement d'induction et peuvent être envisagés pour les patients présentant des comorbidités qui pourraient être exacerbées par le traitement par predniso(lo)ne (II-2). Les données à long terme sur la sécurité et l'efficacité du budésoude dans l'HAI manquent (I).</p> <p>48. Si un traitement par AZA à dose adéquate est insuffisant pour maintenir la rémission chez les répondeurs au predniso(lo)ne présentant des effets secondaires stéroïdiens sévères, un passage du predniso(lo)ne au budésoude peut être envisagé (II-3).</p> <p>49. Chez les patients intolérants à l'AZA, le mycophénolate est le médicament de deuxième intention (II-2) L'efficacité et la tolérance relatives du MMF chez d'autres patients par rapport à l'AZA n'ont pas été établies (II-2) Un essai de 6-MP ou de 6-TG chez les patients intolérants à l'AZA est une option alternative (III).</p> <p><i>Syndrome de chevauchement</i></p> <p>50. Chez les patients atteints d'HAI présentant des caractéristiques de CBP (syndrome de chevauchement HAI-CBP), un traitement combiné par AUCD et immunosuppresseurs est recommandé (III).</p> <p>Chez les patients atteints d'HAI présentant des caractéristiques de CSP (syndrome de chevauchement HAI-CSP) l'ajout d'AUCD aux immunosuppresseurs peut être envisagé (III).</p> <p>Chez les patients présentant des caractéristiques dominantes d'HAI, une approche alternative consiste à commencer par des immunosuppresseurs uniquement et à ajouter ensuite l'AUCD si la réponse est insuffisante (III).</p> <p><i>HAI après une transplantation hépatique</i></p> <p>51. Le traitement de l'HAI après une TH (récidive ou de novo) doit suivre les principes standard de la prise en charge de l'HAI (II-3).</p> <p><i>Traitement de l'HAI dans le contexte de la comorbidité hépatique</i></p> <p>52. La vaccination contre l'hépatite A et B ainsi que la vaccination annuelle contre la grippe doivent être administrées à tous les patients atteints d'HAI.</p>
--	--	--	--	--	--

						<p><u>Gestion de la prise en charge, qualité de vie et prestation de soins.</u></p> <p>53. L'hétérogénéité et la complexité de l'HAI nécessitent une prise en charge dans des unités spécialisées. Les patients doivent avoir accès à des soins spécialisés dans des centres experts/spécialisés afin d'améliorer les résultats, la survie et la qualité de vie (II-3)</p> <p>54. On reconnaît de plus en plus la diminution de la qualité de vie des patients atteints d'HAI. La prise en charge de l'HAI devrait donc également répondre aux besoins psychosociaux (II-2).</p>
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Gronbaek L., Vilstrup H., Jepsen P., 2014) [5]	Décrire l'incidence, la prévalence, le pronostic, le risque de CHC et les causes de décès des HAI au Danemark.	Etude de cohorte basée sur un registre national de la population danoise avec un diagnostic d'HAI.	1721 patients atteints d'HAI. 50 témoins dans la population générale Danoise.	-	<ul style="list-style-type: none"> - L'incidence et la prévalence normalisées selon l'âge, - La mortalité, - Les facteurs de pronostic, - Le risque de carcinome hépatocellulaire - Et, les causes de décès. 	<p><i>Incidence</i> L'incidence a doublé pendant la période de l'étude (1994 à 2012). Le taux de l'incidence était 2,6 fois plus élevé pour les femmes que pour les hommes, et ce ratio femmes/hommes était plus élevé dans les dernières années de l'étude.</p> <p><i>Prévalence</i> La prévalence au 31 décembre 2012 était de 23,9 (IC à 95 % de 22,6 à 25,2) pour 100 000 habitants; 34,6 pour les femmes et 13,0 pour les hommes.</p> <p><i>Facteurs pronostiques défavorables</i> Sur les 1 318 patients qui ont été biopsiés au moment du diagnostic, 28,3 % avaient une cirrhose et 34,9 % une fibrose.</p> <p><i>Comparaison âge et prévalence de la cirrhose:</i> La prévalence de la cirrhose était plus forte chez les jeunes patients et les patients âgés: la prévalence était respectivement pour les 40-49 ans, les 10-19ans et les 60-69 ans de 16 %, 43 % et 34 %.</p>

					<p><i>CHC</i></p> <p>Le risque cumulé sur 10 ans de carcinome hépatocellulaire était de 0,7 % (IC à 95 % de 0,3 à 1,5) et le taux d'incidence était de 0,8 pour 1 000 personnes-années (IC à 95 %: 0,3 à 1,5). Le sexe masculin et la cirrhose au moment du diagnostic de l'HAI étaient des facteurs de risque de développement du CHC.</p> <p><i>Causes de la mortalité</i></p> <p>Le sexe masculin et la cirrhose étaient associés à une mortalité élevée et au développement du carcinome hépatocellulaire.</p> <p><i>Mortalité</i></p> <p>Au cours de la première année suivant le diagnostic, les patients atteints d'HAI présentaient une mortalité six fois plus élevée que celle de la population générale. Plus tard, leur mortalité restait deux fois plus élevée.</p> <p>La mortalité cumulée sur dix ans était de 26,4 % (IC de 95 % : 23,7 à 29,1).</p> <p>38,6 % des décès étaient liés au foie, dont 3,6 % à un carcinome hépatocellulaire.</p> <p><u>Conclusion:</u></p> <p>L'incidence a augmenté (doublé) entre 1994 et 2012.</p> <p>La maladie reste associée à une mortalité élevée, en particulier au cours de la première année suivant le diagnostic.</p> <p>Le sexe masculin et la cirrhose étaient des facteurs de pronostic défavorables.</p>
--	--	--	--	--	---

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Mieli-Vergani G., Vergani D. 2013) [6]	Le budésonide et son efficacité chez les enfants atteints d'HAI	Non	–	Enfants atteints d'HAI	<p>Caractéristiques biochimiques.</p> <p>Rémission: niveaux normaux d'aminotransférase sans effets secondaires des stéroïdes.</p>	<p><i>Prednisone puis azathioprine</i> L'HAI juvénile répond de manière satisfaisante au traitement immunosuppresseur classique (prednisone plus azathioprine) quel que soit le degré d'atteinte hépatique, avec un taux de rémission d'environ 80 %.</p> <p><i>Budésonide (Etude de Woynarowski et al)</i> Essai européen auprès de 206 patients adultes et pédiatriques, comparaison combinaison budésonide/azathioprine et prednisone/azathioprine. Résultats: - Cohortes adulte et pédiatrique analysées ensemble: Après 6 mois de traitement, une rémission a été obtenue dans 60 % du groupe budésonide et 39 % du groupe prednisone. - Sous analyse dans le groupe pédiatrique: Le taux de rémission est faible. Il est après 6 mois de traitement de 16% pour le budésonide/azathioprine et 15% pour la prednisone/azathioprine et, de 50% et 42% après 12 mois de traitement. Ces traitements présentent des effets secondaires stéroïdiens similaires dans les deux groupes avec une plus grande fréquence de prise de poids chez les enfants sous prednisone.</p> <p><i>Conclusion:</i> La rémission a été observée dans une proportion significativement plus faible que celle rapportée dans la littérature pédiatrique utilisant le traitement immunosuppresseur classique.</p> <p>Le budésonide pourrait offrir une alternative chez les patients sans cirrhose qui sont à risque d'effets indésirables des stéroïdes, mais les preuves présentées dans l'étude ne soutiennent pas son utilisation comme traitement de première ligne pour l'HAI juvénile.</p> <p>Pour établir l'utilisation du budésonide en traitement de 1ère ligne, il convient de développer: - Une étude dose-réponse. - Un nouvel essai chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement de type 1 et de type 2 de l'HAI, en utilisant un plan d'étude qui comprend des critères diagnostiques stricts et des schémas thérapeutiques appropriés pour cette affection.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Jimenez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. 2015) [7]	Décrire l'incidence de l'HAI chez les enfants au Canada et décrire ses caractéristiques cliniques.	Etude de cohorte rétrospective	Patients de moins de 18 ans atteints d'HAI, diagnostiqués entre 2000 et 2009 dans tous les centres pédiatriques du Canada.	-	Caractéristiques cliniques, biochimiques, histologiques, immunologiques et la réponse au traitement.	<p><u>L'incidence:</u> 159 enfants atteints d'HAI ont été identifiés. L'incidence annuelle était de 0.23 pour 100 000 enfants.</p> <p><u>Les caractéristiques cliniques:</u> <i>Caractéristiques du patient</i> L'âge médian à la présentation des signes cliniques était de 12 ans pour le type 1 contre 10 ans pour le type 2 (p=0.03). Les symptômes les plus fréquents étaient la fatigue (58%), la jaunisse (54%) et les douleurs abdominales (49%). <i>Caractéristiques biochimiques</i> Les taux d'albumine sérique (33 contre 38 g/L; P = 0,03) et de plaquettes (187 000 contre 249 000; P < 0,001) étaient significativement plus faibles et l'INR (1,4 contre 1,2; P < 0,001) était plus élevé chez les patients cirrhotiques que chez les patients non-cirrhotiques. <i>Traitements et réponse au traitement:</i> Le traitement initial comprenait des corticostéroïdes (80%), de l'AZA (32%) et/ou de la cyclosporine (13%). La réponse au traitement à un an était: <ul style="list-style-type: none"> - Complète dans 90 % des cas, - Partielle dans 3 % des cas, - 3% n'ont pas répondu au traitement, - 3% ont rechuté. La bonne réponse au traitement a diminué le besoin de TH (9 patients ont subi une TH).</p>

1.3.3 Physiopathologie

1.3.4 Classification

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats et signification
<p>(Duclos-Vallée JC., Ballot E., Huguet S., et al 2005) [8]</p>	<p>Synthèse de connaissance sur l'HAI</p>	<p>HAI</p>	<p>L'HAI est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps (AAc) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et d'une infiltration lymphocytaire périportale qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique).</p> <p>Epidémiologie L'incidence annuelle est d'environ 1,9/100 000 habitants et la prévalence de 16,9/100 000. La maladie peut débuter à tout âge, mais elle est particulièrement fréquente entre 10 et 30 ans et 40 à 50 ans. L'HAI touche essentiellement les femmes (70 % des cas) et 50 % ont moins de 40 ans.</p> <p>Classification et auto-anticorps L'HAI de type 1, est la plus fréquente (80 % des cas). Elle est caractérisée par la présence d'Ac anti-muscle lisse, de spécificité anti-câble d'actine, d'Ac anti-nucléaires et d'Ac anti-SLA. L'HAI de type 2 est caractérisée par la présence d'Ac anti-LKM1 ou anti-CYP2D6.</p> <p>Signes cliniques, biologiques et évolution La maladie est diagnostiquée grâce à un ensemble de signes cliniques non-spécifiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthénie (85 % des cas), - Ictère d'intensité variable (80 %), - Hépatomégalie (80 %) - Ou des hépatalgies (50 %). <p>Dans environ 30 % des cas, le mode de présentation est aigu et peut faire penser à un tableau d'hépatite virale. Tableau biologique: une cytolyse hépatique avec des transaminases élevées entre 5 et 10 fois la normale et une hypergammaglobulinémie polyclonale (2 à 3 g/dL) à prédominance d'IgG. Signes histologiques: l'HAI est caractérisée par une inflammation lymphoplasmocytaire portale et péri portale avec nécrose d'intensité variable et avec la présence ou non d'une hépatite lobulaire.</p> <p><i>Syndrome de chevauchement:</i> Il existe des syndromes de chevauchement: HAI-CBP et HAI-CSP HAI-CBP = présence conjointe d'une séropositivité pour les anticorps anti-mitochondries et d'un syndrome de cholestase clinique, biologique et histologique chez une malade atteinte d'HAI. HAI-CSP = signes biologiques et histologiques d'HAI avec des signes histologiques et radiologiques de CSP.</p> <p>Traitement Un traitement est nécessaire en cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De forme fulminante; - D'hépatite subaiguë avec un taux de transaminases entre 5 et 10 fois la normale et des gammaglobulines supérieures à 2 fois la normale; - Des signes cliniques invalidants;

		<p>- Une atteinte histologique modérée à sévère. En l'absence de traitement, le taux de mortalité peut dépasser 80 %.</p> <p><i>Les modalités thérapeutiques</i> <u>Traitement initial</u> Corticothérapie + AZA (prednisone: 1 mg/kg/jour maximum 60 mg/jour-azathioprine: 50 à 100 mg/jour). Le but d'une bithérapie est de diminuer rapidement les doses de corticoïdes, une fois la normalisation des transaminases obtenue.</p> <p>L'AUDC associée à la corticothérapie doit être conseillé pour les syndromes de chevauchement.</p> <p><u>Traitement d'entretien</u> La baisse des doses de corticoïdes s'effectue par paliers successifs. 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. En cas de rechute, 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'AZA 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. En l'absence de réponse histologique, la poursuite du traitement immunosuppresseur doit être discutée.</p> <p><u>Traitement de 2^{ème} intention</u> En cas de non réponse, d'autres alternatives thérapeutiques (6-MP, cyclosporine, tacrolimus, MMF) doivent être proposées après l'essai d'une augmentation des doses de corticoïdes et d'AZA. Le MMF est très efficace chez des malades en rechute après l'association corticoïdes-AZA.</p> <p>La transplantation hépatique La TH est 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. Le taux de survie est de 80 % en moyenne à 2 ans. La récurrence de la maladie serait favorisée par une immunosuppression insuffisante ou par un greffon présentant l'haplotype HLA DR3.</p>
--	--	--

2. Evaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

2.2 Professionnels impliqués

2.3 Examen clinique chez l'adulte

2.4 Examen clinique chez l'enfant

2.5 Recherche d'une maladie associée

2.6 Explorations chez l'adulte

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Hartl J. , Miquel R, Zachou K et al, 2020) [9]	Comparer les caractéristiques biochimiques, cliniques et histologiques de patients atteints d'une HAI avec des valeurs d'IgG normales au moment du diagnostic à un groupe témoin de patients atteints d'HAI typique (présentant une élévation des IgG).	Etude rétrospective multicentrique européenne incluant des patients de 5 centres: Hambourg, Londres, Nimègue, Birmingham, Larissa.	Comparaison de patients atteints d'une HAI présentant des valeurs d'IgG normales au moment du diagnostic à un groupe témoin apparié selon l'âge et le sexe de patients atteints d'une HAI typique présentant des IgG élevées. Sur les 1 318 patients atteints d'une HAI, 130 avaient des IgG normales.	Les données ont été évaluées au moment du diagnostic, après 12 mois de traitement et lors du dernier suivi.	Caractéristiques biochimiques, cliniques et histologiques.	<p>Les paramètres histologiques et biochimiques au moment du diagnostic et, la réponse au traitement n'ont montré aucune différence entre les groupes.</p> <p>Une rémission stable après traitement a été obtenue plus fréquemment dans le groupe des IgG normaux que dans le groupe de l'HAI typique (24 contre 8%; $p = 0,0012$).</p> <p>Au moment du diagnostic, les patients du groupe témoin présentaient:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des taux d'IgG plus élevés ($29,5 \pm 5,8$ vs. $12,5 \pm 3,2$ g/L; $p < 0,0001$), - Un rapport IgG/IgA plus élevé ($9,3 \pm 6,9$ vs. $5,4 \pm 2,4$; $p < 0,0001$). <p>Après 12 mois de traitement, le rapport IgG/IgA n'a diminué que chez les patients atteints d'une forme typique d'HAI et n'était plus différent entre les 2 groupes ($6,3 \pm 4,3$ vs. $5,5 \pm 2,2$; $p = 0,1$).</p> <p><u>Conclusion:</u></p> <p>Les patients dont le taux d'IgG est normal au moment du diagnostic:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ont présenté des caractéristiques biochimiques, sérologiques et histologiques ainsi qu'une réponse au traitement comparable aux patients atteints d'une HAI typique; - N'ont pas semblé présenter l'élévation sélective des taux d'IgG sériques observée dans la HAI active typique; - Pourraient représenter un sous-groupe ayant plus de chances de réussir le sevrage médicamenteux.

2.7 Explorations chez l'enfant

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U et al. 2018 [10]	Exposer dans un document de synthèse les recommandations de diagnostic et de prise en charge des maladies auto-immunes du foie de l'enfant.	<p>Oui</p> <p>Bases de données médicales: PubMed, ResearchGate et Mendeley</p> <p>Dates: les principales publications publiées au cours des 30 dernières années ainsi que les résumés en anglais de janvier 2007 à avril 2017.</p> <p>Mots-clés: "autoimmune hepatitis," "childhood/juvenile autoimmune liver disease." "primary sclerosing cholangitis," "autoimmune sclerosing cholangitis," "liver transplantation," and "recurrent liver disease".</p>	<p>Oui.</p> <p>La première version a été envoyée à 12 membres de l'ESPGHAN pour examen et commentaires. Puis, les membres ont voté sur chaque proposition.</p>	Non	Maladie hépatique auto-immune de l'enfant.	<ul style="list-style-type: none"> Le diagnostic de maladie hépatique auto-immune est basé sur la présence d'auto-anticorps sériques, d'un taux élevé d'IgG, d'une histologie hépatique compatible, d'antécédents familiaux positifs pour des conditions auto-immunes et de l'exclusion d'autres causes de maladie hépatique chronique pédiatrique. (9 <i>tout à fait d'accord</i>, 3 <i>d'accord</i>). La biopsie percutanée du foie est l'examen le plus important et doit être réalisée avant de commencer le traitement, sauf en cas de contre-indication, comme une coagulopathie, une ascite ou une thrombocytopénie sévère. La biopsie doit alors être différée jusqu'à ce que ces signes soient améliorés par le traitement. (11 <i>tout à fait d'accord</i>, 1 <i>d'accord</i>). Les caractéristiques histologiques typiques comprennent une inflammation portale chronique avec des cellules mononucléaires et plasmatiques avec une activité d'interface, une fibrose ou un changement cirrhotique. Divers degrés de changements biliaires et de perte d'hépatocytes peuvent également être présents. (10 <i>tout à fait d'accord</i>, 2 <i>d'accord</i>). Le traitement de première intention est la prednisolone/prednisone (2 mg - kg-1 - jour-1, jusqu'à 60 mg/jour), diminuée pendant 6 à 8 semaines à une dose d'entretien de 5 à 7,5 mg/jour, avec surveillance de la réponse biochimique ALAT/ASAT. (7 <i>tout à fait d'accord</i>, 5 <i>d'accord</i>). L'expérience actuelle avec le budénoside comme traitement de première intention est limitée et ne semble pas offrir d'avantage clinique clair par rapport au traitement standard. (8 <i>tout à fait d'accord</i>, 4 <i>d'accord</i>). En cas de réponse biochimique inadéquate aux stéroïdes après 4 à 6 semaines, il convient d'ajouter de l'azathioprine (0,5

					<p>mg/kg/j progressivement augmenté à 2-2,5 mg - kg-1 - jour-1). La mesure systématique de l'activité TPMT et des taux de 6-TGN n'est pas recommandée. <i>(1 fortement d'accord, 11 d'accord)</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les autres options de traitement de deuxième intention, si l'azathioprine ne permet pas de normaliser la fonction hépatique ou n'est pas tolérée, sont le mycophénolate, la ciclosporine et le tacrolimus. Les avantages évidents des anticorps anti-CD20, des anti-TNF-α et des autres traitements biologiques ne sont pas prouvés à l'heure actuelle. <i>(7 tout à fait d'accord, 5 d'accord)</i>. • Le diagnostic de cholangite sclérosante auto-immune nécessite une cholangio-IRM, sauf en cas de suspicion de sténose biliaire distale, où la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique est indiquée. <i>(11 tout à fait d'accord, 1 d'accord)</i>. • L'inflammation parenchymateuse répond de manière satisfaisante au traitement immunosuppresseur standard à base de prednisolone/prednisone et d'azathioprine à la fois dans l'HAI et la cholangite sclérosante auto-immune, mais la maladie du canal biliaire pourrait progresser dans environ 50 % des cas de cholangite sclérosante auto-immune, conduisant à une maladie hépatique au stade terminal nécessitant une transplantation hépatique. <i>(7 tout à fait d'accord, 5 d'accord)</i>. • La calprotectine fécale devrait être utilisée comme test de dépistage des maladies intestinales inflammatoires, qui sont souvent associées aux maladies hépatiques auto-immunes pédiatriques, même chez les enfants asymptomatiques. <i>(11 tout à fait d'accord, 1 d'accord)</i>. • Une coloscopie doit être envisagée pour les patients présentant des symptômes de MICI et ceux dont la calprotectine fécale est clairement élevée. <i>(11 tout à fait d'accord, 1 d'accord)</i>. • Le traitement immunosuppresseur d'entretien doit être poursuivi pendant au moins 2 à 3 ans. Une réponse biochimique et immunologique complète et une biopsie hépatique répétée montrant l'absence d'inflammation augmentent les chances d'un retrait potentiel de l'immunosuppression. Un retrait
--	--	--	--	--	---

						<p>progressif de la prednisolone/prednisone, suivi de l'azathioprine, est recommandé. Les chances de réussite de ce retrait restent toutefois comprises entre 20 et 40 %. (6 tout à fait d'accord, 6 d'accord).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les patients après le retrait de l'immunosuppression doivent continuer à être surveillés pour les ASAT/ALAT/IgG/autoanticorps sur une base trimestrielle pendant au moins 5 ans. (8 tout à fait d'accord, 4 d'accord). • La TH est une option pour les patients atteints de maladies hépatiques auto-immunes pédiatriques qui présentent une insuffisance hépatique aiguë ou ne répondent pas au traitement médical. Cependant, les taux de récurrence après la transplantation restent élevés, en particulier pour les patients atteints de cholangite sclérosante auto-immune. Pour réduire les risques de récurrence, une immunosuppression comprenant de l'azathioprine/MMF et une petite dose d'entretien de stéroïdes (jusqu'à 5 mg/jour) est recommandée. (8 tout à fait d'accord, 4 d'accord).
--	--	--	--	--	--	---

2.8 Connaître les principaux diagnostics différentiels

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(EASL, 2019) [11]	Fournir des recommandations aux hépatologues et autres spécialistes cliniques pour la compréhension, le diagnostic et la prise en charge des lésions hépatiques d'origine	Non	Consensus des rédacteurs.	Non	lésions hépatiques d'origine médicamenteuse	<p><u>Recommandations:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les médecins peuvent considérer les suppléments à base de plantes et les compléments alimentaires comme des agents causaux potentiels associés à des lésions hépatiques. Grade C. 2. La lésion hépatique induite par un médicament doit être classée comme hépatocellulaire, cholestatique ou mixte selon le schéma d'élévation des enzymes hépatiques basé sur la première série de tests de laboratoire disponibles en relation avec l'événement clinique. Grade B. 3. Les cas suspects d'HAI d'origine médicamenteuse doivent être

	<p>médicamenteuse, afin d'accroître la sensibilisation à cette affection et d'améliorer le taux de détection précoce et de prise en charge.</p>					<p>évalués en détail, y compris l'évaluation de la causalité, la sérologie, les tests génétiques et la biopsie du foie lorsque cela est possible. Grade B.</p> <p>4. Chez les patients suspects d'être atteints d'HAI d'origine médicamenteuse et traités par corticostéroïdes, l'arrêt du traitement une fois la lésion hépatique résolue doit être accompagné d'une surveillance étroite. Grade B.</p> <p>5. Il est suggéré que les décisions concernant le traitement par corticostéroïdes de l'HAI associée aux immunosuppresseurs soient prises par une équipe multidisciplinaire impliquant des hépatologues si les lésions hépatiques induites par un médicament sont suffisamment sévères selon l'évaluation clinique et histologique. Grade C.</p> <p>6. Le diagnostic de cholangite sclérosante secondaire d'origine médicamenteuse peut être envisagé chez les patients présentant un tableau cholestatique de lésions hépatiques induites par un médicament avec une résolution lente des lésions hépatiques et des modifications caractéristiques du système biliaire mises en évidence par la CIRM ou la CPRE. Grade C.</p> <p>7. Il est suggéré que le diagnostic d'hépatite granulomateuse liée aux médicaments implique une évaluation experte de l'histologie du foie ainsi que l'exclusion d'infections spécifiques, de conditions inflammatoires et immunologiques qui sont des causes bien reconnues de granulomes hépatiques. Grade D.</p> <p>8. La stéatose hépatique aiguë d'origine médicamenteuse peut être reconnue sur la base de ses caractéristiques clinicopathologiques distinctes chez les personnes exposées à des médicaments connus pour interférer avec la fonction mitochondriale. Grade C.</p> <p>9. Certains médicaments, comme l'amiodarone, le méthotrexate, le tamoxifène et les agents chimiothérapeutiques 5-fluorouracile et irinotécan, doivent être considérés comme des facteurs de risque de stéatose hépatique et la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement repose sur les avantages du traitement par rapport au risque de maladie hépatique progressive. Grade B.</p> <p>10. Les médicaments peuvent être considérés comme des facteurs</p>
--	---	--	--	--	--	--

					<p>de risque d'hyperplasie nodulaire régénérative. Quand cela est possible, il est suggéré de retirer le médicament spécifique qui a été associé à l'hyperplasie nodulaire régénérative. Grade D.</p> <p>11. Le retrait des médicaments est suggéré lorsque cela est possible avec une surveillance continue jusqu'à la régression de l'adénome ou un traitement définitif. Grade D.</p> <p>12. Les ALAT, PAL et la bilirubine totale sont les éléments standards à analyser pour définir les lésions et dysfonctionnement au foie dans les lésions hépatiques induites par les médicaments. Les valeurs ASAT peuvent être utilisées pour remplacer de manière fiable les ALAT dans le calcul des lésions lorsque cette dernière n'est pas disponible au moment de l'identification des lésions, alors que la GGT est moins fiable pour remplacer les PAL. Grade C.</p> <p>13. Une élévation persistante de la bilirubine totale et des PAL au cours du deuxième mois après le début d'une hépatite médicamenteuse devrait être utilisé comme marqueur d'hépatite médicamenteuse CHRONIQUE. Grade B.</p> <p>14. Les tests pour l'ARN-VHC et les IgM anti-VHE (ou l'ARN-VHE) sont suggérés chez les patients suspectés d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse afin d'exclure une hépatite C et/ou E aiguë, en particulier dans les cas qui ne sont pas compatibles avec la signature médicamenteuse de l'agent causal suspecté et/ou avec des taux d'aminotransférase élevés. Grade C.</p> <p>15. Une échographie abdominale doit être réalisée chez tous les patients suspectés d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse. L'utilisation d'autres examens d'imagerie supplémentaires dépend du contexte clinique. Grade B.</p> <p>16. Une biopsie du foie peut être envisagée lors de l'investigation de certains patients suspectés de souffrir d'une hépatite médicamenteuse, car l'histologie du foie peut fournir des informations étayant le diagnostic d'hépatite médicamenteuse ou une alternative. Grade D.</p> <p>17. Une biopsie du foie peut être réalisée chez les patients suspectés d'avoir une lésion hépatique d'origine médicamenteuse lorsque la sérologie soulève la possibilité d'une</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>HAI. Grade C.</p> <p>18. Une biopsie du foie peut être envisagée chez les patients lorsque la suspicion d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse progresse ou ne disparaît pas après le retrait de l'agent causal, car l'histologie du foie peut fournir des informations pronostiques aidant à la gestion clinique. Grade C.</p> <p>19. Le CIOMS peut être utilisé pour évaluer la causalité, en guidant une évaluation systématique et objective des patients suspectés d'être atteints d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Grade C.</p> <p>20. Dans la pratique clinique, il n'est pas recommandé de reprendre délibérément le médicament responsable, sauf si le scénario clinique l'exige, car cela peut entraîner une hépatotoxicité plus grave. Grade C.</p> <p>21. Une reprise contrôlée après un épisode de lésion hépatique est toutefois considérée comme justifiée en ce qui concerne les traitements oncologiques et les antibiotiques antituberculeux, car ils n'entraînent généralement pas de récurrence grave de l'hépatotoxicité. Grade B.</p> <p>22. Le génotypage HLA doit être utilisé dans certains scénarios cliniques où les tests génétiques aident au diagnostic et à la prise en charge des patients. Grade B.</p> <p>23. Le génotypage HLA peut être utilisé pour appuyer le diagnostic des lésions hépatiques dues à des médicaments spécifiques ou pour distinguer l'hépatite médicamenteuse de l'HAI. Une validation plus poussée des tests génétiques est nécessaire avant de recommander une mise en œuvre systématique. Grade D.</p> <p>24. Une courte administration de cholestyramine peut être utilisée pour diminuer l'évolution de l'hépatotoxicité induite par des médicaments précis, tels que le léflunomide et la terbinafine. Grade C.</p> <p>25. La carnitine peut être utilisée pour améliorer l'évolution de l'hépatotoxicité du valproate. Grade C.</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>26. L'efficacité de la N-acetylcysteine (NAC) pour réduire la sévérité des lésions hépatiques causées par des médicaments autres que le paracétamol n'est pas prouvée. Grade D.</p> <p>27. L'efficacité de l'AUDC pour réduire la sévérité des lésions hépatiques n'a pas été démontrée. Grade D.</p> <p>28. En cas d'insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse, la transplantation hépatique doit être considérée comme une option thérapeutique. Grade B.</p> <p>29. Les adultes présentant une insuffisance hépatique aiguë idiosyncrasique induite par les médicaments devraient recevoir de la NAC dès le début (coma grade I-II). Grade B.</p> <p>30. Dans l'insuffisance hépatique aiguë idiosyncrasique, l'utilisation systématique de la corticothérapie peut ne pas être justifiée. Grade C.</p> <p>31. Une surveillance systématique des tests hépatiques peut être nécessaire pour les médicaments présentant un risque connu de lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Dans le cadre de la post-commercialisation, les médicaments présentant un risque pertinent peuvent faire l'objet d'un avertissement encadré concernant l'hépatotoxicité, auquel cas, un suivi et une surveillance intensifiés de la fonction hépatique sont indiquées. Grade D.</p> <p>32. La « loi de Hy », qui aide à identifier les toxicités médicamenteuses des nouvelles molécules, doit être prise en compte pour identifier les patients à risque d'évoluer vers une hépatite médicamenteuse sévère dans le cadre d'essais cliniques. Les seuils d'interruption ou d'arrêt du traitement par un médicament à l'étude, tels que recommandés par la FDA, sont destinés à servir de lignes directrices pour les études de développement de médicaments et peuvent être adaptés en fonction de l'évaluation individuelle des risques et des bénéfices. Grade B.</p> <p><u>Affirmations scientifiques :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'âge peut être considéré comme un facteur déterminant la susceptibilité aux lésions hépatiques d'origine médicamenteuses, secondaire à des médicaments particuliers.
--	--	--	--	--	---

					<p><i>Niveau de preuve: extrapolation à partir d'études de niveau 2 (études de cohortes prospectives) et d'études de niveau 4 (séries de cas).</i></p> <p>2. Le sexe féminin peut être considéré comme un facteur de risque des hépatites médicamenteuses associée à des médicaments spécifiques. <i>Niveau de preuve: niveau 4 (séries de cas)</i></p> <p>3. Le sexe féminin peut être associé à un risque plus élevé d'insuffisance hépatique aiguë induite par les médicaments. <i>Niveau de preuve: extrapolation à partir d'études de niveau 2b (études de cohortes rétrospectives).</i></p> <p>4. L'origine ethnique doit être considérée comme un facteur de risque. <i>Niveau de preuve: extrapolation à partir d'études de niveau 1 (étude de cohorte où les patients sont inclus au début de leur maladie).</i></p> <p>5. La consommation régulière d'alcool peut être un facteur contribuant aux lésions hépatiques d'origine médicamenteuse associée à des médicaments spécifiques tels que l'isoniazide, le méthotrexate et l'halothane. <i>Niveau de preuve: niveau 4 (séries de cas).</i></p> <p>6. Les composantes du syndrome métabolique devraient être considérées comme des facteurs de risque pour l'apparition et le degré de la stéatose hépatique associée aux médicaments chez les patientes traitées par le tamoxifène et le méthotrexate. <i>Niveau de preuve: études de niveau 1b et 2b (essai contrôlé randomisé et étude de cohorte individuelle).</i></p> <p>7. L'hépatite B et C chronique peuvent être considérées comme un facteur de risque de lésions hépatiques induites par les traitements anti-VIH et anti-TBC. <i>Niveau de preuve: études de niveau 2a (Revue systématique d'études de cohorte).</i></p> <p>8. Une dose quotidienne >100 mg quel que soit le médicament, la prédominance du métabolisme hépatique par les enzymes du cytochrome P450, la formation de métabolites réactifs, et une double inhibition de la fonction des mitochondries et du BSEP sont des propriétés de médicaments qui peuvent conférer un risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Des algorithmes prédictifs et des tests précliniques sélectionnés</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>sont recommandés pour identifier ces responsabilités dans le développement des médicaments. <i>Niveau de preuve: extrapolation à partir d'études 2c (résultats de recherche et études mécanistiques).</i></p> <p>9. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire peuvent induire une hépatotoxicité d'origine immunitaire chez une proportion importante de patients, les inhibiteurs de CTLA-4 (ipilimumab) étant plus hépatotoxiques que les agents PD-L1 (nivolumab), et les traitements combinés présentant un risque plus élevé. <i>Niveau de preuve: études de niveau 1a (revues systématique)</i></p> <p>10. Les contraceptifs oraux peuvent être considérés comme des facteurs de risque pour le développement d'adénomes hépatiques. <i>Niveau de preuve: études cohérentes de niveau 2 (études de cohorte rétrospectives)</i></p> <p>11. Les androgènes et les stéroïdes androgènes, en particulier dans le contexte du traitement de l'insuffisance de la moelle osseuse, peuvent être considérés comme des facteurs de risque pour le développement de tumeurs hépatiques. <i>Niveau de preuve: niveau 5 (séries de cas non concluantes).</i></p> <p>12. Les lésions hépatiques causées par une reprise involontaire du traitement dans la pratique clinique peuvent conférer un risque de mortalité/TH plus élevé que l'épisode initial de lésion hépatique d'origine médicamenteuse. <i>Niveau de preuve: études de niveau 2b (extrapolation d'études de cohorte utilisant un bon standard de référence).</i></p> <p>13. De nouveaux biomarqueurs doivent être validés pour permettre une détection précoce et une évaluation du pronostic de l'atteinte hépatique médicamenteuse idiosyncrasique. <i>Niveau de preuve: extrapolation à partir d'études de niveau 2c (résultats de recherche et études mécanistiques).</i></p> <p>14. Le développement d'une maladie hépatique chronique chez une très faible proportion d'individus doit être considéré comme une conséquence de l'atteinte hépatique médicamenteuse idiosyncrasique. <i>Niveau de preuve: études cohérentes de niveau 2 (études de cohorte et résultat de recherche).</i></p>
--	--	--	--	--	--

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Kleiner DE. 2017) [12]	Présentation d'une méthode pour l'évaluation d'une biopsie du foie dans un cas suspect de lésion hépatique d'origine médicamenteuse.	Non	Non	Biopsie du foie. Lésion hépatique d'origine médicamenteuse	Caractéristiques histologiques	<p>Les biopsies de lésions hépatiques suspectées d'être d'origine médicamenteuse sont complexes, mais peuvent être abordées de manière systématique.</p> <p>Méthode:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'évaluation de la biopsie commence par une évaluation objective de l'étendue et du type de lésion hépatique, sans tenir compte des antécédents médicaux. Les changements histologiques sont observés, en notant l'intensité et le caractère de l'inflammation, de la cholestase, de l'apoptose et de la nécrose. Les canaux biliaires, les vaisseaux portaux, les hépatocytes, les cellules de la paroi sinusoïdale et les vaisseaux sont examinés à la recherche de signes de lésions. L'évaluation aboutit à la détermination du schéma général de la lésion. 2. Il est ensuite réalisé une corrélation avec l'histoire clinique et les caractéristiques biochimiques. 3. L'éventuelle lésion hépatique d'origine médicamenteuse doit être séparée d'une maladie hépatique concomitante sans lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Une fois que les autres causes sont exclues, les résultats peuvent être analysés par rapport aux différents médicaments prescrits et non prescrits et aux compléments alimentaires suspectés afin de fournir une interprétation complète des résultats. 4. Evaluation finale de la probabilité et de l'étiologie spécifique de la lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(De Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ et al. 2017) [13]	Définir les caractéristiques cliniques et auto-immunes des lésions hépatiques provoquées par la nitrofurantoïne, la minocycline, la méthildopa ou l'hydralazine.	Etude prospective du Drug-Induced Liver Injury Network de 2004 à 2014	88 cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse attribués à la nitrofurantoïne, la minocycline, la méthildopa ou l'hydralazine.	Prélèvement des sérums lors des examens pour déterminer les niveaux de: <ul style="list-style-type: none"> - IgG, - AAN - AML - SLA Un score auto-immune a été calculé sur la base des augmentations des taux d'IgG, d'AAN, de AML et de SLA (valeurs attribuées: 0, 1+ ou 2+). Les fréquences des allèles HLA-DR3 et HLA-DR4 associés à l'HAI ont été comparées à celles de la population générale.	Caractéristiques cliniques. Score auto-immune. Fréquence des allèles associés à l'HAI.	<p>Sur les 88 cas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 80% étaient des femmes, - 74% présentaient une lésion hépatocellulaire, - Et 25 % une lésion grave. <p>Au début de la prise en charge:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 39 % des cas présentaient une augmentation des taux d'IgG, - 72 % une augmentation des taux d'AAN, - 60 % une augmentation des taux de AML, - Et aucun n'avait d'augmentation de SLA. <p>Un score auto-immune ≥ 2 a été observé dans:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 82 % des cas attribués à la nitrofurantoïne - 73 % des cas attribués à la minocycline - 55 % des cas attribués à la méthildopa - et 43 % des cas attribués à l'hydralazine (P = 0,16 pour la nitrofurantoïne et la minocycline par rapport à la méthildopa et l'hydralazine). <p>Il a été observé une diminution du nombre d'échantillons de sérum positifs pour l'AAN (P = 0,01) ou la AML (P < 0,001) et des scores auto-immunes (P < 0,001) entre le début de la lésion hépatique d'origine médicamenteuse et le suivi.</p> <p>Des pourcentages similaires ont été observés entre la population témoin et les patients présentant des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse pour les allèles HLA-DR3 et HLA-DR4.</p> <p>Fréquence des allèles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients: HLA-DR3 15% et HLA-DR4 9%. - Témoins: HLA-DR3 12% et HLA-DR4 9%. <p><u>Conclusion:</u></p>

						<p>Il a été constaté que la majorité des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse attribués à la nitrofurantoïne ou à la minocycline et environ la moitié des cas dus à la méthildopa et à l'hydralazine présentaient un phénotype d'auto-immunité similaire à l'HAI.</p> <p>Ces caractéristiques diminuent avec l'amélioration de la lésion et ne sont pas associées aux allèles HLA typiques que l'on trouve chez les patients atteints d'HAI.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Freedman BL et al., 2020) [14]	Evaluer l'efficacité des traitements disponibles pour le syndrome de chevauchement	<p>Oui</p> <p>Bases de données médicales: Cochrane Library, EMBASE, PubMed et Web of Science</p> <p>Dates: depuis la création des bases jusqu'au 30 septembre 2019.</p> <p>Mots-clés: "maladie hépatique</p>	<p>Texte en anglais ou avec une traduction anglaise accessible.</p> <p>Accepté: essais randomisés et les études de cohorte observationnelles.</p> <p>Refus: rapports de cas, séries de cas et articles de synthèse.</p> <p>Critères de sélection des études:</p>	<p>Médicaments utilisés pour traiter le syndrome de chevauchement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HAI-CBP - HAI-CSP - HAI-CBP-CSP - Cholangite auto-immune - CSA 	<p>Efficacité des traitements mesurée selon les caractéristiques symptomatiques, biochimiques, histologiques et la survie sans transplantation.</p>	<p>28 études répondaient aux critères d'inclusion.</p> <p><u>HAI-CBP</u> :</p> <p>En comparant la thérapie combinée à l'AUDC, aucune différence n'a été observée dans les taux.</p> <p>Lorsque la méta-analyse a été limitée aux études où l'amélioration biochimique était définie à la fois par les biomarqueurs hépatocellulaires et cholestatiques, les patients avaient tendance à connaître une amélioration biochimique plus importante avec l'AUDC et la "thérapie combinée", qu'avec les corticostéroïdes ± azathioprine (RR = 4,00, IC 95 % 0,93-17,18). La survie sans TH était plus élevée avec la thérapie combinée qu'avec l'AUDC seul, mais seulement lorsque les études avec des périodes de suivi ≤90 mois étaient exclues (RR = 6,50, IC 95 % 1,47-28,83).</p> <p>La thérapie combinée peut donc être supérieure à la fois à l'AUDC seul et aux corticostéroïdes ± azathioprine pour le traitement de l'HAI-CBP.</p> <p><u>HAI-CSP</u></p> <p>Comparaison thérapie combinée aux corticostéroïdes ± AZA.</p> <p>Etude de Luth et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration biochimique chez les six patients traités par la thérapie combinée et chez neuf des dix patients traités par

		<p>auto-immune", "syndrome de chevauchement", "cholangite biliaire primaire", "cholangite sclérosante primaire", "hépatite auto-immune", "cholangite auto-immune" et "cholangite sclérosante auto-immune".</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison de deux médicaments ou plus chez des sujets humains pour le traitement de première intention d'au moins un des syndromes de chevauchement. • Faire état des résultats cliniques en utilisant au moins l'un des paramètres cités dans l'avant dernière colonne. 			<p>les corticostéroïdes ± AZA</p> <p>Etude MacNair et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration symptomatique chez les patients traités par la thérapie combinée et deux des trois patients traités par la prednisolone + AZA. - Aucune amélioration biochimique n'a été observée dans les 2 groupes de traitement. - Amélioration de l'activité histologique chez deux des trois patients traités par prednisolone + AZA mais inchangée pour la thérapie combinée. <p><u>Cholangite auto-immune</u> 2 études comprenant 20 patients, ont été méta-analysées pour comparer les corticostéroïdes ± AZA à l'AUDC seul: aucune différence n'a été observée dans le taux d'amélioration biochimique (RR = 0,59, IC 95 % 0,16-2,17, p = 0,43).</p> <p><u>CSA</u> 2 études comprenant 25 patients atteints de CSA ont été méta-analysées pour comparer le traitement combiné à l'AUDC seul. Aucune différence n'a été identifiée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'amélioration biochimique ou la survie sans transplantation.</p> <p><u>Conclusion</u> L'AUDC, l'immunosuppression ou une combinaison des deux ont été utilisés comme traitements de première intention pour les syndromes de chevauchement mais les preuves soutenant un traitement plutôt que les autres sont rares. Des études supplémentaires sont nécessaires.</p>
--	--	--	---	--	--	--

2.9 Etablir un score diagnostique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Alvarez F., Berg PA., Bianchi FB. et al. 1999) [15]	Révision du score diagnostique de l'HAI	–	–	HAI	Evaluation des critères descriptifs et du système de notation établis en 1993.	<p>Le diagnostic de l'HAI repose sur des scores diagnostiques qui ont été établis par le groupe international des HAI en 1993. Les critères descriptifs et le système de notation ont été largement utilisés c'est pourquoi en 1998, l'IAIHG a entrepris une révision de ce score.</p> <p><i>Révision du score diagnostic</i> Les critères descriptifs ne nécessitent que des modifications mineures pour les mettre en conformité avec les évolutions récentes des modalités de diagnostic. Mais, le système de notation nécessite quelques ajustements pour améliorer la spécificité et simplifier son utilisation.</p> <p><i>Système de notation</i> Les principaux changements dans les scores attribués concernent le rapport PAL:ASAT (ou ALAT), les antécédents médicamenteux, l'histologie du foie et la réponse au traitement.</p> <p>Pour tester ces modifications, le Dr K. Boberg a utilisé ce score révisé pour réanalyser les données de 114 patients atteints de CSP. L'analyse a révélé que sur 33,3 % patients initialement classés comme atteints d'une HAI " probable ", seuls 8,8 % sont restés dans cette catégorie, ce qui donne une spécificité globale de 89,5 % pour l'exclusion de l'HAI dans ce groupe de patients atteints de CSP, contre 64,9 % avec le système original.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. 2009) [16]	Tester le score simplifié pour le diagnostic de l'HAI.	Série italienne	132 patients atteints d'HAI diagnostiqués sur la base du score simplifié et 15 patients avec un diagnostic de syndrome de chevauchement HAI-CBP. Population témoins: 120 patients atteints de CBP, 143 patients positifs au VHC, dont 38 avaient une séropositivité pour l'autoanticorps anti-LKM.	-	Score simplifié pour le diagnostic de l'HAI, 4 critères: - Auto-anticorps, - Taux d'IgG - L'histologie, - Et l'absence de l'hépatite virale. Score: Diagnostic certain: score ≥ 7 ; diagnostic probable ≥ 6 .	<u>Résultat score simplifié:</u> Patients HAI: 121 des 132 (91,6 %) patients atteints d'HAI ont atteint un score ≥ 6 et 114 des 132 (86,3 %) ≥ 7 . Syndrome de chevauchement HAI-CBP: 14 (93,3%) ont atteint un score ≥ 6 et 12 (80%) un score ≥ 7 . VHC: 6 patients (tous positifs pour LKM1) sur 143 (4%) ont atteint un score ≥ 6 et aucun avec ≥ 7 ; CBP: 9 patients sur 120 (8%) ont atteint un score ≥ 6 et un (1%) un score ≥ 7 . <u>Conclusion:</u> Le score simplifié semble être efficace également dans le diagnostic du syndrome de chevauchement HAI-CBP à partir de patients atteints de CBP qui présentent des signes d'HAI.
(Yeoman AD, Westrook RH, Al-Chalabi T et al. 2009) [17]	Examiner la validité et l'utilité des nouveaux critères du score simplifié pour le diagnostic de l'HAI. Evaluer leur sensibilité et leur spécificité dans le diagnostic de l'HAI en comparant les critères simplifiés et aux critères originaux	Les patients atteints d'HAI ont été identifiés à partir d'une base de données dédiée, collectée prospectivement depuis 1971, et continuellement mise à jour.	549 patients: - 348 femmes (63 %) - et 201 hommes (37 %). Ils disposaient tous des informations cliniques, biologiques et histologiques nécessaires pour calculer les scores des critères de	-	Score simplifié pour le diagnostic de l'HAI, 4 critères: - Auto-anticorps, - Taux d'IgG - L'histologie, - Et de l'absence de l'hépatite virale. Score: Diagnostic certain: score ≥ 7 ; diagnostic probable ≥ 6 .	<u>HAI</u> Les critères simplifiés ont permis d'identifier: - 132 (60 %) patients atteints d'une HAI certaine, - 73 (33 %) patients atteints d'une HAI probable - Et 16 (7 %) patients non atteints d'une HAI Alors que les critères de 1999 ont identifié: - 220 des 221 (99,5 %) HAI certaine - Et un seul patient atteint d'une HAI probable (0,5 %). La sensibilité des critères simplifiés dans cette cohorte était de 90 % pour un diagnostic probable d'HAI et de 70 % pour un diagnostic certain. Parallèlement, la spécificité était de 98 % et 100 % pour l'HAI probable et certaine. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient de

	révisés publiés en 1999.	Les patients « autres diagnostics hépatiques » ont été identifiés rétrospectivement à partir de la base de données sur le foie « Institute of Liver Studies ».	1999 et des scores simplifiés. Parmis ces patients il y avait: - 221 HAI, - 26 syndrome de chevauchement - et 302 non-HAI.		Score de 1999.	<p>97 % et 92 % pour un diagnostic probable et de 100 % et 74 %, pour un diagnostic définitif HAI.</p> <p>En comparaison, l'évaluation des critères de 1999 a montré des sensibilités et des spécificités de 100 % et 97 % pour l'HAI probable et de 99,5 % et 98 % pour l'HAI certaine.</p> <p><u>Patients ayant reçu un diagnostic faussement négatif d'HAI.</u></p> <p>16 patients (7,2 %) atteints d'une HAI n'ont pas reçu de diagnostic d'HAI selon les critères simplifiés, alors que les critères de 1999 les ont tous identifiés comme ayant une HAI probable ou certaine.</p> <p><u>Patients ayant reçu un diagnostic faussement positif d'HAI.</u></p> <p>Critères simplifiés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 faux positifs (2,1 %) ont reçu un diagnostic probable, - Et aucun n'a reçu un diagnostic définitif d'HAI. <p>En comparaison, les critères de 1999 ont attribué à:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 des 328 (3,0 %) patients ont reçu un diagnostic probable d'HAI, - Et aucun n'a reçu un diagnostic définitif d'HAI. <p><u>Conclusion:</u></p> <p>Les critères simplifiés conservent une spécificité élevée mais présentent une sensibilité plus faible pour les scores ≥ 7.</p>
--	--------------------------	--	--	--	----------------	---

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Arcos-Marchancos JV et al., 2019) [18]	<p>Réaliser une revue systématique des études rapportant les principaux indices de validité des critères simplifiés de 2008 chez les enfants atteints d'HAI, et les résumer par une méta-analyse.</p> <p>Evaluer leur utilité clinique en fonction des mesures de précision obtenues et de la prévalence de l'HAI dans un scénario clinique réel.</p>	<p>Oui.</p> <p>Base de données médicales: MEDLINE et Cochrane Library.</p> <p>Date: à partir de 2008.</p> <p>Mots-clés: "Hepatitis, Autoimmune", "infant", "child", "children", "adolescent", "autoimmun e hepatitis", "pediatrics" "paediatrics" "pediatric" "paediatric".</p>	<p>Critères de sélection:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de l'HAI basée sur les critères révisés de 1999, - Etude transversale ou cas-témoin, - Informations suffisantes pour évaluer la qualité de l'étude et pour calculer la sensibilité et la spécificité, - Population pédiatrique 	Score simplifié pour le diagnostic de l'HAI.	<p>Sensibilité et spécificité des critères.</p> <p>Evaluation de l'utilité clinique</p>	<p><u>Résultats</u> 4 études ont répondu aux critères d'inclusion, représentant une population de 437 patients.</p> <p><i>Principaux éléments de validité du score simplifié</i> Pour un seuil suggéré à 6, la sensibilité et la spécificité des critères simplifiés pour le diagnostic de l'HAI chez les enfants étaient respectivement de 77 % et 95 %, avec un OR diagnostique de 67.</p> <p><i>Evaluation de l'utilité clinique</i> Pour des prévalences allant de 8,5 à 85,7, la valeur prédictive d'un résultat positif ou négatif a dépassé le seuil thérapeutique (estimé à 56 %).</p> <p><u>Conclusions</u> Les critères simplifiés montrent une spécificité élevée et une sensibilité modérée pour le diagnostic de l'HAI chez l'enfant.</p> <p>Comme il n'y a que 4 variables à prendre en compte dans le calcul, ils sont plus faciles à appliquer dans un scénario clinique réel que les critères classiques de 1999.</p> <p>Ainsi, les critères simplifiés sont un bon outil pour prédire le diagnostic de l'HAI chez les enfants ayant obtenu un score de 6 ou plus et pour justifier la mise en place d'un traitement thérapeutique, mais un résultat négatif ne semble pas suffisant pour exclure cette affection.</p>

2.10 Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

3.1.1 Chez l'adulte

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(EASL, 2015) [4]	Voir tableau partie 1.3.2 Epidémiologie					

3.1.2 Chez l'enfant

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

3.3 Prise en charge thérapeutique

3.3.1 Traitement de première ligne

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(EASL, 2015) [4]	Voir tableau partie 1.3.2 Epidémiologie					

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Pape S, Gevers TJG, Belias M et al. 2019) [19]	Comparer l'efficacité de différentes doses de predniso(lo)ne chez des patients atteints d'HAI.	Etude rétrospective multicentrique. Cohorte européenne (9 centres de 5 pays).	451 adultes atteints d'HAI qui ont commencé un traitement entre 1978 et 2017.	Constitution de groupes: - 281 patients dans le groupe forte dose de predniso(lo)ne ($\geq 0,50$ mg/kg/jour). - 170 patients dans le groupe faible dose de predniso(lo)ne ($< 0,50$ mg/kg/jour).	Caractéristiques biochimiques. Critère d'évaluation principal = normalisation des transaminases après 6 mois de traitement. Critères d'évaluation secondaires = rémission biochimique (transaminases et IgG normales), normalisation des transaminases à 52 semaines et l'apparition d'effets secondaires liés aux stéroïdes.	<p><u>Predniso(lo)ne à forte ou à faible dose</u></p> <p>Il n'y a pas de différence significative dans les résultats entre le groupe predniso(lo)ne à forte dose et à faible dose, avec respectivement pour les 2 groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de normalisation des transaminases à 6 mois (70,5 % contre 64,7 %; P = 0,20). - Taux de rémission: 63,7% pour le groupe à forte dose contre 60,5% pour le groupe à faible dose. - Après 1 an de traitement, normalisation des transaminases pour 76,2 % des patients du groupe à forte dose contre 77,6 % des patients du groupe à faible dose. <p><u>Réponses au traitement avec analyse multivariée:</u></p> <p>Il n'y avait pas de différence significative dans la probabilité de normalisation des transaminases entre les groupes (odds ratio, 1,21; IC 95 %, 0,78-1,87; P = 0,38).</p> <p><u>Réponse au traitement après appariement sur les scores de propension</u></p> <p>Il a été établi 2 groupes appariés de 108 patients dans les groupes à forte et faible dose, avec des scores d'activité de la maladie distribués de manière égale. Il n'y avait pas de différences dans les taux de normalisation des transaminases (73,1 % vs 66,7 %) et de rémission biochimique (62,0 % vs 68,5 %).</p> <p><u>Réponse au traitement dans l'HAI aiguë sévère</u></p> <p>La plupart des patients atteints d'HAI aiguë sévère étaient traités avec une forte dose de predniso(lo)ne. Les taux de normalisation des transaminases chez ces patients étaient plus élevés par rapport aux patients traités avec une faible dose. Mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (75,9</p>

						<p>% contre 61,1 %; P =0,28).</p> <p><u>Effets secondaires liés aux stéroïdes</u></p> <p>Le pourcentage d'effets secondaires liés aux stéroïdes ne différait pas entre les 2 groupes: 18,8% dans le groupe à faible dose contre 21,3 pour le groupe à forte dose lors de la 1^{ère} année de traitement.</p> <p><u>Conclusion:</u></p> <p>L'impact de la dose de predniso(lo)ne pour améliorer l'efficacité du traitement chez les patients atteints d'HAI est moins importante que prévu.</p> <p>Ainsi la dose de predniso(lo)ne conseillée peut-être abaissée sans atténuer l'efficacité.</p> <p>Par ailleurs, une dose initiale de predniso(lo)ne inférieure à 0,50 mg/kg/jour réduit considérablement l'exposition inutile au predniso(lo)ne chez les patients atteints d'HAI.</p>
<p>(Manns MP, Woynarowski M, Kreisel et al. 2010) [20]</p>	<p>Comparer les effets du budésonide et de la prednisone, tous deux en association avec l'azathioprine.</p>	<p>Essai de phase IIb de 6 mois, prospectif, contrôlé, en double aveugle et randomisé (phase A).</p> <p>Puis une phase ouverte à 6 mois (Phase B).</p> <p>Essai multicentrique</p>	<p>203 Patients atteints d'HAI sans preuve de cirrhose.</p>	<p><u>Phase A</u> les patients ont reçu soit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budésonide (3 mg, 3x/j ou 2x/j) [n=100]. - Prednisone (40 mg/j, diminuant progressivement à 10 mg/j) [n=103]. <p>En association avec de l'AZA (1-2 mg/kg/j).</p> <p><u>Phase B:</u> le traitement a été suivi d'une phase ouverte de 6 mois pendant laquelle</p>	<p>Critère d'évaluation principal = réponse biochimique complète = taux normaux d'ASAT et ALAT, sans effets secondaires spécifiques pendant la phase A.</p> <p>Critères d'évaluation secondaires = réponse biochimique complète et l'apparition ou l'absence d'effets secondaires liés aux stéroïdes.</p>	<p><u>Résultat:</u></p> <p><u>Fin de la phase A:</u></p> <p>Le critère d'évaluation principal a été atteint chez 47% des patients ayant reçu du budésonide et chez 18.4% des patients ayant reçu de la prednisone (P < 0,001).</p> <p><u>Fin de la phase B:</u></p> <p>54.8% des patients présentaient une réponse biochimique complète à la fin de la phase B. Cela était principalement dû à une réduction des effets secondaires des stéroïdes.</p> <p><u>Effets secondaires:</u></p> <p>72% des patients du groupe budésonide n'ont pas développé d'effets secondaires spécifiques aux stéroïdes contre 46,6 % dans le groupe prednisone (P < 0,001; IC = 12,3).</p> <p>Parmi les 87 patients qui ont reçu initialement de la prednisone puis du budésonide après 6 mois, les effets secondaires spécifiques aux stéroïdes ont diminué de 44,8 % à 26,4 % à 12 mois (P < 0,002).</p>

				les patients sous prednisone ont reçu du budésone en plus de l'AZA.		<p><u>Conclusion:</u></p> <p>Le budésone, en association avec l'AZA, induit et maintient la rémission chez les patients atteints d'HAI non-cirrhotique, avec un faible taux d'effets secondaires spécifiques aux stéroïdes.</p>
--	--	--	--	---	--	---

3.3.2 Traitement de deuxième ligne

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Dubinsky M., Lamothe S., Ying Yang H., et al. 2000) [21]	Déterminer les niveaux thérapeutiques optimaux du métabolite 6-MP et leur corrélation avec la toxicité induite par les médicaments et le génotype de la thiopurine méthyltransférase (TPMT).	Etude prospective	92 patients de moins de 19 ans ayant une MICI et ayant reçu un traitement par AZA ou 6-MP pendant au moins 4 mois.	-	<p>Caractéristiques hématologiques, pancréatiques et hépatiques comparés aux niveaux de métabolites érythrocytaires et au génotype TPMT.</p> <p>Toxicité =</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hématologique: leucocytes <4000/mm³; - Hépatique: ASAT ou ALAT >2 fois la limite supérieure de la normale; - Et pancréatique: amylase ou lipase >2 fois la limite supérieure de la normale. <p>La réponse au traitement =</p>	<p>Niveaux de métabolites et réponse au traitement</p> <p>La réponse au traitement était fortement corrélée aux taux de 6-TGN (P < 0,0001) mais pas à d'autres variables (taux de 6-MMP, la dose de médicament, le sexe et les médicaments concomitants).</p> <p>La fréquence de la réponse thérapeutique était plus élevée pour les taux de 6-TGN > 235 pmol/8 × 10⁸ érythrocytes (P < 0,001).</p> <p>Toxicité</p> <p>39% des patients (36/92) ont présenté un effet indésirable attribuable au traitement par 6-MP/AZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17%: augmentation des taux d'amino transaminases. - 8%: augmentation des taux d'amylase et de lipase. - 1 patient: pancréatite cliniquement manifeste. - 1 patient: a présenté une toxicité hépatique et pancréatique simultanée. - 14%: leucopénie. <p>Les événements hépatotoxiques étaient associés à des taux élevés de 6-MMP (> 5700 pmol/8 × 10⁸ érythrocytes; P < 0,05).</p> <p>Bien que la leucopénie ait été associée à des taux de 6-TGN plus élevés (P < 0,03), elle n'a été observée que chez 8 % des répondeurs.</p> <p>Aucune corrélation entre la dose de 6-MP ou les</p>

					<p>rémission clinique basée sur l'indice de Harvey-Bradshaw < 4 pour la maladie de crohn ou selon les critères de Truelove et Witts, en l'absence de corticostéroïdes oraux ou parentéraux. La fermeture complète de la fistule était considérée comme une réponse pour les patients chez qui la maladie fistulisante était l'indication principale.</p>	<p>niveaux de métabolites et la toxicité pancréatique n'a été observée.</p> <p>Génotype TPMT Les patients hétérozygotes (8/92) présentaient des taux de 6-TGN plus élevés ($P < 0,0001$), et tous ont répondu au traitement, alors que seulement 46% (39/84) des patients homozygotes ont répondu sous traitement par 6-MP. 1 des 13 patients atteints de leucopénie était hétérozygote pour l'allèle TPMT. 35 des 36 patients présentant une toxicité liée au médicament avaient un génotype TPMT normal.</p> <p>Conclusion: Les niveaux de métabolites de la 6-MP et le génotypage de la TPMT peuvent contribuer à optimiser et individualiser le traitement par AZA/6-MP et à identifier les individus présentant un risque accru de toxicité induite par le médicament.</p>
(Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL et al. 2001) [22]	Déterminer la relation entre les concentrations de 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) et l'activité de la maladie.	—	170 patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin et traités par AZA ou 6-MP.	—	<p>Formule leucocytaire.</p> <p>Questionnaire de qualité de vie (Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)) évaluant: les symptômes digestifs, les symptômes systémiques, les troubles émotionnels et la fonction sociale. Score IBDQ = maladie active <170, rémission ≥ 170.</p>	<p>Le score moyen IBDQ était de 176. Il n'y avait pas de corrélation entre l'activité de la maladie (score IBDQ) et la concentration de 6-TGN dans le sang ($rs = -0,09$, $p = 0,24$). Les concentrations médianes de 6-TGN étaient similaires entre les patients présentant une maladie active ($n = 56$) et les 114 patients en rémission (139 vs 131 pmol/8×10^8 globules rouges; $p = 0,26$). Il n'y avait aucune corrélation entre les concentrations de 6-TGN et la numération leucocytaire.</p> <p>Conclusion: Chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin traités par AZA ou 6-MP, les concentrations de 6-TGN n'ont pas été corrélées à l'activité de la maladie. Ces résultats ne correspondent pas à ceux de la plupart des études antérieures, peut-être en raison de la sélection des patients qui ont répondu et qui ont</p>

						toléré les médicaments. Un essai prospectif, randomisé, d'optimisation de la dose en utilisant les concentrations de 6-TGN est justifié.
(Bergan S., Rugstad H., Bentdal Ø., et al. 1998) [23]	Déterminer si un traitement à forte dose d'AZA, surveillé par les niveaux de 6-thioguanine nucléotides(6-TGN), réduit l'incidence des épisodes de rejet dans la transplantation rénale sans augmentation de la myélotoxicité.	Etude randomisée	360 patients transplantés rénaux. Patients sous tri-thérapies (cyclosporine, stéroïdes, et AZA).	Répartition au hasard entre le groupe: - AZA à faible dose (3 mg/kg le jour 0, puis 2 mg/kg/jour la première semaine et 1 mg/kg/jour par la suite) - et le groupe AZA à forte dose (5 mg/kg/jour et ajusté pour maintenir les concentrations de 6-TGN entre 100 et 200 pmol/8x10 ⁸ globules rouges).	Incidence cumulée des épisodes de rejet. Myélotoxicité.	L'incidence cumulée des premiers épisodes de rejet a été réduite de 21 %, passant de 62,8 % dans le groupe à faible dose à 49,4 % dans le groupe à forte dose (différence: 13,3 %; IC à 95 %: 3,2-23,5). Des résultats similaires ont été trouvés dans les sous-groupes en fonction de la correspondance HLA-DR. Dans tous les sous-groupes, une incidence plus faible d'épisodes de rejet a été observée chez les patients du groupe AZA à forte dose, bien que statistiquement non-significative. La concentration de 6-TGN était significativement plus élevée dans le groupe AZA à forte dose au cours du premier mois, et la réduction des épisodes de rejet a été obtenue à la même période. Evolution de la concentration de leucocytes: - Au cours de la 1 ^{ère} semaine après la transplantation: les valeurs minimales de globules blancs étaient similaires entre les 2 groupes; - Au cours des semaines 2 à 5: les moyennes étaient significativement plus basses dans le groupe AZA à forte dose; - Et pour le reste de la période d'étude: moyennes similaires et assez constantes dans les 2 groupes. La proportion de patients du groupe AZA à forte dose dont le nadir était inférieur à 2,0 x 10 ⁹ leucocytes/L était significativement plus élevée. <u>Conclusion:</u> Un traitement à forte dose d'AZA dans le cadre d'une trithérapie, surveillée par le 6-TGN, permettrait de maintenir la myélotoxicité dans des limites acceptables avec l'avantage d'une réduction des épisodes de rejet aigu. Cependant, il reste à déterminer si cela peut conduire

						à une augmentation de la survie du greffon à long terme.
(Van Den Brand FF., Van Nieuwkerk CMJ., Verwer BJ. Et al. 2018) [24]	Évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement par thioguanine (TG) chez des patients atteints d'HAI et du syndrome de chevauchement.	Etude rétrospective.	52 patients atteints d'HAI ou du syndrome de chevauchement ont reçu un traitement par TG, soit suite: - à des effets secondaires intolérables d'AZA ou mercaptopurine (n=38). - Une réponse insuffisante (n=11). - Ou en traitement de 1 ^{ère} intention (n=3).	-	Efficacité du traitement = normalisation des ASAT, ALAT et IgG. Réponse incomplète = ALAT >1 à <2 fois la limite supérieure de la normale. Non-réponse = ALAT >2 fois la limite supérieure de la normale. Rechute biochimique = augmentation des ALAT >3 fois la limite supérieure de la normale ou une augmentation des IgG à >20 g/L. Evènements indésirables.	<u>Tolérance / évènements indésirables</u> Aucun événement indésirable grave n'est survenu chez les patients traités par TG au cours d'un suivi médian de 18 mois. Tolérance du traitement par TG: - 79% des patients (n=41) ont bien toléré. - 8% (n=4) ont présenté des effets secondaires tolérables. - 13% (n=7) ont présenté des effets secondaires intolérables. <u>Efficacité</u> <i>Patient HAI</i> 33 patients ont été traités par TG après des effets secondaires intolérables sous AZA ou MP. 26 patients ont poursuivi le traitement par TG pendant une durée médiane de 22 mois: - 22 patients (85%) ont obtenu une rémission biochimique complète; - 3 (11%) une réponse incomplète; - Et 1 (4%) une non-réponse; - 7/33 patients (21%) ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires intolérables, de la non-observance du traitement ou de la non-réponse. Une réponse insuffisante sous AZA ou MP a été la raison du changement de traitement chez 6 patients HAI: - 4 ont répondu au traitement par TG: 2 rémissions biochimiques complètes et 2 rémissions incomplètes; - 2 ont arrêté le traitement en raison d'une intolérance et d'une non-réponse. <i>Overlap syndrome:</i> 5 patients ont été traités par TG après des effets secondaires intolérables sous AZA ou MP. 3 patients ont poursuivi le traitement par TG pendant une durée

						<p>médiane de 22 mois:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 patients ont obtenu une rémission biochimique complète, - 1 une réponse incomplète - 2 ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires intolérables, de la non observance du traitement ou de la non-réponse. <p>Une réponse insuffisante sous AZA ou MP a été la raison du changement de traitement chez 5 patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 rémission biochimique complète et 2 rémission incomplète; - 1 a arrêté le traitement en raison d'une intolérance et 1 suite à une non-réponse. <p>La TG a été efficace chez les 3 patients atteints d'HAI en tant que traitement de première ligne.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <p>Le traitement par TG est apparu tolérable avec une efficacité biochimique chez des patients atteints d'HAI ou du syndrome de chevauchement qui étaient intolérants ou avaient une réponse insuffisante sous thiopurines conventionnelles.</p>
(Efe C., Hagstrom H., Ytting H., et al. 2017) [25]	Evaluer l'efficacité du mycophénolate mofétil (MMF) et du tacrolimus comme traitement de 2ème ligne pour les patients atteints d'HAI.	Etude retrospective de données provenant de 19 centres en Europe, Etats-Unis, Canada et Chine.	<p>201 patients atteints d'HAI ayant reçu le traitement de 2nd ligne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 121: MMF - 80: tacrolimus. <p>2 groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 (n= 108): Patients ayant eu une réponse complète au traitement de 1^{ère} ligne(predniso(lo)ne seule ou en 	-	Réponse au traitement. Evènements indésirables.	<p>Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de patients ayant une réponse complète au MMF (69,4 %) par rapport au tacrolimus (72,5 %) (P = 0,639).</p> <p>Dans le groupe 1, le MMF et le tacrolimus ont maintenu une rémission biochimique chez 91,9 % et 94,1 % des patients (P = 0,682).</p> <p>Dans le groupe 2, les patients ayant reçu du tacrolimus étaient significativement plus nombreux à présenter une réponse complète que ceux ayant reçu du MMF (56,5 % contre 34 %; P = 0,029).</p> <p>Les proportions de décès liés au foie ou de TH étaient similaires chez les patients ayant reçu du MMF (13,2 %) et du tacrolimus (10,3 %) (P = 0,472). Dix patients recevant le MMF (8,3 %) et dix patients recevant le</p>

			association avec l'AZA) mais effets secondaires - Groupe 2 (n=93): patient n'ayant pas répondu au traitement de 1 ^{ère} ligne.			tacrolimus (12,5 %) ont présenté des effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement. <u>Conclusion</u> Le traitement à long terme par MMF ou tacrolimus a été bien toléré par les patients atteints d'HAI. Le traitement par MMF ou tacrolimus a été efficace chez des patients répondant mal ou intolérants au traitement de première ligne.
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Santiago P, Schwartz I, Tamariz L et al 2019) [26]	Réaliser une méta-analyse sur l'efficacité et l'innocuité du MMF en tant que traitement de 2 ^{nde} ligne pour les patients HAI.	Oui. Bases de données: MEDLINE, EMBASE et Cochrane.	Etudes avec données sur l'efficacité et l'innocuité du MMF en tant que traitement de 2 ^{de} ligne pour les patients HAI.	Population: patients atteints d'HAI. Médicament: MMF.	Evènements indésirables, réponse biochimique au traitement.	<u>Résultats</u> 12 études ont répondu aux critères d'inclusion, représentant une population de 397 patients. Les doses de MMF variaient de 0,5 à 4,0 g/jour. Le taux de réponse global était de 0,58 (IC à 95 %: 0,54-0,63). Le taux groupé d'effets indésirables était de 0,14 (IC à 95 %: 0,11-0,17) et le taux groupé d'abandon pour cause d'effets secondaires était de 0,08 (IC à 95 %: 0,06-0,11). 5 études (n = 309) ont précisé les taux de réponse en fonction de la raison de l'utilisation du MMF. Le taux de réponse groupé dans le sous-groupe présentant une intolérance au traitement de 1 ^{ère} ligne était de 0,82 (IC à 95 %: 0,77-0,87) et le taux de réponse groupé parmi les non-répondeurs était de 0,32 (IC à 95 %: 0,24-0,39). <u>Conclusion</u> Le traitement par MMF a été bien toléré avec un faible taux d'abandon pour effets secondaires. L'efficacité du MMF en tant que traitement de 2 ^{de} ligne dans l'HAI était élevée. Le taux de réponse biochimique complète était plus élevé chez les patients ayant commencé le traitement en raison d'une intolérance au traitement de 1 ^{ère} ligne que chez les non-répondeurs.

3.3.3 Traitement de troisième ligne

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
(Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH et al. 2020) [1]	Voir tableau partie « synthèse médecin généraliste »					

3.3.4 Peut-on arrêter le traitement ?

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Hartl J., Ehlken H., Weiler-Normann C., et al. 2015) [27]	Etudier si une durée de traitement plus longue et une sélection appropriée des patients peuvent augmenter les taux de rémission à long terme après l'arrêt du traitement.	Etude monocentrique prospective.	28 patients atteints d'HA1. Sélection pour inclusion: - Durée médiane du traitement de 48.5 mois. - rémission sous monothérapie par un immunosuppresseur pendant un minimum de 2 ans avant l'arrêt du traitement.	-	Rémission = taux d'ALAT et d'IgG normaux répétés. Caractéristiques biochimiques.	<u>Résultats:</u> - 15 patients (54 %) sont restés en rémission à long terme après un suivi médian de 28 mois (17-57 mois). - 13 patients (46 %) ont dû reprendre le traitement. - Des taux d'ALAT et d'IgG plus élevés (mais dans la normale) ont été associés avec le risque de rechute. - Tous les patients en rémission avaient un taux d'ALAT inférieur à la moitié de la limite supérieure de la normale et un taux d'IgG ne dépassant pas 12g/L au moment de l'arrêt du traitement. <u>Conclusion:</u> Une sélection appropriée des patients, et une rémission biochimique complète et durable sous monothérapie avec un immunosuppresseur pendant au moins 2 ans, peut améliorer sensiblement le taux de réussite de l'arrêt du traitement. L'interprétation des taux d'ALAT < la moitié du seuil et un taux d'IgG < 12 g/l pourrait aider à prédire le risque de rechute.

3.3.5 En cas d'hépatite aiguë sévère

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(EASL, 2015) [4]	Voir tableau partie 1.3.2 Epidémiologie					

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(De Martin E., Coilly A., Chazouillères O. et al. 2021) [28]	Déterminer les facteurs prédictifs précoces d'une non-réponse aux corticostéroïdes et proposer un score pour identifier les patients chez qui la TH est indiquée de manière urgente (score SURFASA).	Etude rétrospective et multicentrique (2009-2016).	128 patients atteints d'HAI aiguë sévère	–	<p>Diagnostic HAI aiguë sévère =</p> <ul style="list-style-type: none"> - HAI certaine ou probable selon le score simplifié de l'IAIHG; - INR $\geq 1,5$ et/ou bilirubine > 200 $\mu\text{mol/L}$; - Pas d'antécédents d'HAI; - HAI prouvée histologiquement. <p>Réponse au traitement = survie sans TH à 90 jours.</p> <p>L'évolution des variables entre l'initiation des corticostéroïdes (jour-J0) et J3 a été estimée à partir de: $\Delta\%3 = (J3-J0)/J0$.</p>	<p>90% des patients (n=115) ont reçu des corticostéroïdes, avec un taux de survie sans TH de 66% à 90 jours.</p> <p>En analyse multivariée, 3 facteurs prédictifs de la non-réponse aux corticoïdes ont été identifiés: l'INR à l'introduction du traitement et son évolution, ainsi que l'évolution de la valeur de la bilirubine 3 jours après le début du traitement.</p> <p>Le score SURFASA: $-6,80 + 1,92 * (J0 - \text{INR}) + 1,94 * (\Delta\%3 - \text{INR}) + 1,64 * (\Delta\%3 - \text{bilirubine})$, créé en combinant ces variables, était hautement prédictif de la TH ou du décès (AUC = 0,93) (spécificité 88 %; sensibilité 84 %) avec un seuil de coupure $< -0,9$. En dessous de ce seuil, la probabilité de réponse était de 75 %. Avec un score supérieur à 1,75, le risque de mourir ou d'être transplanté était compris entre 85% et 100%.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <p>Le score SURFASA permet d'identifier précocement les patients non-répondeurs aux corticoïdes qui nécessitent rapidement une orientation vers une TH.</p> <p>Ce score doit être validé dans une cohorte prospective.</p>

3.3.6 En cas de grossesse

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(EASL, 2015) [4]	Voir tableau partie 1.3.2 Epidémiologie					

3.3.7 A propos de la transplantation hépatique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Ichai P., Duclos-Vallée JC., Guettier C., et al. 2007) [29]	Déterminer l'efficacité de la corticothérapie dans les formes sévères et fulminantes de l'HAI.	Etude retrospective	16 patients atteints de formes sévères d'HAI	–	Caractéristiques biochimiques et cliniques. Transplantation hépatique.	<p><u>Résultat des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie (n = 4)</u> 3 patients ont subi une TH 24 heures (2 patients) et 48 heures (1 patient) après leur admission. La TH n'a pas été réalisée chez le patient restant en raison d'un sepsis sévère et d'une défaillance de plusieurs organes.</p> <p><u>Résultats des patients ayant reçu une corticothérapie (n = 12)</u> La durée médiane de la corticothérapie était de 7 jours (fourchette: 2-135), avec une dose moyenne de 1 mg/kg/jour. Avant le traitement, 4 des 12 patients souffraient d'encéphalopathie. 7 patients souffraient d'encéphalopathie après le début du traitement (délai médian d'apparition 18 jours). Tous souffraient d'encéphalopathie au moment de la TH. Au total, 10 patients ont subi une TH. L'intervalle médian entre l'admission et la TH était de 3 jours (fourchette: 1 à 60). Entre le moment de l'instauration du traitement et celui de la TH, des changements ont été observés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans le stade de l'encéphalopathie de 0 à 3 (P = 0,006), - Les taux de bilirubine de 382 à 377,5 µmol/L - Les valeurs d'ALAT de 960 à 505 UI/L, - Les valeurs d'INR de 3,9 à 6,9 (P = 0,02)

						<p>- Et le score MELD de 32,5 à 40 (P = 0,01).</p> <p>Entre le début du traitement et la TH, l'état clinique et la fonction hépatique de l'ensemble des patients se sont considérablement détériorés (P = 0,01). Les résultats histologiques n'ont révélé aucune caractéristique de maladie hépatique chronique sous-jacente.</p> <p>Sur les 2 patients non-transplantés traités par corticostéroïdes, une amélioration clinique a été observée chez un seul patient. L'autre patient est décédé malgré l'arrêt de la corticothérapie.</p> <p>Des infections sont survenues chez 5 patients pendant la corticothérapie.</p> <p><u>Conclusion</u></p> <p>La corticothérapie est peu bénéfique dans les formes sévères et fulminantes d'HAI, elle peut favoriser les complications septiques et ne doit pas retarder la TH.</p> <p>Les patients doivent être orientés vers un centre de transplantation rapidement.</p>
--	--	--	--	--	--	---

3.3.8 Cas de l'enfant

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U et al. 2018 [10]	Voir tableau partie 2.7 Explorations chez l'enfant					

3.4 Education thérapeutique

3.5 Recours aux associations de patients

3.6 Transition enfant-adulte

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
(Antonini TM, Girard M, Habes D, et al. 2020) [30] [32]	Recommandations de la filière FILFOIE visant à optimiser la prise en charge des jeunes arrivant à l'âge adulte à trois moments-clés de leur parcours de transition: la préparation avant le transfert, la période du transfert en service de médecine pour adultes, l'accueil et le suivi en service de médecine pour adultes.	Non	Oui.	Oui. Association de patients membre du groupe de travail.	Processus de la transition d'un service pédiatrique à un service adulte. Jeunes atteints de maladies rares du foie.	<p><u>La préparation avant le transfert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le pédiatre doit informer l'adolescent et ses parents, plusieurs années en amont, des conditions prévues pour organiser la prise en charge en service de soins pour adultes. - Recevoir l'adolescent seul une partie de la consultation dès l'âge de 12-14 ans, évaluer régulièrement ses connaissances autour de sa maladie, et aborder les risques liés à la mauvaise observance du traitement et de certaines conduites à risque. <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Utilisation d'un questionnaire d'évaluation pour suivre ses acquisitions</i> ➤ <i>Un questionnaire est également disponible pour les parents</i> - L'autonomisation du jeune est très importante (avec l'aide de ses parents). Exemples: prise de ses rendez-vous médicaux, approvisionnement de son traitement en pharmacie, prise autonome des médicaments, choix d'un médecin généraliste, ... - 1 an avant le transfert, l'hépatologue pédiatre: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Doit avoir identifié le médecin spécialiste référent adulte; ➤ Doit s'assurer qu'un médecin généraliste a été déclaré comme médecin traitant; ➤ Doit envoyer les comptes-rendus de consultations au médecin généraliste et au futur médecin-référent spécialiste. ➤ Doit remettre le dossier complet au médecin référent adulte. - Un accord sur un projet de soins commun est primordial entre le pédiatre et le médecin d'adultes pendant la période de transfert.

					<p><u>La période du transfert en service de médecine pour adultes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le transfert se fait idéalement en période de stabilité clinique, psychologique et sociale. - Idéalement, le transfert en service de soins pour adultes devrait avoir lieu entre 16 et 20 ans en période de stabilité sur le plan médical, dès que l'évaluation des connaissances de la maladie et de ses complications et qu'une certaine autonomie de l'adolescent vis-à-vis de son traitement et des soins. - Il doit être programmé 1 ou 2 consultations communes avec le pédiatre et le médecin adulte. Si cela n'est pas possible les consultations seront alternées sur une année. - Avant la 1^{ère} consultation de transfert, l'hépatologue pédiatre doit: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Envoyer une synthèse concise de l'histoire médicale du patient et le projet soin au médecin référent adulte (copie au médecin traitant, patient et parents (si le patient majeur le souhaite). ➤ Envoyer une fiche de liaison. ➤ Prendre prene contact avec l'équipe adulte afin d'apporter les renseignements nécessaires à l'organisation du suivi. <p><u>L'accueil et le suivi en service de médecine pour adultes.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le référent adulte doit assurer lui-même chaque consultation avec l'adolescent. - Un accueil spécifique doit être prévu par le service d'adultes avec: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Une présentation de l'équipe soignante et des locaux. ➤ Un temps de première consultation suffisant pour faire connaissance en famille puis uniquement avec le malade. - Après chaque consultation, un courrier sera adressé au patient, au médecin généraliste, à tout autre spécialiste et à l'hépatologue pédiatre. - Le pédiatre doit être informé du suivi du jeune ou de la non-observance des rendez-vous programmés. - Le spécialiste pédiatre peut être amené à recontacter le jeune en cas de difficulté de suivi afin d'éviter les ruptures.
--	--	--	--	--	--

<p>(Vajro P, Fischler B, Burra P et al. 2018) [31]</p>	<p>Proposer un processus de transition pour les jeunes atteints de maladies hépatobiliaires d'origine pédiatrique, des services de santé pédiatrique vers les services adultes.</p>	<p>Oui.</p> <p>Date: 1980 à janvier 2018.</p> <p>Bases de données: PubMed et Google Scholar.</p> <p>("transition of care" or "transition of management" or "continuity of care") AND "adolescence" or "paediatrics" or "young adults") AND ("paediatric-onset hepatobiliary disease" or "liver diseases")</p>	<p>Oui.</p> <p>Les avis d'experts ont été utilisés pour soutenir les recommandations quand les preuves ont été jugées faibles. Tous les auteurs ont voté sur chaque recommandation, en utilisant la technique du vote nominal.</p>	<p>Non.</p>	<p>Processus de la transition d'un service pédiatrique à un service adulte.</p> <p>Jeunes atteints de maladies hépatobiliaires.</p>	<p><u>Recommandations:</u> <u>PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU PROCESSUS DE TRANSITION</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pour choisir le moment optimal de la transition/du transfert, les professionnels de soins pédiatriques doivent tenir compte du développement mental et physique du jeune, de l'activité de la maladie, des connaissances en matière de santé, de l'autonomie dans la gestion de la maladie et de la situation socio-économique de sa famille, plutôt que du simple âge chronologique (1C; accepté à 100 %). 2. Les équipes pédiatriques doivent commencer la "formation" à la transition bien avant le transfert prévu, de préférence au début de l'adolescence (12-14 ans), ou au moins 3 ans avant le transfert définitif, si possible pendant une phase stable de la maladie (1C; accepté à 100%). 3. Les problèmes liés au traitement (non-observance du traitement et/ou effets secondaires) ainsi que la mise en place d'un mode de vie sain doivent être discutés avec les patients et les parents (en essayant de voir les professionnels de santé individuellement) à intervalles réguliers (1B; accepté à 100%). 4. Un programme visant à rendre compte de la qualité de la préparation à la transition reçue pourrait être utile (2C; accepté à 100%). 5. Dans les cas non compliqués, le transfert effectif est recommandé vers l'âge de 18 ans (1C; d'accord 88%). 6. Dans les situations compliquées, une période prolongée de transition jusqu'à l'âge de 25 ans, de préférence sous l'observation de professionnels pédiatriques et adultes, est recommandée (1C; d'accord 76%). 7. Selon les pays et avec l'accord des patients, la présence et l'implication des parents sont (sous certaines conditions) dans le meilleur intérêt du patient, même s'il a 16 ans ou plus (1C; accord 88%). <p><u>LES DOCUMENTS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il est recommandé d'utiliser des documents lors du transfert: <ul style="list-style-type: none"> - Lettre du pédiatre avec une synthèse des antécédents médicaux du patient, - Un plan de transfert et de soins d'urgence, - Une check-list pour l'auto-évaluation afin d'évaluer la faisabilité du processus de transition,
---	---	---	--	-------------	---	--

					<p>- Et une feuille de route lié à la transition facilement accessible par les patients et les familles (1C; accepté à 100%)</p> <p><u>QUI</u></p> <p>1. Il est recommandé d’avoir une équipe professionnelle multidisciplinaire pour la transition notamment un médecin pédiatrique et adulte ainsi qu’un coordinateur (tout professionnel impliqué dans la transition ou dédié) (2C) (accepté à 100%).</p> <p><u>COMMENT</u></p> <p>1. Une 1ère phase préliminaire pour l'identification précoce des jeunes, leur implication et l'évaluation de la faisabilité de la transition est nécessaire (1C; accepté à 100%).</p> <p>2. Le plan de transition doit prévoir plusieurs visites communes, si possible dans un centre dédié (unité de transition), ou en alternance entre les centres de soins pour adultes et pédiatriques (1D; approuvé à 88%).</p> <p>3. Lorsqu'un adolescent n'est pas prêt, il doit refaire l'évaluation (checklist) jusqu'à ce qu'il s'avère être bien préparé (phase de réévaluation de la faisabilité de la transition) (1D; d'accord 94%).</p> <p>4. Le suivi pédiatrique doit se poursuivre jusqu'à la fin de la première année de suivi dans le service pour adulte (1C; d'accord 82%).</p> <p><u>STRATEGIE A ADOPTER POUR EVITER LES OBSTACLES</u></p> <p>1. Des réunions régulières et une interaction appropriée entre les professionnels de soins pédiatriques et de soins adultes, doivent être organisées pour améliorer l'efficacité du programme de transition (1B; approuvé 94%).</p> <p>2. Mise à disposition d'informations numériques, exemple: site web avec la liste des spécialistes en gastro-entérologie/hépatologie prêts à travailler sur les problèmes associés à la transition. (2C; approuvé à 94%).</p> <p>3. Les programmes de transition doivent viser à assurer des résultats individuels quantifiables (qualité de vie, connaissance des médicaments, autogestion, adhésion aux médicaments, adhésion au régime alimentaire, compréhension de l'assurance maladie, complications) (1C; accepté à 100%).</p> <p>4. Les programmes de transition peuvent prendre en compte</p>
--	--	--	--	--	--

						<p>les outils sociaux de l'adolescent (par exemple, avoir un réseau social; 2C; approuvé à 82%).</p> <p>5. Les programmes de transition peuvent également englober les services de santé (se rendre à des rendez-vous médicaux, avoir une équipe de transition comme référence et éviter les hospitalisations inutiles; 2C; en accord avec 88%).</p>
--	--	--	--	--	--	--

3.7 La vaccination

4. Suivi

4.1 Objectifs

4.2 Professionnels impliqués (et modalité de coordination)

4.3 Rythme et contenu des consultations

4.4 Examens complémentaires

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Hartl J., Ehken H., Sebode M., et al. 2018) [33]	Evaluer l'impact d'une rémission biochimique complète sur l'activité histologique et le développement de la fibrose.	–	131 biopsies du foie de 60 patients atteints d'HAI. 900 élastographie transitoire de: - 125 HAI	Biopsies effectuées à la présentation, avant l'arrêt du traitement quand il y a rémission, pour évaluer l'échec	Rémission biochimique complète = normalisation des aminotransférases et des IgG.	<i>Corrélation entre la rémission biochimique complète et l'activité histologique de l'HAI dans les biopsies de suivi</i> Sur les 22 patients (37 %) en rémission biochimique stable au moment de la biopsie de suivi: - Seuls 4 (18 %) présentaient une activité histologique résiduelle, - Aucun n'avait une activité inflammatoire élevée (mHAI ≥6).

	<p>Evaluer l'intérêt de la mesure répétée par élastographie transitoire pour le suivi de la progression de la maladie.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - 130 CBP - 100 CSP. 	<p>du traitement ou pour écarter les diagnostics différentiels.</p> <p>Elastographie (intervalle de temps de 12 mois entre chaque) et biopsie.</p> <p>Les patients atteints d'HAI ont été traités pendant au moins six mois avant la première élastographie.</p>	<p>Caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques.</p>	<p>Sur les 38 patients qui ne présentaient pas de rémission biochimique complète:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 70 % avaient une activité inflammatoire persistante (mHAI >3) (dont 48 % avaient une mHAI ≥6). <p>Chez les patients présentant une activité persistante de la maladie (mHAI 4 ou 5) malgré une rémission biochimique les taux d'aminotransférases sériques étaient plus élevés (mais dans la normale).</p> <p>La rémission biochimique complète prédit une faible activité histologique de la maladie.</p> <p><i>Une rémission biochimique complète permet de prédire la régression histologique de la fibrose et l'évolution bénigne de l'HAI</i></p> <p>Le stade histologique de la fibrose dans le groupe "rémission biochimique complète" s'est amélioré de $2,1 \pm 1,2$ (médiane 2) à $1,4 \pm 0,7$ (médiane 1) ($p = 0,008$) pendant 5,9 ans de traitement (intervalle: 2-13 ans), tandis que 43% des patients qui n'ont pas obtenu de rémission biochimique stable ont montré une progression de la fibrose sur une période médiane de 5,5 ans (intervalle 1,2-20. 2 ans).</p> <p>La rémission biochimique complète était le seul prédicteur indépendant de la régression histologique de la fibrose (RR 3,66; 95 %; $p = 0,001$).</p> <p><i>La rémission biochimique complète est associée à une régression de la rigidité du foie dans l'HAI</i></p> <p>Les patients en rémission biochimique complète ont montré une diminution considérable de la rigidité du foie ($-7,5 \%/an$; $p = 0,003$). Alors que les patients qui n'ont pas obtenu de rémission biochimique complète ont présenté une augmentation légère mais non-significative de la rigidité du foie ($+1,7 \%/an$; $p = 0,19$).</p> <p><i>Régression de la rigidité du foie chez les patients atteints d'une cirrhose et rémission biochimique complète</i></p>
--	--	--	---	--	---	---

					<p>Les patients atteints de fibrose en rémission biochimique ont connu une diminution du stade de fibrose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients atteints de fibrose grave (F3/F4) ont montré une diminution du score histologique de fibrose de $3,7 \pm 0,5$ (médiane 4) à $1,8 \pm 1,7$ (médiane 2) ($p = 0,007$) lors du suivi histologique. - 4 patients présentant une activité inflammatoire légère persistante (mHAI 4-5) malgré une rémission biochimique ont montré une régression de la fibrose sur une période médiane de 4,7 ans et aucun d'entre eux n'a subi d'événement indésirable. <p>Alors que les 13 patients au stade initial de la F3 qui n'ont pas atteint une rémission biochimique complète, 8 (62 %) ont développé une cirrhose lors du suivi ($3,0 \pm 0$ (médiane 3) contre $3,6 \pm 0,5$ (médiane 4); $p < 0,0001$).</p> <p><i>Développement de la rigidité du foie dans l'HAI, la CBP et la CSP au fil du temps</i></p> <p>A l'inverse de la CBP et CSP, une diminution de la rigidité du foie a été observée dans l'ensemble du groupe de patients atteints d'HAI: $-6,2 \%$/an; IC à 95 %; $p = 0,04$).</p> <p>La plus forte diminution a été observée chez les patients présentant une fibrose sévère au départ (F4: $-11,7\%$/an; 95%; $p = 0,006$).</p> <p><u>Conclusion:</u></p> <p>La rémission biochimique complète est un prédicteur fiable d'un bon pronostic dans l'HAI et conduit à une régression de la fibrose qui peut être contrôlée par élastographie.</p>
--	--	--	--	--	--

4.5 Populations particulières

4.5.1 Patient cirrhotique

4.5.2 Patient transplanté hépatique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Duclos-Vallée JC., Sebagh M., Rifai K., et al 2003) [34]	Examiner le résultat clinique et histologique de l'HAJ plus de 10 ans après une transplantation hépatique orthotopique	Etude retrospective	17 femmes	Biopsies du foie 1, 2, 5 et 10 après la TH orthotopique.	Caractéristiques cliniques, biochimiques et histologiques. Récidive.	<p>Une récurrence a été diagnostiquée chez 7 des 17 patients (41%) à une moyenne de 2,5 ans après la TH orthotopique:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 patients ont développé des anomalies histologiques, détectées par biopsies de protocole 1 à 5 ans après la TH orthotopique, alors qu'ils présentaient des valeurs normales aux tests hépatiques à ce moment-là. <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 de ces patients ont développé des récurrences graves après 10 et 15 ans et ont eu besoin d'un traitement aux stéroïdes et au tacrolimus. ➤ Et 2 patients ont développé des récurrences cliniques et biologiques 10 et 11 ans après la TH. Les résultats des tests hépatiques se sont normalisés quand la dose de stéroïdes a été augmentée. Les signes histologiques ne s'étaient pas aggravés entre la 1ère biopsie montrant des signes de récurrence et l'apparition des signes cliniques. - Chez 3 patients, une récurrence histologique a été détectée de 0,6 à 3 ans après la TH orthotopique, en même temps que des anomalies biochimiques. <p><u>Conclusion:</u> Chez 4 patients (23,5%) les signes histologiques ont précédé les anomalies biochimiques, une biopsie hépatique régulière est donc justifiée après la TH orthotopique. La détection de signes histologiques isolés peut nécessiter un suivi plus étroit et/ou un changement du traitement immunosuppresseur.</p>

4.5.3 En cas de grossesse

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	PUBMED
Période de recherche	1998 à 2021
Langues retenues	Anglais et Français
Mots clés utilisés	Autoimmune Hepatitis; drug-induced liver injury; Overlap Syndromes; autoimmune liver disease; autoimmune liver disorder
Nombre d'études retenues	34

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Les études cliniques, les revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS

Le PNDS sur l'Hépatite Auto-Immune (HAI) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS: www.has-sante.fr).

Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe de travail de professionnels concernés par le thème du PNDS. Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le groupe de rédaction constitué d'experts pédiatrique et adulte a rédigé une première version du PNDS. Cette version a été soumise à un groupe de relecteur comprenant des représentants des différents professionnels médicaux et paramédicaux concernés dans la prise en charge de la maladie, une représentante d'association de patients et un médecin généraliste. Le groupe de relecture a donné son avis sur le fond et la forme du document. Les commentaires ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PNDS.

Les membres de ce groupe de travail sont représentatifs de l'ensemble du territoire nationale et représentent à la fois des centres de référence et des centres de compétence.

Champs du PNDS:

- Population étudiée: les enfants et les adultes atteints d'une hépatite auto-immune.
- Questions incluses: le diagnostic, la prise en charge thérapeutique, le suivi et les questions liés au parcours de vie du patient (la transition d'un service pédiatrique et service adulte, l'éducation thérapeutique du patient, la grossesse, la vaccination).

Annexe 3. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLEE: Professeur d'Hépatologie, Coordinateur du Centre de Référence constitutif 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

Ont participé à l'élaboration du PNDS:

Rédacteurs

- Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLEE, hépatologue, Villejuif
- Pr Dominique DEBRAY, hépatologue pédiatre, Paris
- D^r Eleonora DE MARTIN, hépatologue, Villejuif
- Pr Alexandre LOUVET, hépatologue, Lille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Jean Baptiste NOUSBAUM, hépatologue, Brest
- Pr Georges-Philippe PAGEAUX, hépatologue, Montpellier
- Pr 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^r 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.

Références bibliographiques

- [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-Marchancoses 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.