

Hépatite auto-immune (HAI): Fiabilité des critères diagnostiques

**Jérôme GOURNAY (Hépto-Gastro-Entérologie)
Jean-François MOSNIER (Anatomie Pathologique)
CHU de Nantes**

9^{ème} journée des Centres de Référence et de Compétence des Maladies
Inflammatoires des Voies Biliaires et des Hépatites Auto-Immunes (MIVB-H)

Judi 31 mai 2018
Hôtel Napoléon, 40 avenue de Friedland, Paris

HAI: 1^{ère} description / définition

- Lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires (Hépatite chronique)
- Jeune femme
- Hypergammaglobulinémie
- Réponse au traitement corticotrope (ACTH)

Waldenstrom J. Liver, blood proteins and food proteins. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1952;12:113–121.

Définition
“actuelle”

- Lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires
- Cause inconnue
- Manifestations d’auto-immunité
- grande sensibilité au traitement corticoïde

HAI: critères diagnostiques

Gammaglobulines ou Ig G > 1,5 LSN

Autoanticorps > 1/40

- Anti-nucléaire, anti muscle lisse (actine) > 80%
- Anti-LKM1, anti-LC1 < 10%
- Anti-SLA < 10%

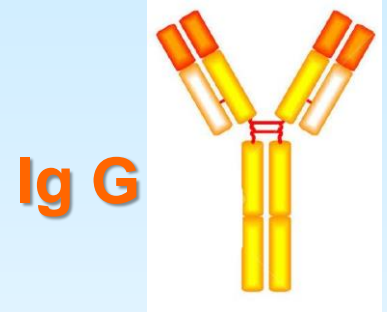
Hépatite d'interface (modérée ou sévère)

Terrain autoimmun

- Femme
- HLA DR3 ou DR4
- Maladies autoimmunes associées (Thyroïde...)

HAI: Hypergammglobulinémie

- Élevées chez 90% des patients HAI
- Augmentation sélective des Ig G
- Ig A et Ig M normaux sauf au stade de cirrhose (élevées)
- Grande variabilité génétique du taux d'Ig G: certains patients HAI ont des taux $<$ LSN (mais une augmentation relative)
- Baisse du taux d'Ig G sous immunosuppresseur
- Ig G parfois très élevé ($>$ 40 g/L): marqueur d'activité histologique ?
- Réponse complète: normalisation des transaminases et des Ig G



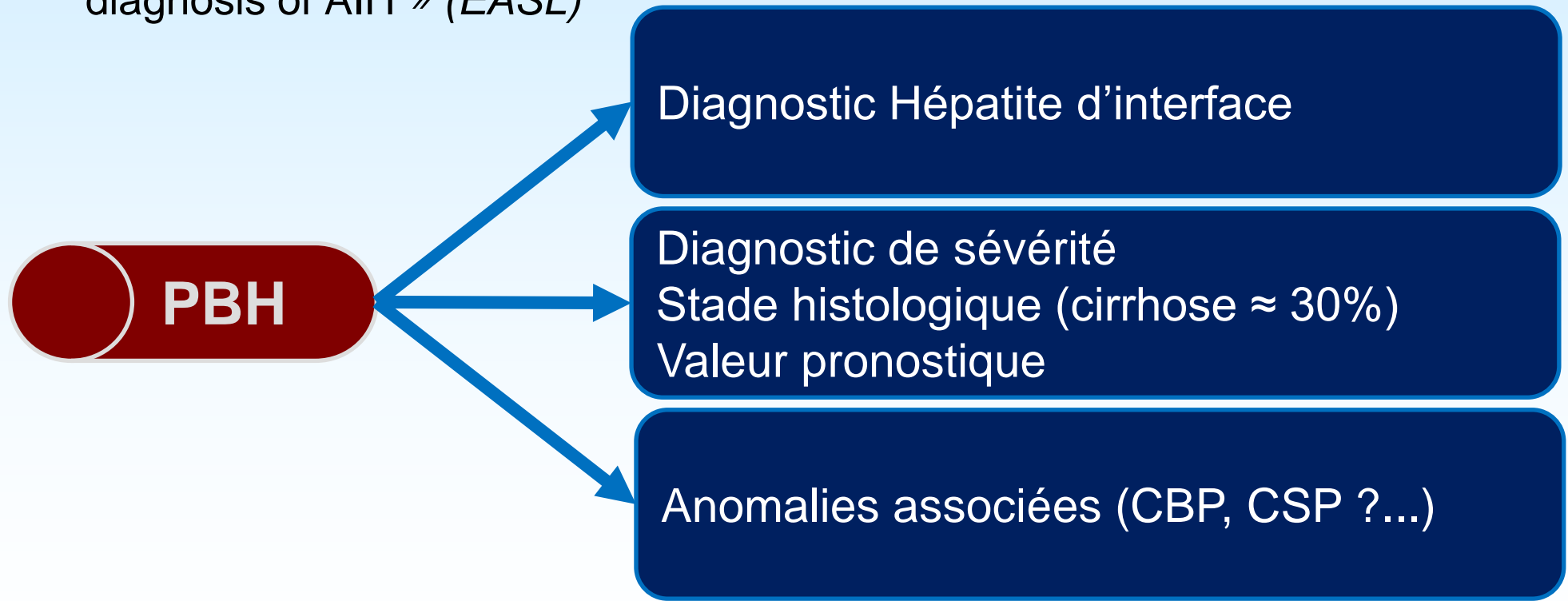
HAI: Cibles antigénique

Anticorps	Type HAI	Cibles antigéniques	Valeur diagnostique	Valeur pronostique
nucléaires	1	Nombreuses (ADN, hnRNP, lamine, histone...) mais mal identifiées pour les HAI	sensibilité 70% spécificité faible	non
muscle lisse	1	Câble d'actine (F-actine)	sensibilité 85% spécificité 75-90%	non
SLA	1	Protéine associée à un ARNt pour la sélénocystéine, tRNP(Ser)Sec	sensibilité 15-40% Hép. Crypto. 20% Spécificité >98%	rechute après arrêt du traitement récidive après TH
LKM1	2	Isoforme 2D6 de la superfamille des CYP P450	Sensibilité 85%	Titres selon stade de et réponse au TT
LC1	2	Forminotransferase cyclodeaminase	Sensibilité 30-70% Spécificité excellente	Corrélié avec activité et réponse au TT
ASGPR	1 & 2	récepteur d'endocytose des glycoprotéines désialylées	Sensibilité 50-90% Spécificité bonne	Corrélié avec activité meilleure réponse au corticoïde

Biopsie hépatique et HAI

« Liver biopsy (LB) at presentation is recommended to establish the diagnosis and to guide the treatment decision » (AASLD)

« Histological demonstration of hepatitis is a prerequisite for the diagnosis of AIH » (EASL)



Lésions histologique: composant obligatoire des scores diagnostiques

Maladies immunologiques associées

	< 60 ans N = 112 (%)	≥ 60 ans N = 51 (%)	P
Autre maladies auto-immunes	37/112 (33)	22/51 (43,1)	ns
Diabète	7/112 (6,2)	2/51 (4)	ns
Atteintes thyroïdiennes	10/112 (8,9)	11/51 (21,5)	ns
Arthrite rhumatoïde	5/112 (4,4)	4/51 (7,8)	ns
Asthme	1/112 (0,8)	1/51 (1,9)	ns
RCH	6/112 (5,3)	0/51 (0)	ns
> 2 maladies auto-immunes	7/112 (6,2)	7/51 (13,7)	ns

	≤ 30 ans N = 31	≥ 60 ans N = 47
Atteintes thyroïdiennes	13 %	30 %
Maladies rhumatismales	0 %	13 %
total	26 %	47 %

HAI: Diagnostic

"The diagnosis of AIH is a diagnosis of exclusion"

(M.Manns, C.Strassburg, Gastroenterology 2001)



- Importance des critères diagnostiques négatifs
- Confusion liée au facteur déclenchant (Virus, médicaments)

HAI: Diagnostics différentiels

Présentation aiguë

- Hépatite A
- Hépatite B, B-delta
- Hépatite C
- Hépatite E
- Epstein-Barr virus
- Herpes simplex virus
- Cytomégalo virus
- Hépatites médicamenteuse
- Maladie de Wilson

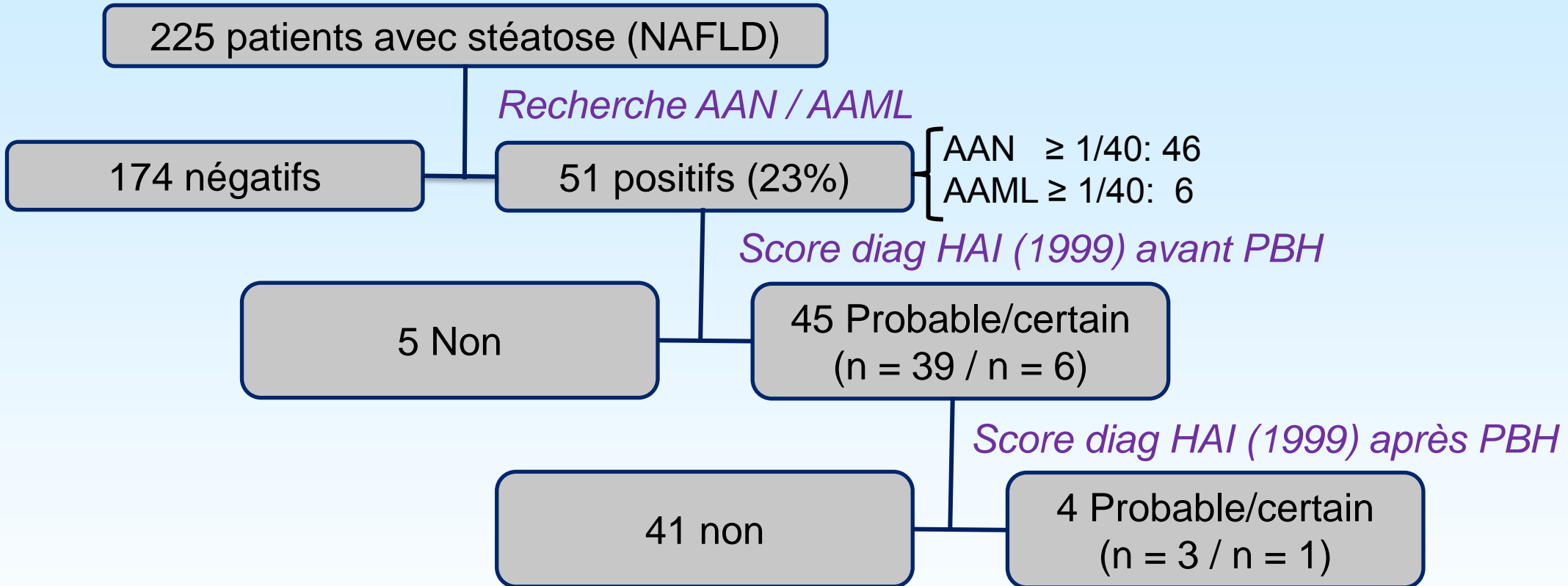
Présentation chronique

- Hépatite chronique B ou B-delta
- Hépatite chronique C
- Stéatopathie (NASH)
- Hépatites médicamenteuse
- Maladie de Wilson
- Déficit en α -1-antitrypsine
- Maladie alcoolique du foie
- Cholangite biliaire primitive
- Cholangite sclérosante primitive

Difficultés rencontrées

- Évolution par poussée suggérant une hépatite aiguë résolutive
- Fausse sérologie positive (VHA, ...)
- Médicament : déclencheur de poussée d'HAI ?
- Wilson (forme fulminante)
- NASH

Diagnostic différentiel ... la NASH



Adams et al, Am J Gastroenterol 2004

864 NAFLD (PBH) - AAN $\geq 1/160$ et/ou AML $\geq 1/40$: 182 (21%)
- Pas d'association avec l'inflammation ou la fibrose

Vuppalanchi et al, Hepatol Int 2011

Overlap syndromes: définition

Présence d'au moins 2 des critères habituels de chacune des 2 maladies

HAI

ALAT > 5 N
Ig G > 1,5 – 2 N ou anti-muscle lisse \geq 1/80
Hépatite d'interface d'intensité marquée

CBP

PAL > 1,5 N ou GGT > 3 N
Anticorps anti-mitochondries \geq 1/40
Lésions florides des canaux biliaires interlobulaires

CSP

PAL > 1,5 N ou GGT > 3 N
Cholangite fibreuse oblitérante ou Anomalies cholangiographiques
Association à une autre maladie (MICI)

HAI : Score Diagnostique Révisé

Paramètre	Discriminateur	Score
sexe	F	+2
PAL/(ASAT ou ALAT)	> 3	-2
	1,5-3	0
	< 1,5	+2
Ig G ou γ -glob	> 2 LSN	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	< 1,0	0
anti Nuc, ML, LKM1	> 1/80	+3
	1/80	+2
	1/40	+1
	< 1/40	0
Ac anti-mitochondrie	+	-4
Marqueurs viraux	+	-3
	-	+3

Paramètre	Discriminateur	Score
Prise hépatotoxique	Oui	- 4
	Non	+2
Conso alcool	< 25 g/j	+2
	> 60 g/j	-2
Lésions PBH	Hépatite interface	+3
	Plasmocytes	+1
	Rosettes	+1
	Aucun	-5
Lésions biliaires *		-3
	atypie	-3
Path. autoimmunes	Thyrïdite, colite, ...	+2
HLA	DR3 ou DR4	+1
Auto-anticorps	SLA, actine, ASGR	+2
Réponse traitement	Rémission	+2
	Rechute	+3

HAI : Score Diagnostique Révisé

Paramètre	Discriminateur	Score
sexe	F	+2
PAL/(ASAT ou ALAT)	> 3	-2
	1,5-3	0
	< 1,5	+2
Ig G ou γ -glob	> 2 LSN	+3
	1,5-2,0	+2

Paramètre	Discriminateur	Score
Prise hépatotoxique	Oui	- 4
	Non	+2
Conso alcool	< 25 g/j	+2
	> 60 g/j	-2
Lésions PBH	Hépatite interface	+3
	Plasmocytes	+1

Avant traitement: score 10-15: HAI Probable >15: HAI certaine
 Après traitement: score 12-17: HAI Probable >17: HAI certaine

	1/40	+1
	< 1/40	0
Ac anti-mitochondrie	+	-4
Marqueurs viraux	+	-3
	-	+3

Path. autoimmunes	Thyrïdite, colite, ...	+2
HLA	DR3 ou DR4	+1
Auto-anticorps	SLA, actine, ASGR	+2
Réponse traitement	Rémission	+2
	Rechute	+3

HAI : Score Diagnostique Simplifié

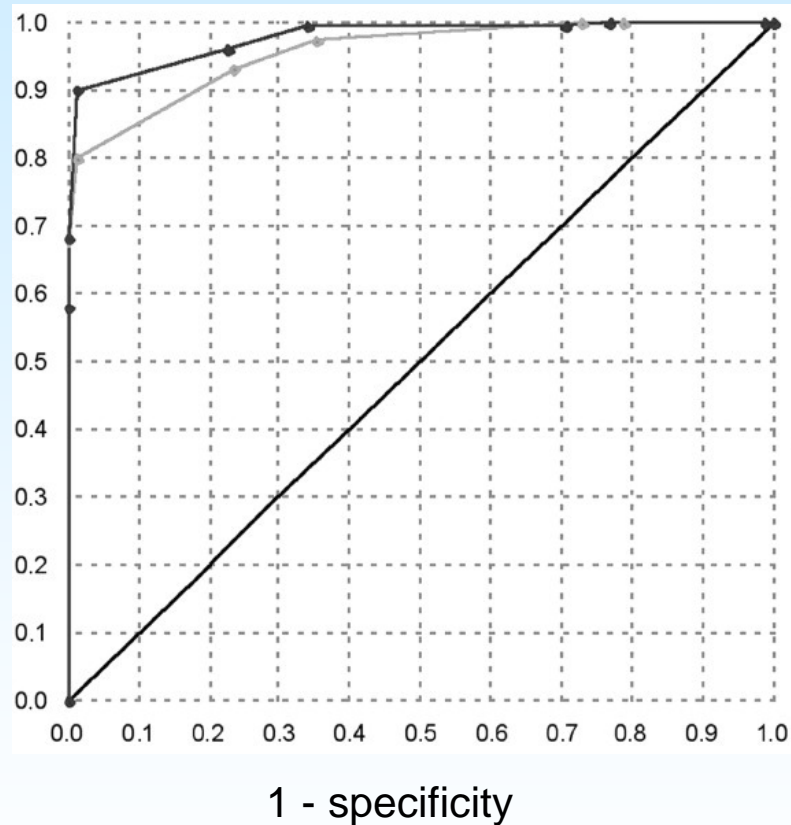
Paramètre	Discriminateur	Score
AAN ou AML	> 1/40	1
	>1/80	2
Ig G	> N	1
	> 1,1 N	2
Histologie	Compatible	1
	Typique	2
Hépatite virale	Non	2

⑥ HAI Probable

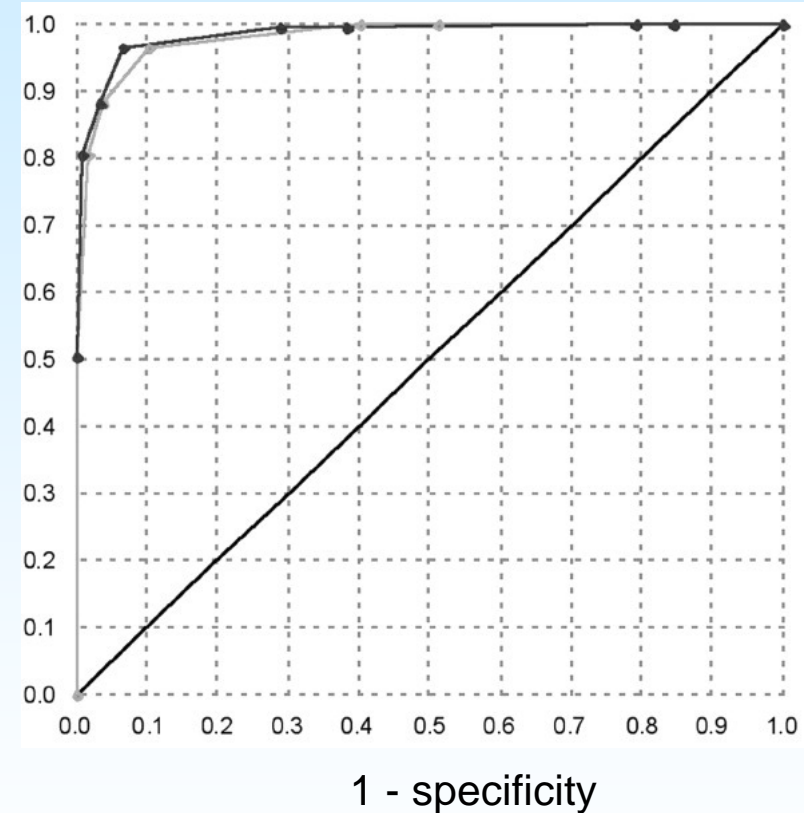
⑦-⑧ HAI Certaine

Critères simplifiés pour le diagnostic d'hépatite auto-immune

Training set (HAI: 250; Contrôles: 193)



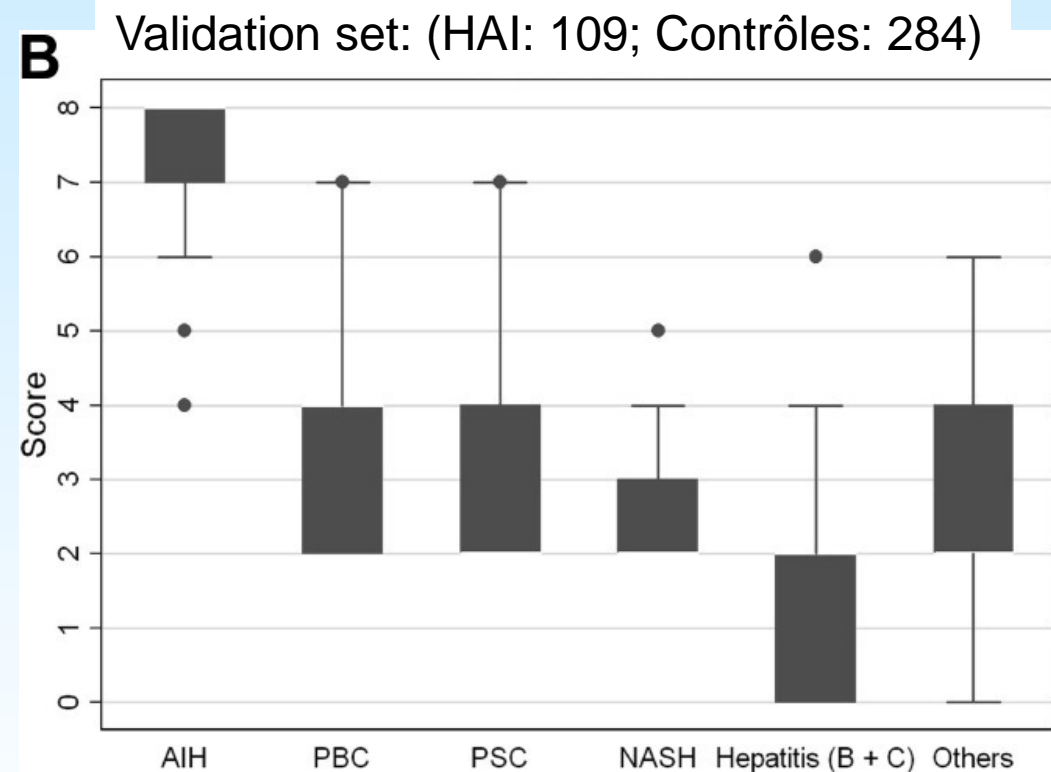
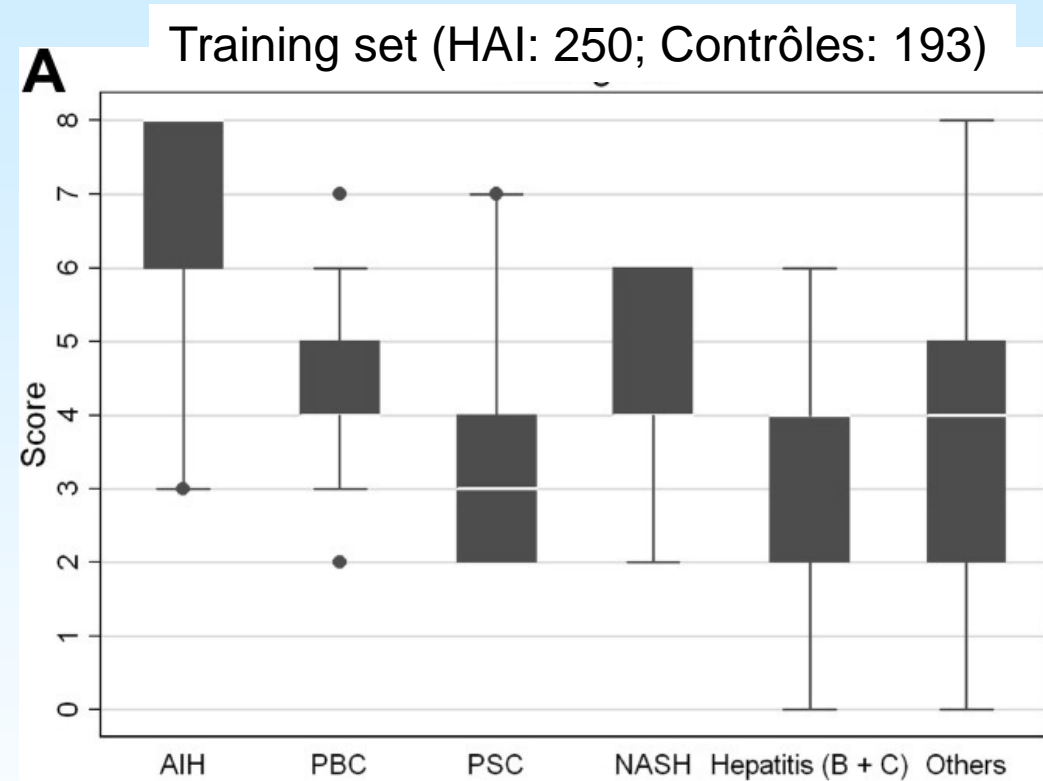
Validation set: (HAI: 109; Contrôles: 284)



—◆— Score (post exclusion of viral hepatitis) ROC 0,957
—◆— Score (prior to exclusion of viral hepatitis) ROC 0,935
— Reference

—◆— Score (post exclusion of viral hepatitis) ROC 0,981
—◆— Score (prior to exclusion of viral hepatitis) ROC 0,987
— Reference

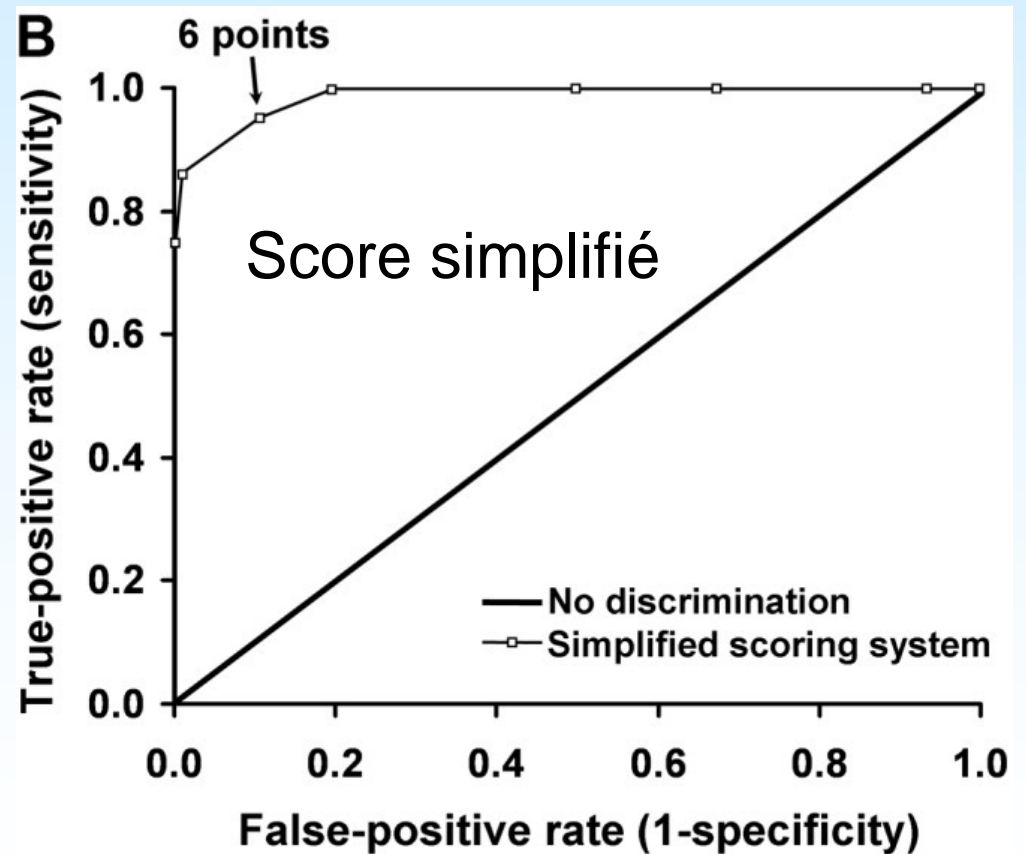
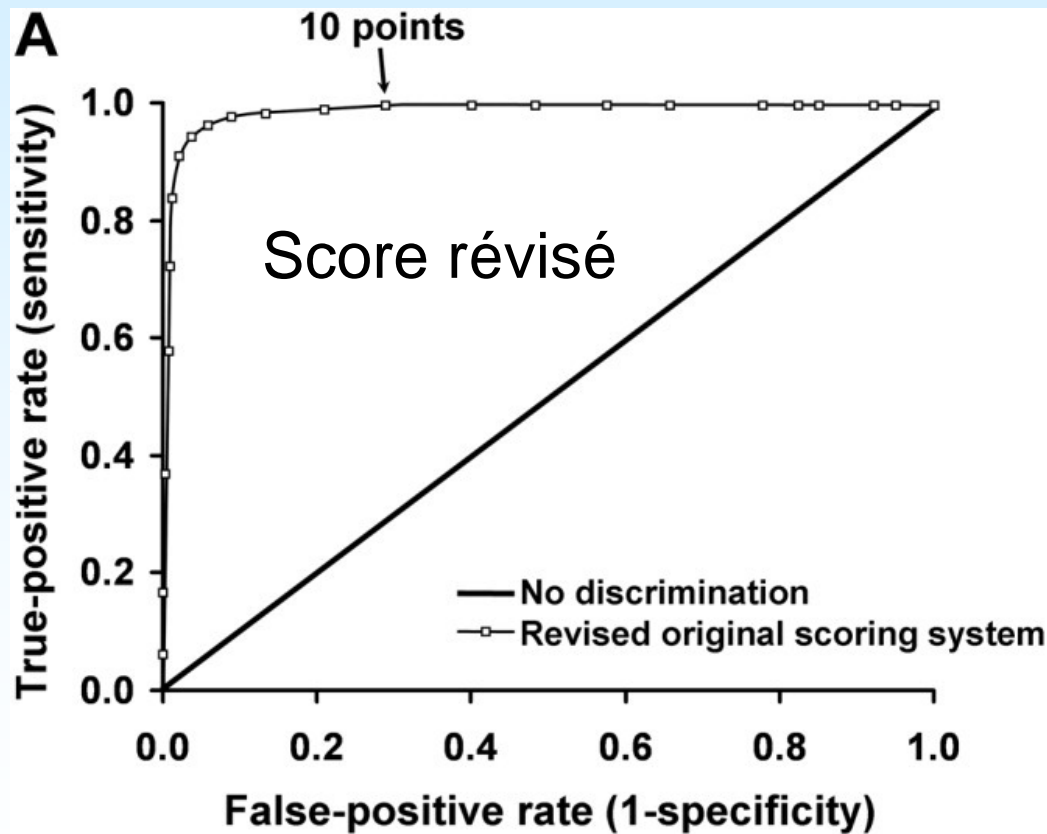
Critères simplifiés pour le diagnostic d'hépatite auto-immune



Seuil	Sensibilité	Spécificité
Score simplifié ≥ 6	88 %	97 %
Score simplifié ≥ 7	81 %	99 %

Performance des scores diagnostiques dans l'hépatite auto immune

153 patients HAI, 282 patients avec d'autres maladies du foie



Performance des scores diagnostiques dans l'hépatite auto immune

Table 3. Comparison of Clinical Diagnoses and Scoring Diagnoses Using Each System

Clinical Diagnosis	Diagnosis by Scoring System, n (%)					
	Definite AIH		Probable AIH		Nondiagnostic	
	Original*	Simplified	Original*	Simplified	Original*	Simplified
AIH (n = 153)	140 (92)	132 (86)	13 (8)	14 (9)	0	7 (5)
Cryptogenic hepatitis (n = 21)	1 (5)	0 (0)	19 (90)	5 (24)	1 (5)	16 (76)
Chronic alcoholic liver disease (n = 11)	0 (0)	0 (0)	4 (36)	0 (0)	7 (64)	11 (100)
Chronic hepatitis B (n = 18)	0 (0)	0 (0)	6 (33)	2 (11)	12 (67)	16 (89)
Chronic hepatitis C (n = 120)	0 (0)	0 (0)	32 (27)	10 (8)	88 (73)	110 (92)
Primary biliary cirrhosis (n = 42)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	6 (14)	40 (95)	36 (86)
Primary sclerosing cholangitis (n = 24)	2 (8)	2 (8)	7 (29)	3 (13)	15 (63)	19 (79)
Nonalcoholic fatty liver disease (n = 46)	1 (2)	0 (0)	3 (7)	1 (2)	42 (91)	45 (98)

*Original = revised original scoring system (Table 1).

Table 6. Performance Parameters of Scoring Systems for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis

Performance Parameters	Original Scoring System,* n (%)	Simplified Scoring System, n (%)
Sensitivity	153/153 (100)	146/153 (95)
Specificity	205/282 (73)	253/282 (90)
Predictability	358/435 (82)	399/435 (92)
Positive predictability	153/230 (67)	146/175 (83)
Negative predictability	205/205 (100)	253/260 (97)

*Original scoring system = revised original scoring system (Table 1).

Valeurs diagnostiques et intérêt du score HAI simplifié au cours des maladies aiguës ou chroniques du foie

549 patients

- 221 AIH
- 328: HBV (51), HCV (53), PBC (57), PSC (49), NASH (49), AIH/PBC (9), AIH/PSC (11), ALD (20), Wilson (7), hemochromatosis (7), DILI (9), Fulminant Hepatic Failure (70)

Criteria	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Simplified Criteria				
Probable diagnosis AIH (6-7)	90%	98%	97%	92%
Definite diagnosis AIH (≥ 7)	70%	100%	100%	74%
Overall Diagnosis AIH (≥ 6)	90%	98%	97%	92%
1999 Criteria				
Probable diagnosis AIH (10-15)	100%	97%	96%	100%
Definite diagnosis AIH (≥ 15)	99%	98%	97%	99%
Overall Diagnosis AIH (≥ 10)	100%	97%	97%	99%

1999 criteria: ROC – AUC: 0,999 (95% CI: 0,998-1,000)

Simplified criteria: ROC – AUC: 0,983 (95% CI: 0,974-1,993)

Caractéristique des patients : évaluation des scores HAI

	Autre MF (428)	HAI overlap (13)	HAI + autre MF (18)	HAI (43)
Age (années)	51 ± 23	51 ± 22	55 ± 16	52 ± 16
Sexe F (%)	55	62	56	77
Alcool > 60 g/j (%)	23	0	17	2
Usage Drogue (%)	6	0	0	2
Maladie autoimmune (%)	6	39	11	42
Ig G ou γ-glob. > N (%)	48	69	67	79
AAN, ML, LKM ≥ 1/40 (%)	79	92	100	100
AA Mito ≥ 1/40 (%)	11	31	0	0
SLA positif (%)	0	0	0	12
Marqueur hép. virale (%)	50	0	56	0
Histologie HAI (%)	14	39	72	81
Score simplifié	3,4 ± 1,3	5,4 ± 1,2	4,8 ± 0,9	6,6 ± 1,1

Autre MF (maladie du foie): VHB (109); VHC (100); VHD (4); MAF (28); NAFLD (55); 51 CBP; CSP (26)

Spécificité des scores HAI

Maladies du foie	N	Spécificité Score révisé	Spécificité Score simplifié	P
HBV	109	108/109 (99.1%)	109/109 (100%) [†]	1.000
HCV	100	98/100 (98%)	100/100 (100%) [†]	0.497
HDV	4	4/4 (100%)	4/4 (100%)	1.000
Alcoholic liver disease	28	28/28 (100%)	24/28 (85.7%)	0.111
NAFLD	55	53/55 (96.4%)	52/55 (94.5%)	1.000
PBC	51	50/51 (98%)	48/51 (94.1%)	0.617
PSC	26	24/26 (92.3%)	23/26 (88.5%)	1.000
Undefined	32	31/32 (96.9%)	32/32 (100%)	1.000
Miscellaneous	23	23/23 (100%)	23/23 (100%)	1.000
Overall	428	419/428 (97.9%)	415/428 (97%)	0.564

Autre MF (maladie du foie): VHB (109); VHC (100); VHD (4); MAF (28); NAFLD (55); 51 CBP; CSP (26)

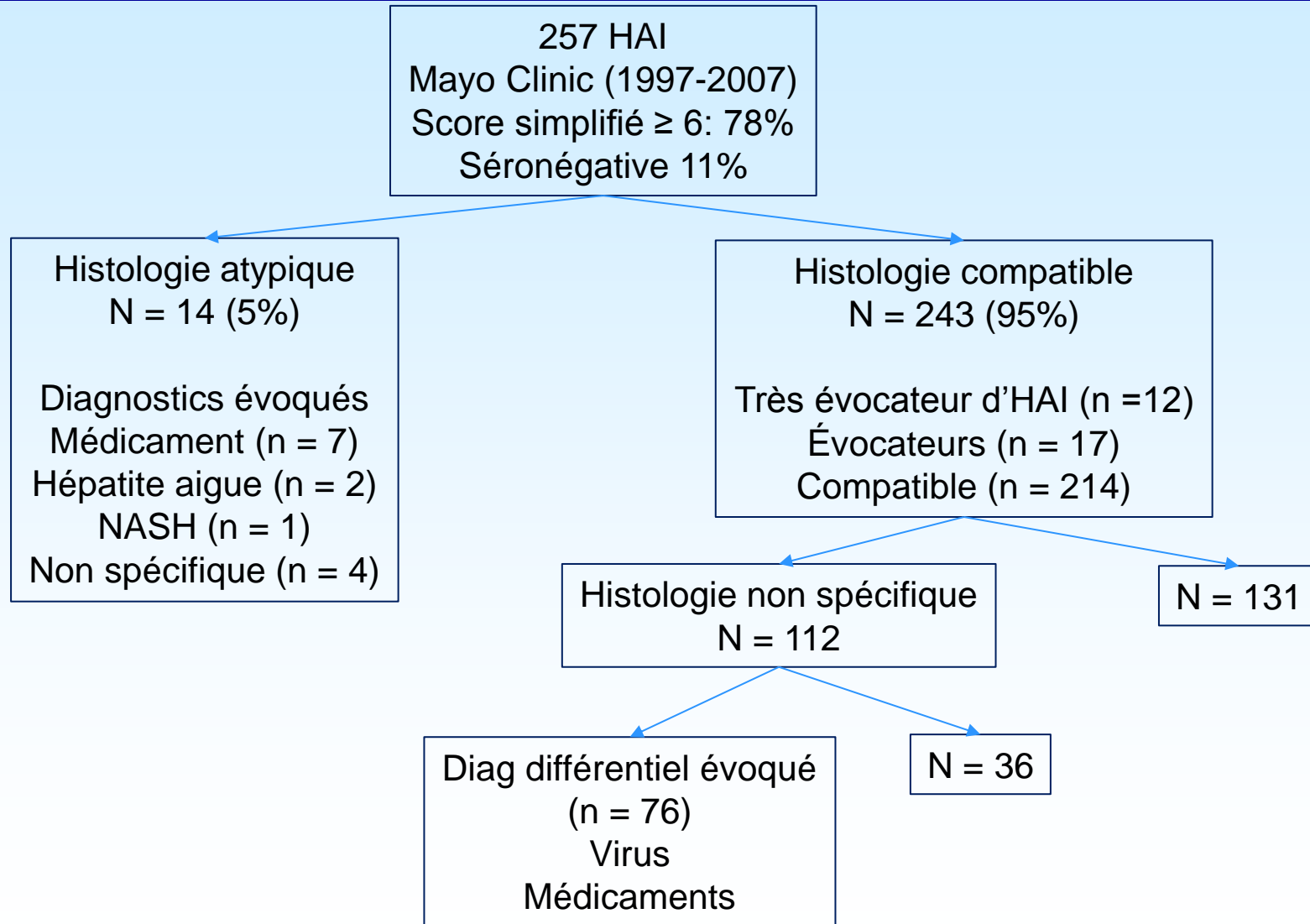
La spécificité du score simplifié était similaire à celle du score révisé (97% vs. 97.9%)

Sensibilité des scores HAI

	N	Diagnosis by Scoring system				Sensibilité Score révisé	Sensibilité Score simplifié	P
		Definite AIH		Probable AIH				
		Revised	Simplified	Revised	Simplified			
AIH/overlap	13	2	1	6	6	8 (61.5%)	7 (53.8%)	1.000
AIH/PBC	10	2	1	5	6	7 (70%)	7 (70%)	
AIH/PSC	3	0	0	1	0	1 (33.3%)	0 (0%)	
AIH/viral	10	0	0	8	1	8 (80%)	1 (10%)	0.001
AIH/HBV	4	0	0	3	0	3 (75%)	0 (0%)	
AIH/HCV	4	0	0	3	1	3 (75%)	1 (25%)	
AIH/HDV	2	0	0	2	0	2 (100%)	0 (0%)	
AIH/NAFLD	6	0	1	4	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)	
AIH/alcoholic liver disease	2	0	0	1	0	1 (50%)	0 (0%)	
Overall	31	2	2	19	7	21/31 (67,7%)	9/31 (29%)	0.005

- Sensibilité comparable des 2 scores pour le diagnostic d'HAI au cours des overlap (53,8 % vs. 61,5%)
- La sensibilité du score simplifié était beaucoup moins bonne (P = 0,001) si l'HAI était associé à une maladie du foie (VHB, VHC, MAF, NAFLD)

Faut-il faire une PBH chez les patients qui ont des anomalies biologique typiques d'HAI ?



Faut-il faire une PBH chez les patients qui ont des anomalies biologique typiques d'HAI ?

	Histologie compatible (n = 243)	Histologie atypique (n = 14)	P
Femme (%)	80	64	NS
AAN positif (%)	72	64	NS
AAML positif (%)	47	21	NS
Séronégative (%)	11	21	NS
Score HAI simplifié ≥ 6 (%)	74	71	NS
Immunosuppresseur (%)	94	86	NS
AST / ALAT (UI/L)	428 / 481	670 / 754	NS
PAL (UI/L)	245	221	NS
Ig G (g/L)	20,30	16,90	NS
Ictère (%)	39	57	NS

12/14 patients avec histologie atypique traités
 Steroïde: 1; Steroïde + AZA: 11
 12 répondeurs

Hépatite auto-immune (HAI): Fiabilité des critères diagnostiques

Hypergammaglobulinémie / élévation Ig G
Présence d'auto-anticorps
Hépatite d'interface
Maladie autoimmune associée

Réponse au traitement immunosuppresseur

Les scores diagnostiques peuvent aider les cliniciens

Le score simplifié:

- Spécificité comparable à celle du score révisé
- Quelques faux positifs pour le seuil à 6 (diagnostic probable)
- Sensibilité moins bonne (70%) pour le seuil à 7 (diagnostic certain)
- Baisse de la sensibilité si HAI associée à d'autre maladie du foie (sauf overlap)

Développement de score diagnostique sans PBH ?