

# **HEPATITE AUTO-IMMUNE**

## **Acquisitions récentes**

Dominique-Charles VALLA

INSERM U773, CRB3 Université Denis Diderot-Paris 7 ; et Service d'Hépatologie ; PMAD  
Hôpital Beaujon – Clichy

Le domaine des hépatites auto-immunes a été relativement actif depuis la dernière mise au point sur le sujet à la Journée d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon de 2002. On dispose maintenant d'un score diagnostique simplifié, d'une meilleure connaissance de certaines formes inhabituelles, de critères de rémission et de rechute plus solides, d'une meilleure idée des facteurs pronostiques, et surtout d'options thérapeutiques très améliorées. C'est le propos de ce chapitre que de discuter ces avancées. Il ne sera pas question ici des formes de chevauchement de l'hépatite auto-immune avec d'autres affections hépatiques ou biliaires.

## **DIAGNOSTIC**

L'hépatite auto-immune est caractérisée par trois éléments : (a) une lésion particulière, l'hépatite d'interface ; (b) l'absence des autres causes de cette lésion (hépatites virales, hépatite médicamenteuse, maladie de Wilson ou déficit en alpha-1 antitrypsine) ; et (c) des signes d'auto-immunité (auto-anticorps ou autres atteintes auto-immunes).

Tableau 1. Critères diagnostiques simplifiés d'hépatite auto-immune

Variable	Seuil	Points
Ac anti-Nx ou AML	$\geq 1/40$	1
Ac anti-Nx ou AML	$\geq 1/80$	} 2
et/ou Ac anti-LKM1	$\geq 1/40$	
et/ou Ac anti-SLA	Positif	
IgG	> LSN	1
IgG	> 1.10 LSN	2
Biopsie hépatique	Compatible	1
	Typique	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
<b>HAI probable &gt; 6</b>		<b>HAI certaine &gt; 7</b>

Un score international complexe avait été établi par l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG), dans un but principalement académique (1). Tout récemment, des critères simplifiés, plus facilement utilisables en clinique, ont été élaborés dans un groupe de 443 patients avec ou sans HAI, et validés dans un échantillon indépendant de 393 patients avec ou sans HAI (2). Ces critères sont présentés dans le tableau 1. La spécificité excellente de ces critères simplifiés ont été confirmées dans une étude encore plus récente (3); toutefois la sensibilité reste inférieure à celle des anciens critères de l'IAHG particulièrement parce que ne sont pas pris en compte les autres maladies auto-immunes ni le groupe HLA DR3 (3). Autrement dit, un score simplifié bas doit faire recourir au score plus complexe de l'IAHG.

## **FORMES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES ATYPIQUES**

La jeune femme blanche n'a, en rien, l'exclusivité de l'hépatite auto-immune, même si elle en a longtemps été considérée le terrain typique. De plus, des formes histologiques particulières ont été caractérisées, dans lesquelles l'hépatite d'interface n'est pas la lésion la plus marquée.

### **Age**

L'âge de 40 ans semble distinguer 2 formes d'hépatite auto-immune correspondant à deux pics d'incidence : l'un vers l'âge de 30 ans ; et l'autre vers l'âge de 55 ans. La forme des sujets plus âgés est plus fréquente, toujours de type 1, et plus fréquemment associée au groupe HLA DR4 ; elle est de présentation moins aiguë ; plus fréquemment associée à une cirrhose d'emblée ou au cours de l'évolution ; et moins souvent associée à une rechute. Quel que soit le groupe d'âge, en revanche, la réponse au traitement immunosuppresseur et les effets secondaires graves du traitement sont d'incidences équivalentes (4-6).

### **Race**

L'hépatite auto-immune survenant chez les sujets de race noire est globalement plus grave, et ce d'autant plus qu'ils sont de sexe masculin. La cirrhose est plus fréquente au moment du diagnostic ; l'évolution fibrosante est plus rapide, et le stade terminal de la cirrhose est atteint plus fréquemment (7, 8).

### **Sexe**

Les hommes sont clairement moins exposés à l'hépatite auto-immune mais ils n'en sont pas épargnés. Il n'y a pas de particularité sémiologique ni évolutive de l'hépatite auto-immune atteignant les hommes (9).

### **Forme centro-lobulaire**

Il a été individualisé une forme où les lésions initiales siègent dans la région centrolobulaire (nécrose avec infiltrat inflammatoire mononucléé, sans steatohépatite), alors que l'hépatite

d'interface est absente ou minime. En règle, des lésions typiques de la région périportale apparaissent secondairement. Cette forme répond bien au traitement immunosuppresseur (10-12). Le diagnostic différentiel de cette forme avec l'hépatite aiguë médicamenteuse immuno-allergique est difficile.

### **Forme à cellules géantes**

Des hépatocytes multinucléés, une cholestase et un infiltrat inflammatoire mononucléé ou éosinophile constituent l'ensemble lésionnel dénommé hépatite à cellule géante. Les mécanismes de formation des hépatocytes multinucléés ne sont pas élucidés. Ce syndrome est plus fréquent chez le petit enfant que chez l'adulte. Chez l'adulte, dans la moitié des cas environ, ce syndrome est associé à une infection virale (EBV, CMV, HHV6, paramyxovirus, VHC, VHE) ou à une toxicité médicamenteuse. Dans les autres cas, il est souvent associé à des manifestations auto-immunes, peut évoluer rapidement vers la cirrhose ou une insuffisance hépatique, et est sensible au traitement immunosuppresseur (13-16).

### **Formes avec anticorps antimitochondries**

Des auto-anticorps antimitochondries de type M2 peuvent être présent (et parfois isolément) en l'absence de cholestase (phosphatases alcalines  $< 1,5$  N) et de signes histologiques de cholangite lymphocytaire. Ces formes ne témoignent pas d'un chevauchement avec une cirrhose biliaire primitive et n'en augurent pas le développement ultérieur (17, 18).

## **TRAITEMENT ET PRONOSTIC**

### **Définition des critères de réponse**

Bien que la référence reste la disparition des lésions nécrotiques et inflammatoire lobulaires et portales, un consensus semble acquis autour d'une définition purement biochimique. Bien qu'un certain degré d'hétérogénéité persiste, un consensus de plus en plus large se dessine autour des définitions suivantes (19) :

- Rémission (biochimique) complète : Transaminases dans les limites des valeurs normales de façon persistante
- Rémission partielle : Transaminases < 2 fois la limite supérieure des valeurs normales (x LSN)
- Rechute : Augmentation des transaminases à une valeur supérieure aux valeurs normales après leur normalisation
- Echec du traitement : Stabilité ou ascension des transaminases.

Ces définitions sont fondées sur la très bonne relation entre les lésions de nécrose ou d'inflammation lobulaire et périportale et les transaminases d'une part, (20, 21), l'évolution globale de la maladie, d'autre part (22-24). Ces définitions tendent donc à se substituer aux critères histologiques de réponse, mais aussi aux critères biochimiques utilisés dans les études de la Mayo Clinic (ASAT < 2 x LSN pour la rémission et ASAT > 3 x LSN pour la rechute).

### **Evolution naturelle**

Peu d'études ont été récemment consacrées à ce sujet parce que, le bénéfice du traitement immunosuppresseur ayant été solidement et anciennement établi, la plupart des malades sont traités. L'analyse de petites séries montrent qu'une première poussée peut être suivie d'une rémission spontanée mais que le risque est élevé d'une rechute difficile à traiter, dans les mois qui suivent. L'évolution à long terme de ces formes pourrait être moins favorable que celle des formes traitées d'emblée (25, 26).

### **Evolution sous traitement immunosuppresseur**

Il est maintenant parfaitement clair que le maintien d'une rémission prolongée s'accompagne d'une espérance de vie normale après ajustement sur l'âge et le sexe (17, 27, 28). Une rémission prolongée peut être maintenue chez plus de 85% des patients soit après arrêt du traitement immunosuppresseur (25-50% des patients), soit au moyen d'un traitement

d'entretien par de petites doses d'immunosuppresseurs (50-75% des patients). De ce fait, globalement, l'espérance de vie au cours de l'hépatite auto-immune en général est excellente. Il est également clair que les lésions de fibrose et même de cirrhose peuvent régresser lorsque la rémission est maintenue (28-31). Cependant, une cirrhose se développe pendant le traitement dans 10 à 30% des cas selon les séries.

La rechute survient généralement lors d'une diminution ou de l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Son pronostic n'est pas moins bon que celui des formes où une rémission prolongée se maintient sans traitement (32).

Le risque de carcinome hépatocellulaire à long terme a été précisé. Il est de l'ordre de 0,5-1% par an. Il concerne exclusivement les malades ayant développé une cirrhose, et particulièrement ceux ayant une hypertension portale sévère. Le rôle du traitement immunosuppresseur prolongé reste à éclaircir (33, 34).

### **Facteurs pronostiques de réponse au traitement immunosuppresseur**

Il s'agit de prédire la rémission lors du traitement d'attaque, la rechute au cours ou à l'arrêt du traitement d'entretien, et enfin la survenue de complications

- Prédiction de la rémission. La grande fréquence de la mise en rémission par le traitement immunosuppresseur (> 85%) n'a pas permis d'étudier avec une bonne puissance les facteurs prédictifs d'échec. Dans une étude où le taux d'échec du traitement était de 7% (14/214) les facteurs associés à cet échec étaient un groupe HLA DRB1\*03 (93% contre 53%), un âge plus jeune (33 contre 48 ans), et une bilirubinémie initiale plus élevée (68 contre 40  $\mu\text{mol/L}$ ). Toutefois, l'analyse multivariée montrait que le score MELD à lui tout seul, résumait l'information pronostique des marqueurs précédent (35). Des données voisines ont été présentées par un autre groupe (36).
- Prédiction de la rechute. Il a été largement confirmé que des transaminases anormales, et un taux sérique supérieur à la norme des  $\gamma$ -globulines ou des IgG sont de valeur pour

prédire la rechute pendant le traitement d'entretien ou à son arrêt (22). Ces deux facteurs sont en grande partie mais non totalement redondants (22). Plus récente est la démonstration qu'une forte infiltration portale par les plasmocytes est également un puissant marqueur du risque de rechute (23, 37). Cette donnée est probablement redondante avec l'augmentation du taux sérique des  $\gamma$ -globulines ou des IgG. Il a été suggéré que la durée de la rémission sous traitement immunosuppresseur soit également un facteur majeur du risque de rechute : dans une série récemment publiée, le risque de rechute était de 33% après un traitement efficace de plus de 4 ans, alors qu'il était de 83% après un traitement de 2-4 ans, et de 90% après traitement de seulement 1-2 ans (38).

- Prédiction des complications de la maladie avancée ou du décès. Ces complications à long terme sont principalement liées à l'absence de réponse thérapeutique complète prolongée ; autrement dit, à l'absence de normalisation persistante des transaminases (22-24). Le rôle de la cirrhose est beaucoup moins clair, qu'elle soit présente d'emblée, ou qu'elle se soit développée au cours de l'évolution : des données très discordantes ont été rapportées à ce sujet sans que l'explication des divergences soit évidente (17, 23).

### **Avancées thérapeutiques**

Le principe d'un traitement d'attaque par immunosuppresseurs à doses dégressives, suivi d'un traitement d'entretien une fois la rémission obtenue, a été conservé dans toutes les études récemment publiées. Le principe d'un traitement d'attaque de première intention par corticoïdes a également été conservé. Enfin, le principe d'une association à l'azathioprine pour diminuer de moitié la dose de corticoïdes – et donc leurs effets indésirables – n'a été suivi que chez la moitié des malades inclus dans la plupart des grandes séries récentes. Les publications récentes ont concerné l'utilité des tests pharmacologiques pour adapter la dose d'azathioprine, les traitements de recours en cas d'échec du traitement conventionnel, et enfin, la substitution du budésonide à la predniso(lo)ne.

### Tests pharmacologiques et azathioprine

Des études contrôlées randomisées ont bien établi que l'azathioprine (a) permet une diminution de la dose de corticoïdes tout en maintenant l'efficacité du traitement d'attaque, et (b) en monothérapie à la dose de 2 mg/kg/j, prévient la rechute. Cependant, ces effets bénéfiques sont limités par des effets indésirables bien connus, digestifs et hématologiques. Par extension des travaux effectués dans les maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin (MICI), plusieurs études se sont intéressées à la relation entre le génotype ou le phénotype de la thiopurine methyl transférase (TMPT), ou la concentration des métabolites 6-TGN, et le risque de toxicité ou d'inefficacité de l'azathioprine (39-41). Il a été observé une mauvaise relation entre le phénotype ou le génotype déficitaire de la TPMT et les manifestations d'intolérance ou d'inefficacité. Ces déterminations ne sont donc pas recommandées. La surveillance doit donc être effectuée tout au long du traitement au moyen d'hémogrammes et de mesures des transaminases itératifs.

### Echec du traitement conventionnel.

L'échec du traitement conventionnel est rarement dû à l'inefficacité d'un traitement d'attaque donné à la dose habituelle (predniso(lo)ne 0,5 mg/kg/j et azathioprine 1 mg/kg/j), et plus souvent dû à une intolérance au traitement.

*La prise en charge de l'inefficacité* n'a fait l'objet d'aucun essai clinique robuste. Plusieurs options ont été proposées (42-45):

- l'augmentation des doses de predniso(lo)ne à 1 mg/kg/j, en association à l'azathioprine 1mg/kg/j, jusqu'à la rémission, puis diminution progressive du corticoïde;
- l'augmentation de la dose d'azathioprine à 2 mg/kg/j, en association avec la predniso(lo)ne 0,5 mg/kg/j, jusqu'à la rémission, puis diminution progressive du corticoïde;
- l'augmentation à la fois de la dose d'azathioprine et de celle de predniso(lo)ne ;



- l'ajout d'un autre immunosuppresseur et la diminution la dose du corticoïde et de l'azathioprine soit d'emblée, soit dès qu'une réponse est observée. Les immunosuppresseurs proposés ont été le tacrolimus, la ciclosporine, le mycophénolate mofétyl, le méthotrexate et le cyclophosphamide.

L'efficacité de ces attitudes n'a pas été réellement évaluée. De tels niveaux d'immunosuppression font courir un risque important d'infections opportunistes (pneumocystose, aspergillose, réactivations virales) et peut être d'affection maligne. Celles-ci peuvent, en elles-mêmes, compromettre la transplantation hépatique. Ces traitements fortement immunosuppresseurs ne peuvent donc être maintenus que sous une surveillance étroite, en prévenant la pneumocystose, et à condition que l'efficacité soit avérée. L'excellente efficacité et l'excellente tolérance du budésonide (voir plus bas) en fait probablement le premier recours en cas d'inefficacité d'un traitement conventionnel.

*L'intolérance ou la contre-indication à l'azathioprine est facilement prise en charge par substitution par le mycophénolate mophétyl. Bien que les effets secondaires de ces deux produits soient voisins (digestifs et hématopoiétiques), il n'y a pas d'intolérance croisée à ces produits.*

*L'intolérance ou la contre-indication à la predniso(lo)ne mérite une substitution par le budésonide (voir plus bas). Toutefois, chez les patients atteints de cirrhose avec shunt portosystémique, la diminution ou l'abolition de l'effet de premier passage doit rendre prudent.*

#### L'association budésonide-azathioprine: le traitement d'attaque de référence

Un essai contrôlé de grande envergure a été présenté aux derniers congrès annuels de l'EASL et de l'AASLD. Deux cent trois malades jamais traités pour hépatite auto-immune ont été inclus. Un tirage au sort leur a attribué soit un traitement par budésonide, 3mg 3 fois/ jusqu'à la rémission, puis 3 mg 2 fois/j; soit de la prednisone 40 mg/j pendant 4 semaines, dose

diminuée progressivement à 10 mg/j sur 2 mois, puis 10 mg/j pendant 3 mois. Tous les malades recevaient de l'azathioprine, 1-2 mg/kg/j pendant 6 mois. Le critère de jugement principal ('réponse complète') était la normalisation complète des transaminases en l'absence de 6 complications caractéristiques de la corticothérapie (acné, faciès cushingoïde, bosse de bison, vergetures, diabète et glaucome). Au terme des 6 mois, en intention de traiter comme par protocole, le critère de succès était atteint par 47% des patients traités par budésonide et seulement 18% des patients traités par prednisone (46). Il faut noter que le bénéfice était dû à la fois à une meilleure efficacité (rémission biochimique 60% contre 39%) et à l'absence d'effets indésirables (72% contre 47%). A la fin des 6 premiers mois de traitement, tous les malades ont reçu du budésonide seul, 3 mg 2 fois/j. Six mois plus tard, une réponse complète (telle que définie plus haut) était observée dans 55% des cas, une rémission biochimique dans 59% des cas, une ASAT < 2 x LSN dans 93% des cas, et l'absence d'effets indésirables dans 93% des cas (47).

La combinaison d'azathioprine (1-2 mg/kg/j) de budésonide (3 mg 3 fois/j, diminué à 3 mg 2 fois/j dès la rémission obtenue) mérite donc de devenir le traitement d'attaque de référence en l'absence de cirrhose. Pour le traitement d'entretien, une étude comparant azathioprine seule et budésonide seul est nécessaire. D'ores et déjà, on peut considérer que le budésonide à la dose de 3 mg 2 fois/j est une option intéressante en cas d'intolérance à l'azathioprine seule en traitement d'entretien.

En cas de cirrhose, la tolérance pourrait être moins bonne en raison de l'effet shunt. Des données supplémentaires sont là nécessaires.

## CONCLUSIONS

- Des critères diagnostiques simples (auto-anticorps, IgG, et biopsie hépatique) s'avèrent très spécifiques pour le diagnostic d'hépatite auto-immune. Lorsqu'ils sont en défaut, il est utile de recourir aux critères modifiés de l'IAHG.
- Le diagnostic d'hépatite auto-immune n'a rien de surprenant chez un homme, un sujet âgé, ou un sujet de race noire. Les différences de manifestations cliniques ou de réponse au traitement entre ces différentes populations n'ont pas de conséquences significatives pour la prise en charge.
- Des anticorps anti-mitochondrie de type M2 isolés, sans cholestase ni cholangite, ne témoignent pas d'une forme de chevauchement.
- En l'absence d'infection virale ou de prise médicamenteuse, des hépatocytes géants multinucléés orientent vers une cause auto-immune. Des lésions centro-lobulaires pures peuvent constituer les lésions initiales d'une hépatite auto-immune.
- Les deux facteurs pronostiques essentiels de l'hépatite auto-immune sont la normalisation complète des transaminases et la normalisation des immunoglobulines sériques. Ces deux critères sont donc l'objectif du traitement.
- Le traitement de référence pour l'induction de la rémission est l'association de budésonide et d'azathioprine pour 6 mois.
- Le traitement de référence pour le maintien de la rémission est l'azathioprine. Le mycophénolate mofétyl ou le budésonide (3mg 2 fois/j) sont des options efficaces en cas d'intolérance à l'azathioprine.

## REFERENCES

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
2. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
3. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540-1548.
4. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575-583.
5. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532-538.
6. Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587-1591.
7. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828-1835.
8. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3390-3394.
9. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2051-2057.
10. Singh R, Nair S, Farr G, Mason A, Perrillo R. Acute autoimmune hepatitis presenting with centrilobular liver disease: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2670-2673.
11. Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113:664-668.
12. Te HS, Koukoulis G, Ganger DR. Autoimmune hepatitis: a histological variant associated with prominent centrilobular necrosis. *Gut* 1997;41:269-271.
13. Tordjmann T, Grimbert S, Genestie C, Freymuth F, Guettier C, Callard P, Trinchet JC, et al. [Adult multi-nuclear cell hepatitis. A study in 17 patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:305-310.
14. Anagnostopoulos GK, Margantinis G, Tsiakos S, Kostopoulos P, Grigoriadis K, Arvanitidis D. Postinfantile giant-cell hepatitis associated with ulcerative colitis and autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1863-1864.
15. Harrison RA, Bahar A, Payne MM. Postinfantile giant cell hepatitis associated with long-term elevated transaminase levels in treated Graves' disease. *Am J Med* 2002;112:326-327.
16. Ben-Ari Z, Broida E, Monselise Y, Kazatsker A, Baruch J, Pappo O, Skappa E, et al. Syncytial giant-cell hepatitis due to autoimmune hepatitis type II (LKM1+) presenting as subfulminant hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:799-801.

17. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53-62.
18. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1047-1053.
19. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013-1015.
20. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687-692.
21. Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, Schramm C, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926-930.
22. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1005-1012.
23. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510-1516.
24. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamoto R, Ikeda H, Sakai N, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005;43:951-957.
25. Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748-752.
26. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2008.
27. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001;39:339-341, 344-338.
28. Schvarcz R, Glaumann H, Weiland O. Survival and histological resolution of fibrosis in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:15-23.
29. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:646-652.
30. Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1631-1638.
31. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-985.
32. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-897.
33. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944-1951.

34. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-870.
35. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138-1145.
36. Milkiewicz P, Ahmed M, Hathaway M, Elias E. Factors associated with progression of the disease before transplantation in patients with autoimmune hepatitis. *Liver* 1999;19:50-54.
37. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23:116-123.
38. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354-355.
39. Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441-447.
40. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584-591.
41. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968-975.
42. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479-497.
43. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-1517.
44. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7-13.
45. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
46. Manns MP, Bahr M, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Günther R, Hultcrantz RW, et al. Budesonide 3 mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:S369-S370.
47. Manns MP, Woynarowski M, kreisel W, Oren R, Rust C, Hultcrantz RW, Spengler U, et al. Budesonide 3mg bid in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis - Final results of a large multicenter international trial. *Hepatology* 2008;48:376A-377A.