

HEPATITE AUTOIMMUNE (adulte)

AGELA 2016

Dr Toulemonde Pierre

TOULOUSE

Epidémiologie

- Prévalence: 15-25 /10⁵
- Incidence: 0,7/10⁵
- Sex ratio **FEMME 3/1**
- 2 pics de fréquence : adolescent - adulte jeune et autour de 50 ans
- Mais tous les âges sont concernés (y penser même > 65 ans)
- Toutes les groupes ethniques sont concernés
- Gradient Nord / Sud : plus fréquent dans le Nord

Aspects cliniques

- Présentation hétérogène
- Découverte fortuite (autre maladie auto immune)
- Signes aspécifiques: asthénie, anorexie, douleurs abdominales, prurit, arthralgies touchant surtout les petites articulations
- Signes de **cirrhose (30%)**, hépatite sévère voire **fulminante (5% cas)**

Éléments du Diagnostic d'HAI

- Cytolyse quasiment toujours prédominante
- Gammaglobulines ou IgG élevées ($> 1,5 N$)
- Autoanticorps à un taux significatif :
 - AML, AAN: HAI type 1 ($> 80\%$)
 - Anti-LKM1, anti-LC1: HAI type 2 ($<10\%$)
 - [Anti-SLA: HAI « type 3 » ($<10\%$)]
- Hépatite d'interface (d'activité moyenne ou sévère)
- Contexte "autoimmun": sexe féminin, HLA B8, DR3 ou DR4, maladies autoimmunes associées



**AUCUN ELEMENT SPECIFIQUE
DIAGNOSTIC D'EXCLUSION**

Associations pathologiques



15 à 50%

*Feld and Heathcote
J Gastroenterol Hepatol 2003*

Autoimmune hepatitis

Autoimmune thyroiditis¹⁰⁶

Grave's disease¹⁰⁷

Ulcerative colitis¹⁰⁹

Autoimmune hemolytic anemia¹¹²

Idiopathic thrombocytopenia¹¹⁵

Systemic lupus erythematosus¹¹⁸

Sjögren's syndrome¹¹⁷

Polymyositis¹¹⁴

Mixed connective tissue disease¹¹⁴

Celiac disease¹²³

Myasthenia gravis¹²⁴

Biopsie Hépatique

Diagnostic

Anomalies associées (CBP, CSP)

Sévérité (score METAVIR, « HAI »)

Stade histologique (cirrhose 30%)

Valeur pronostique

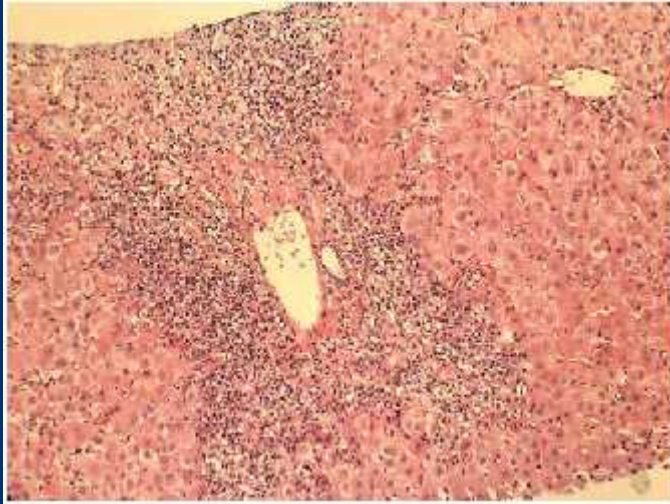
INITIAL

Résistance (?)

Avant arrêt du traitement (risque de rechute)

SUIVI

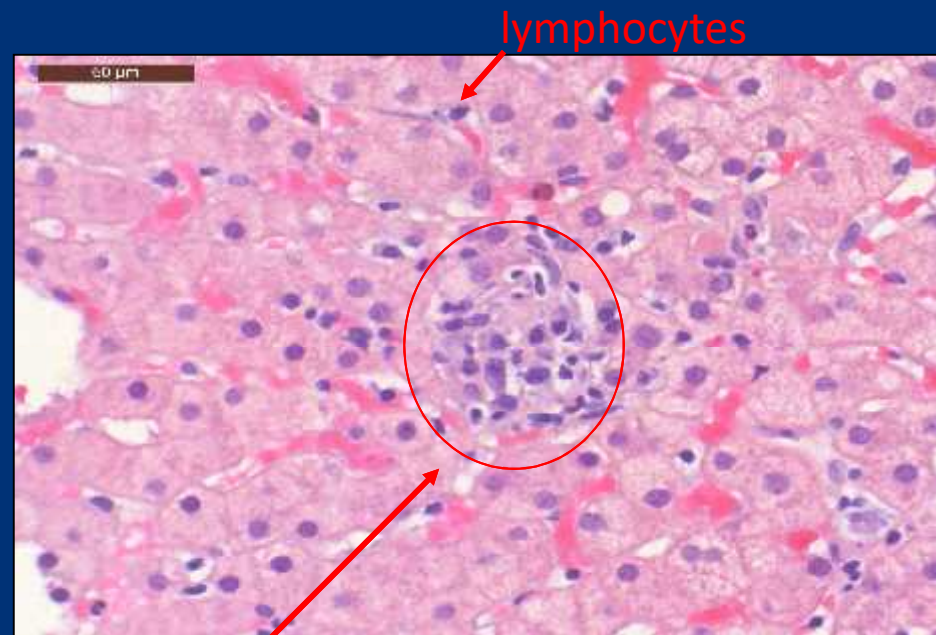
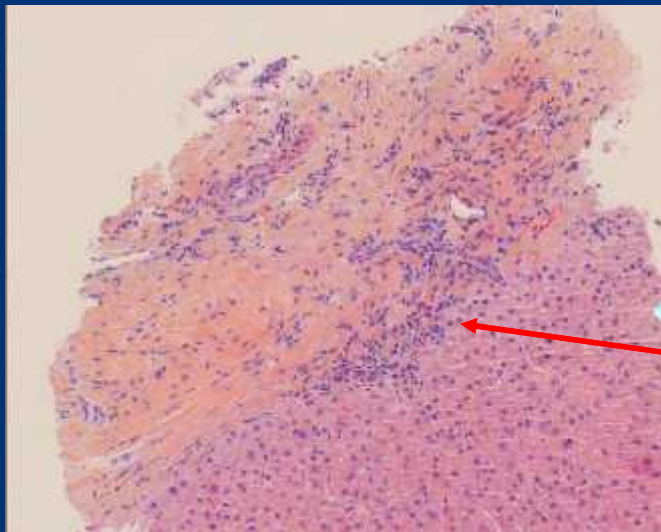
Diagnostic histologique



Hépatite chronique (fibrose)

Activité portale et lobulaire

Infiltrat plasmocytaire
(lame bordante)



lymphocytes

REMERCIEMENTS DOCTEUR FLORENCE BREIBACH

Foyer inflammatoire lobulaire riche en plasmocytes

Score International d'HAI (1999)

• Sexe	masculin féminin	0 1	• Auto-Ac (AMA, ANA, AKA)	0 1
• M. auto-immune associée		0 1	• Anticorps anti-mitochondriaux	0 1
• Prise de médicament	non oui	0 1	• Histologie :	
• Alcool	< 2g/j ≥ 2g/j	0 1	• Nécrose parcellaire	0 1
• Marqueurs viraux	neg pos	0 1	• Infil. lympho-plasmo	0 1
• Bilirubine	< 2g/l ≥ 2g/l	0 1	• Rosettes	0 1
• Pal/ALAT ou ASAT	< 2g/l ≥ 2g/l	0 1	• Aucun de ces signes	0 1
			• « signes biliaires »	0 1
			• Autres signes	0 1
			• Autres marqueurs :	
			• autre autoanticorps	0 1
			• HLA DR3 ou DR4	0 1
			Dg certain : 0-1 ; probable : 2-3 à 3-4	
			• Traitement	
			• réponse complète	0 1
			• rechute à l'arrêt	0 1
			Dg certain : > 4 ; probable : 5-6 à 7-8	

Score International d'HAI (2008) simplifié

Variable	Seuil	Points
AAN ou AML	$\geq 1/40$	1
AAN ou AML Ou Anti-LKM Ou Anti-SLA	$\geq 1/80$ $\geq 1/40$ positif	2
IgG	$> N$	1
	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique (nécessaire présence d' une hépatite)	Compatible avec HAI	1
	Typique d' HAI	2
Absence d' hépatite virale	oui	2

≥ 6 : AIH probable, ≥ 7 : AIH certaine

Principes du Traitement

- La mise en rémission repose sur les corticoïdes ("traitement d'attaque")
- La prévention de la rechute ("traitement d'entretien") repose sur l'azathioprine (et/ou les corticoïdes à faibles doses)

Indications du Traitement Immunosuppresseur

ABSOLUES

- Transas ≥ 10 N
- Ou
- Transas ≥ 5 N
et
 γ globulines ≥ 2 N
- Ou
- Nécrose en pont
ou multilobulaire

« RELATIVES »

- Symptômes (fatigue,
arthralgies, ictère)
- Ou
- Augmentation Transas
et/ou γ globulines
< critères absolus
- Ou
- hépatite d'interface

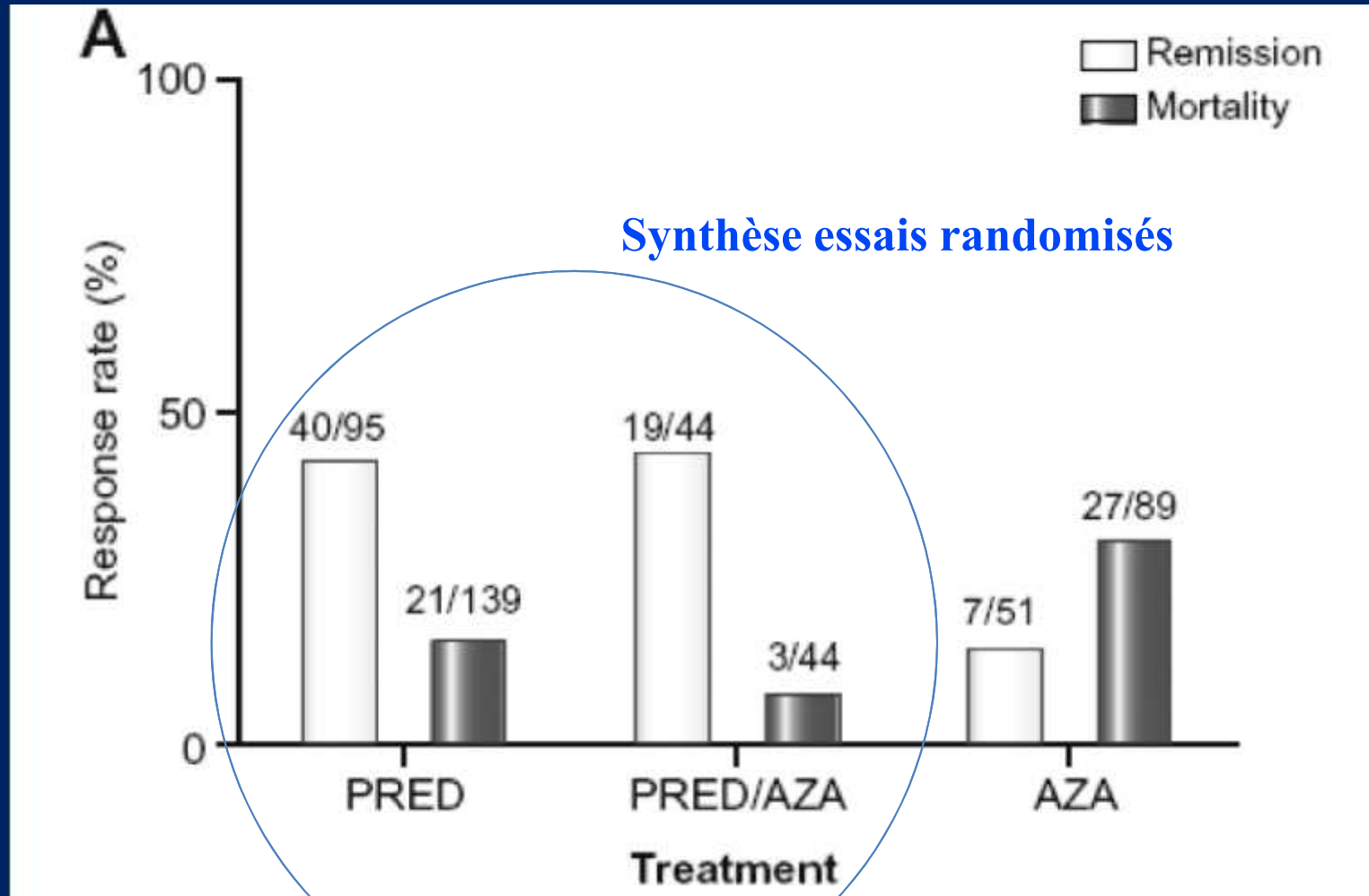
AUCUNE (rare)

- Asymptomatique
avec transas et
 γ globulines
(quasi)normales
- Cirrhose inactive ou
inflammation
portale discrète
- Surveillance +++
(/6 mois)

Pas de limite d'âge

AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010
EASL clinical practice guidelines, J Hepatology 2015

HAI – Traitement Induction



Lamers et al, J Hepatol 2010

HAI – Traitement (AASLD)

	Monotherapy	Combination Therapy	
	Predniso(lo)ne (mg/d)	Predniso(lo)ne (mg/d)	Azathioprine (mg/d)
Semaine 1	60	30	50*
Semaine 2	40	20	50*
Semaine 3	30	15	50*
Semaine 4	30	15	50*
Entretien	20 and below	10	50* puis ↗

Critères de choix

CORTISONE SEULE

Diagnostic incertain

Bicytopénie

ATCD de cancer

Grossesse

Déficit en TPMT ?

TRAITEMENT COMBINE

Sujet âgé

Diabète

HTA

Ostéoporose

Obésité

Objectifs à court terme

REMISSION CLINIQUE

Absence de symptômes
+
Rémission biochimique « complète »

- Transaminases normales
 - Bilirubine normale
- Gammaglobulines ou IgG normales

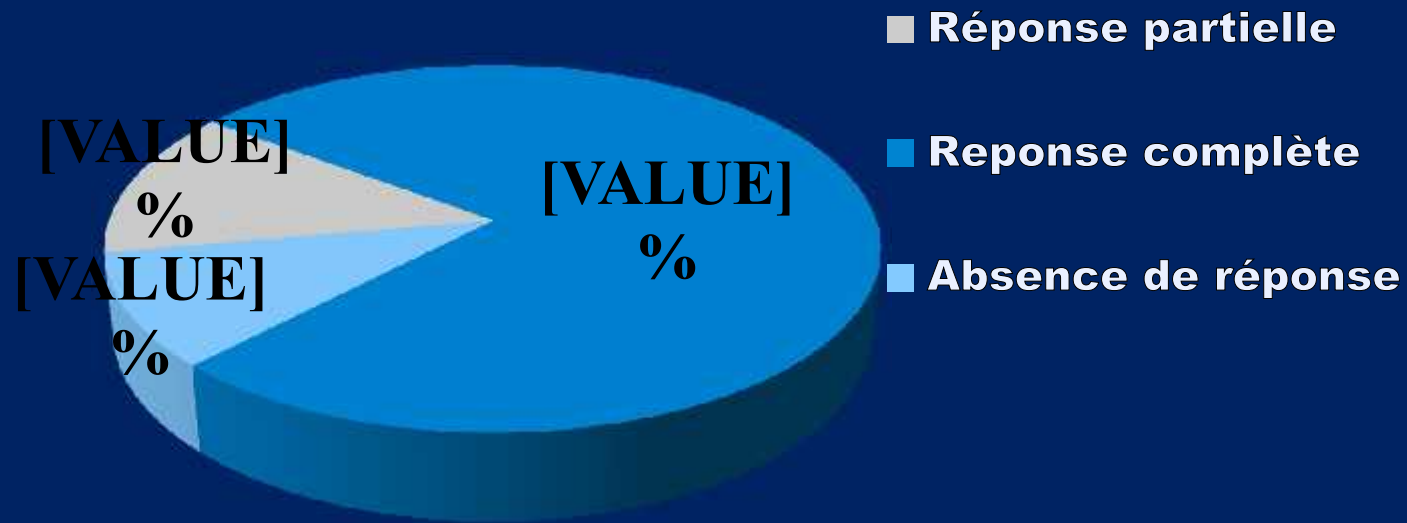
BAISSE DES CORTICOIDES

Soit de façon non conditionnelle
(AASLD)

Soit de préférence dictée par la
baisse des ALT
(EASL)

AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010

Résultats à court terme



- 92 patients non cirrhotiques
- Prednisolone (1 mg/kg/j initial) + azathioprine (1 mgr/kg/j)
- Evaluation à 6 mois

Traitement- Effets secondaires

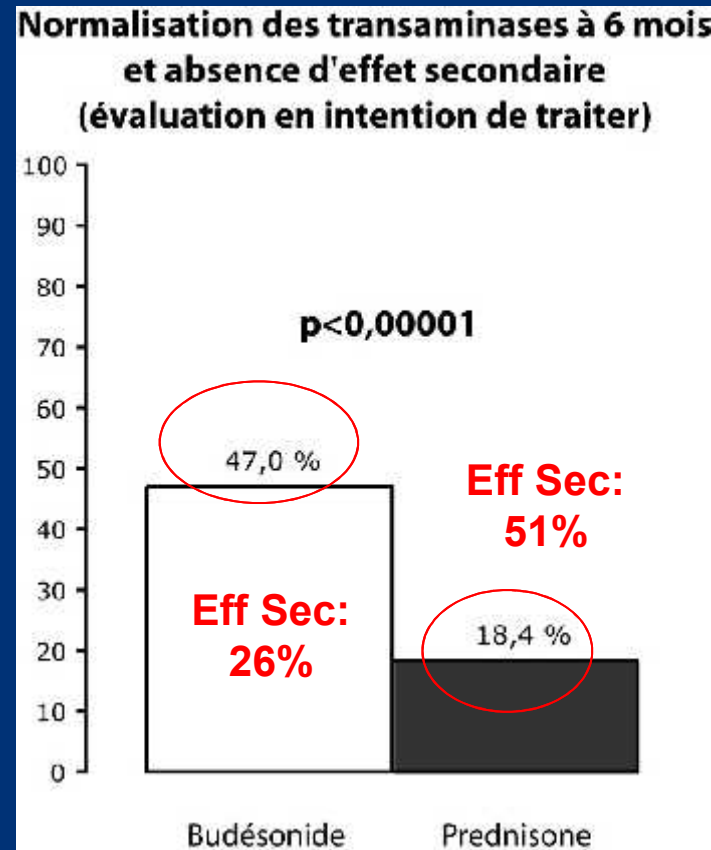
Table 8. Frequency and Nature of Side Effects Associated with Treatment in Adults with Autoimmune Hepatitis

Prednisone-Related Side Effects		Azathioprine-Related Side Effects	
Type	Frequency	Type	Frequency
Cosmetic (usually mild) Facial rounding Weight gain Dorsal hump striae Hirsutism Alopecia	80% (after 2 years)	Hematologic (mild) Cytopenia	46% (especially with cirrhosis)
Somatic (usually mild) Emotional instability Glucose intolerance Cataracts			
Somatic (severe) Osteopenia Vertebral compression Diabetes (brittle) Psychosis Hypertension (labile)	13% (treatment ending)	Hematologic (severe) Leucopenia Thrombocytopenia	6% (treatment ending)
Inflammatory/neoplastic Pancreatitis Opportunistic infection Malignancy	Rare	Somatic (usually mild) Nausea Emesis Rash Fever Arthralgias Neoplastic Nonhepatic cell types Hematologic/enteric Bone marrow failure Villous atrophy Malabsorption Teratogenic during pregnancy	5% 3% (after 10 years) Rare (treatment ending) Rare (theoretical)

Adapted from Czaja AJ. Expert Opin Drug Saf 2008;7:319-333.

Budesonide - HAI

Essai contrôlé randomisé Budésone (9 mg/j) vs Prednisone (40 mg/j), chacun en association à l'Azathioprine (1-2 mg/kg/j) **208 patients non cirrhotiques**

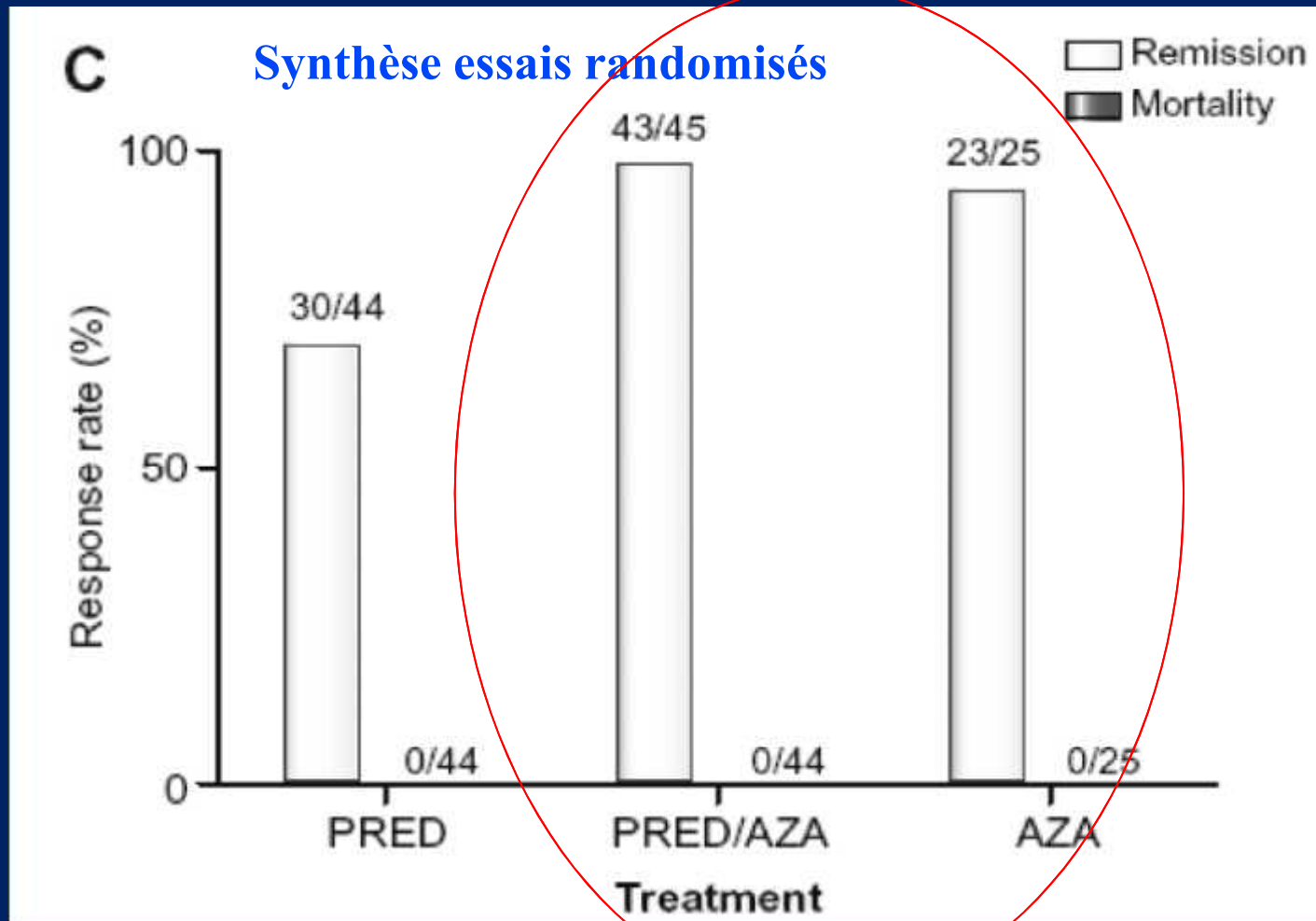


**Maintien de la réponse à 12 mois sous Budésone 6 mg/j + AZA
Switch Prednisone \Rightarrow Bude à M6: \downarrow 40% effets sec stéroïdes à M12**

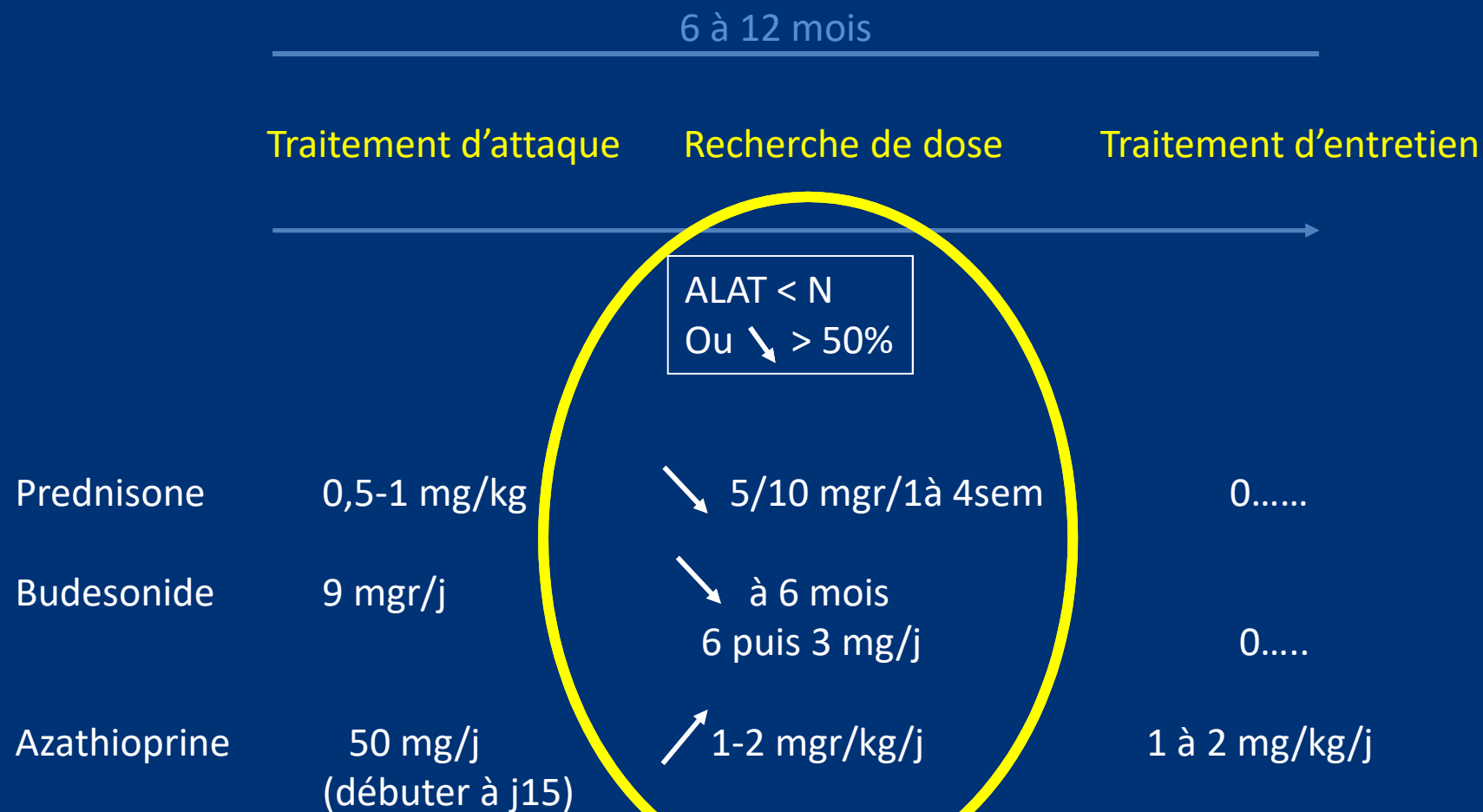
Budesonide et HAI: Commentaires

- Essai randomisé le plus important (patients > 200)
- Mais:
 - 6 mois seulement
 - Hépatites peu sévères (hépatite d'interface = 50%)
 - Critères de jugement:
 - Pas de documentation histologique
 - Non prise en compte de la normalisation des IgG ds critères de rémission
 - Réponse étonnamment basse dans le groupe prednisolone
- En pratique: **Budesonide utilisé à la place de la prednisone : avis « PRUDENT » EASL 2015:**
 - Tt d'attaque des HAI non cirrhotiques peu sévères
 - Contre-indication relative à la corticothérapie générale
 - Effets secondaires des corticoïdes (remplacement ++)

HAI - Traitement Entretien



Modalités générales du traitement



PENSER AU TEST AU SYNACTHENE

Non réponse-réponse partielle

- **Non réponse** : aggravation clinique, biologique et histologique malgré le traitement habituel (5 à 10 % cas)
risque élevé d'insuffisance hépatique aigue ou subaiguë
- **Réponse partielle** : amélioration clinique, biologique ou histologique mais sans atteindre les critères de rémission complète (10 % des cas)
- Facteurs associés à la non réponse : formes fulminantes (Meld > 12), âge < 30 ans, ethnie noire (surtout hommes), HLA DR3, nécrose lobulaire submassive, Overlap syndrome, anticorps SLA ?

Dans les 2 cas, vérifier

- Erreur diagnostique surtout si forme séronégative
- La compliance
- L'absence de réactivation virale (VHB, CMV, HHV6)
- Le dosage des 6 TGN (Co > 220 pmol/8x10⁸ GR)

Mycophenolate mofetil + corticoïdes

Table 3. Selected series evaluating the use of MMF in the treatment of AIH

Author	Indication for MMF	Dose	Biochemical response	Steroid sparing	Adverse events
Richardson <i>et al.</i> ⁷² n = 7	Intolerance/Refractory	2 g/day	71%*	Yes	14%
Devlin <i>et al.</i> ⁷³ n = 5	Intolerance/Refractory	2 g/day	100%*	Yes	20%
Chatur <i>et al.</i> ⁷⁴ n = 13	Refractory/Initial therapy	0.5-3 g/day	64%*	Yes	31%
Czaja and Carpenter ⁷⁵ n = 8	Initial therapy/Intolerant/ Refractory	0.5-3 g/day	62%*	No	0%
Wolf <i>et al.</i> ⁷⁶ n = 16	Intolerant/Refractory	2 g/day	75%*	Yes	6%
Inductivo-Yu <i>et al.</i> ⁷⁷ n = 15	Intolerant/Refractory	2 g/day	73%*	NR	13%
Hlivko <i>et al.</i> ⁷⁸ n = 29	Initial therapy/Intolerant	0.5-2 g/day	84%*	NR	34%
Hennes <i>et al.</i> ⁷⁹ n = 36	Intolerant Refractory	0.5-2 g/day	57%* 25%*	Yes	31%
Aw <i>et al.</i> ⁸⁰ n = 26	Intolerant Refractory	20-40 mg/kg/day	70%* 67%*	NR	15%†

* Rate of biochemical remission.

† Necessitating drug withdrawal.

NR, not reported.

INTOLERANCE : 44 à 88 % de réponse

RESISTANCE : 0 à 25%

Yeoman, Aliment Pharmacol Ther, 2010

Inhibiteurs de la calcineurine +/- corticoïdes

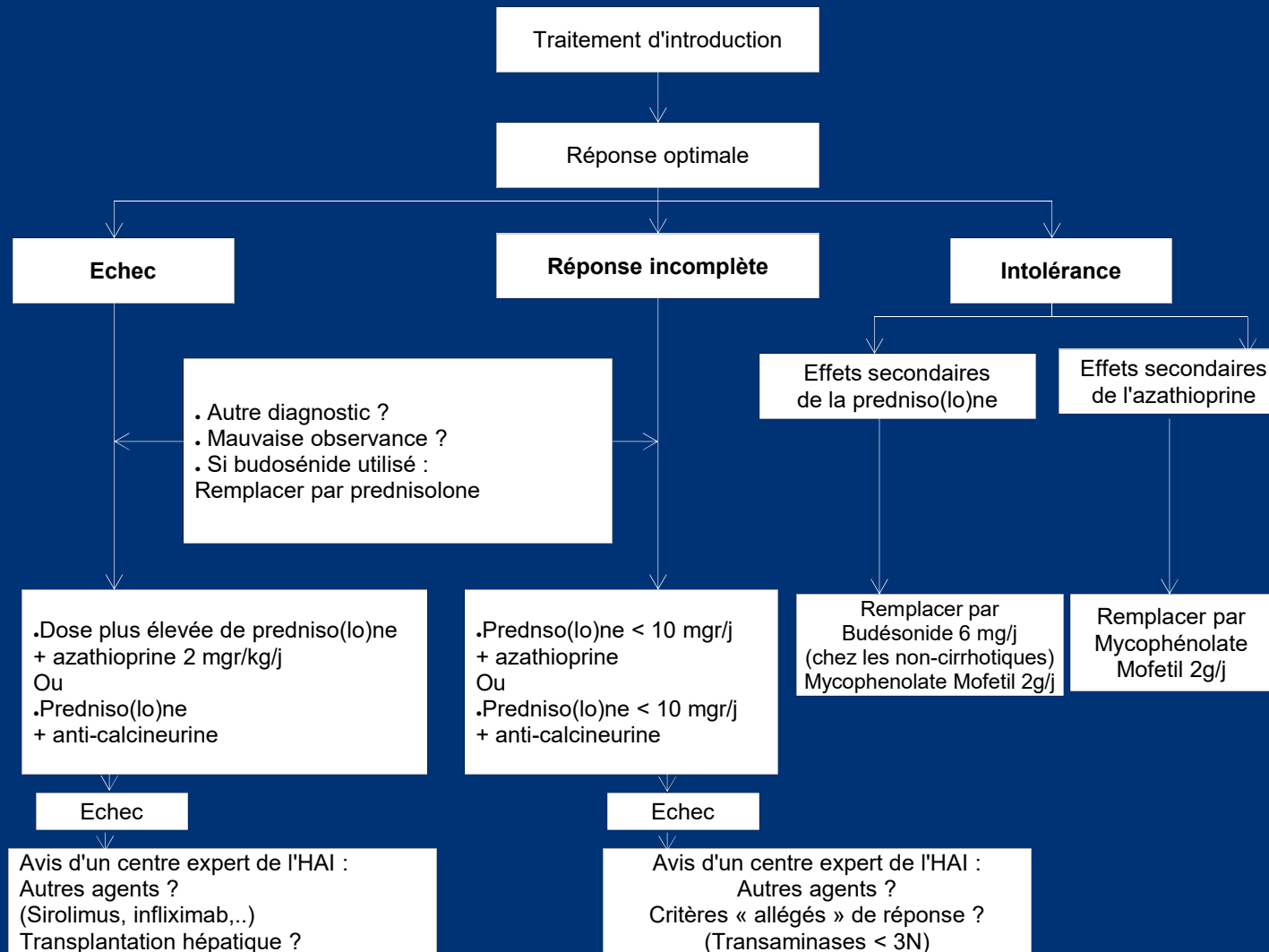
Table 4. Selected series evaluating the use of calcineurin inhibitors (tacrolimus and ciclosporin) in the treatment of AIH

Author	Indication for therapy	Dose	Biochemical response	Steroid sparing	Adverse events
Tacrolimus					
Van Thiel <i>et al.</i> ⁸⁴ n = 21	Initial therapy	6 mg/day	↓ in ALT	NR	40% ↑ in Cr
Heneghan <i>et al.</i> ⁸⁵ n = 7	Initial therapy	2 mg/day	86%	Yes	0%
Aqel <i>et al.</i> ⁸⁷ n = 11	Steroid refractory	1 mg/day	91%*	Yes	9%
Chatur <i>et al.</i> ⁷⁴ n = 5	Initial therapy/Refractory	1-4 mg/day	20%*	Yes	20%
Larsen <i>et al.</i> ⁸⁶ n = 9	Steroid Refractory	2 mg/day	↓ in AST	Yes	0%
Ciclosporin					
Sherman <i>et al.</i> ⁸⁸ n = 6	Refractory	3 mg/kg/day	83%*	Yes	33%
Fernandes <i>et al.</i> ⁸⁹ n = 5	Refractory	2-3 mg/kg/day	80%*	Yes	40%
Alvarez <i>et al.</i> ⁹² n = 32	Initial therapy	4 mg/kg/day	84%*	NR	16%
Debray <i>et al.</i> ⁹¹ n = 15	Initial therapy/Intolerant	3.3-7.5 mg/kg/day	100%*	NR	13%
Sciveres <i>et al.</i> ⁹⁰ n = 8	Initial therapy/Relapsers	3-11 mg/kg/day	100%*	NR	38%

* Rate of biochemical remission.
NR, not reported.

84 à 100 % de REPONSE

Situation d'échec et intolérance



Rechutes

Peut on arrêter le traitement
?

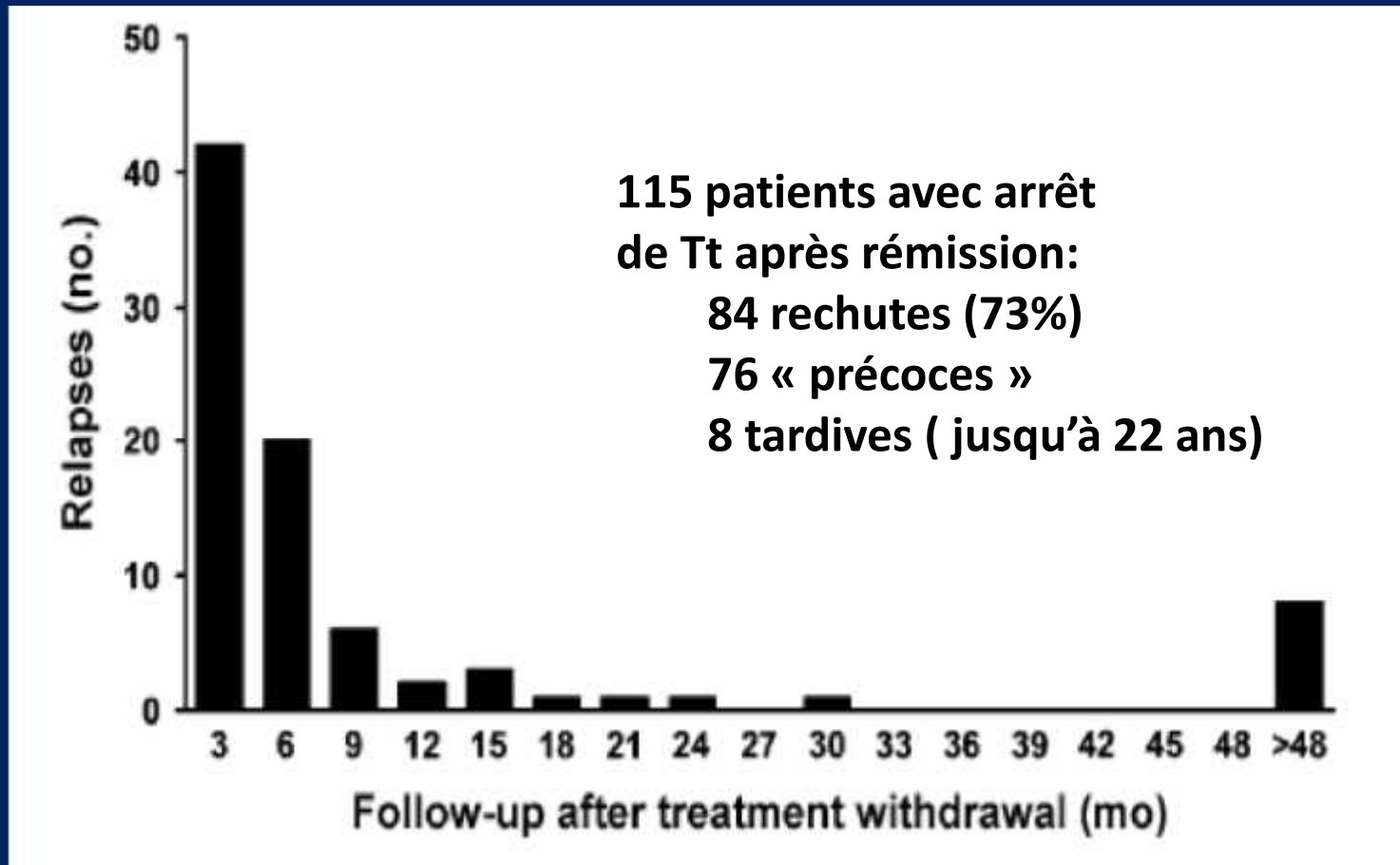
Rechute

- Définie par une ré-ascension des ALT > 3N et des gamma globulines
- Risque de rechute est très élevé à l'arrêt du traitement: 80% à 3 ans (*Van Gerven, J Hepatol 2013*)
- Preuve histologique non nécessaire après avoir éliminé une hépatite virale ou médicamenteuse
- **Facteur de risque établi de cirrhose, de décès ou TH**

EASL, clinical practice guidelines, J Hepatology 2015

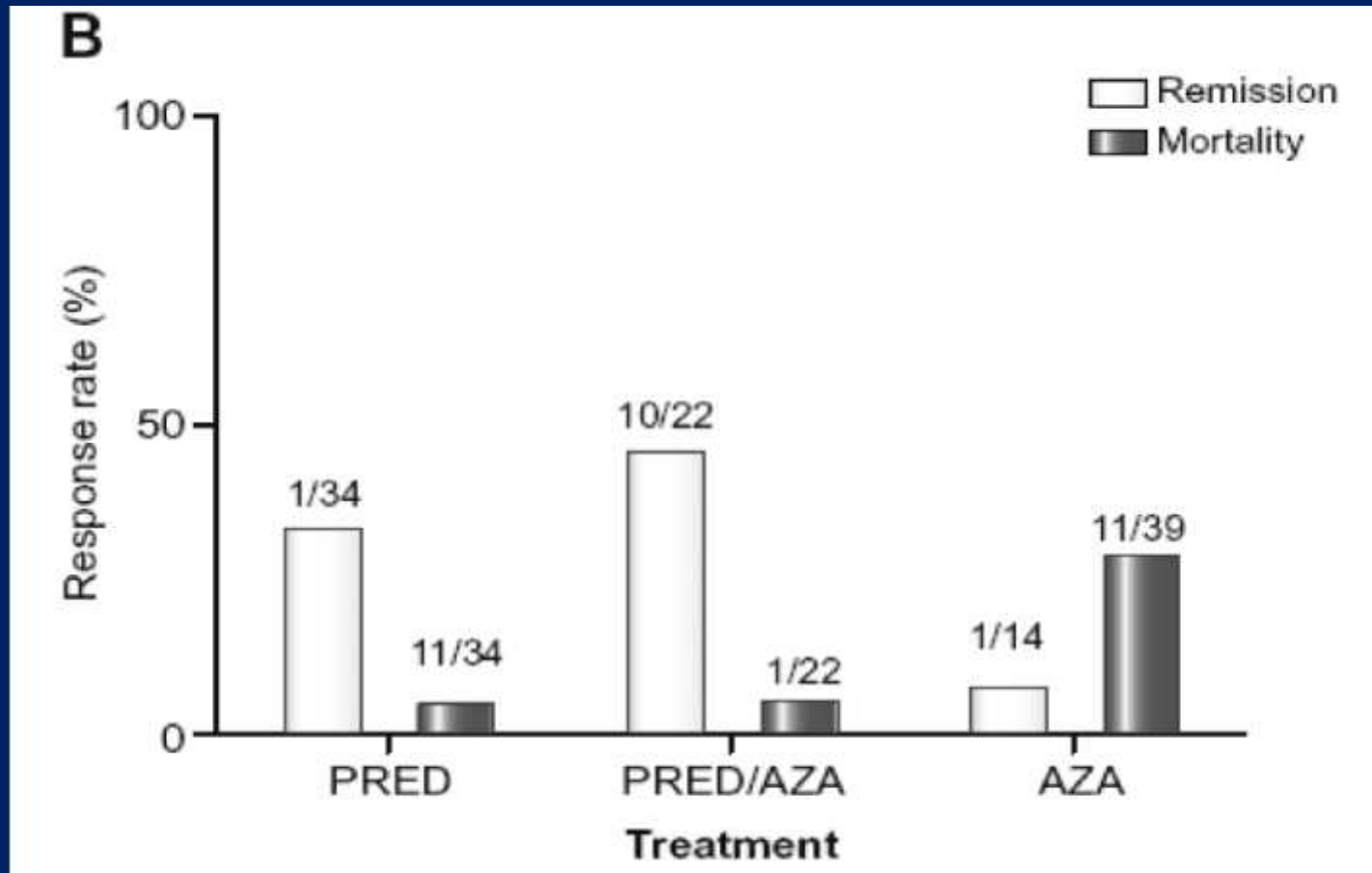
AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010

Rechutes- délai

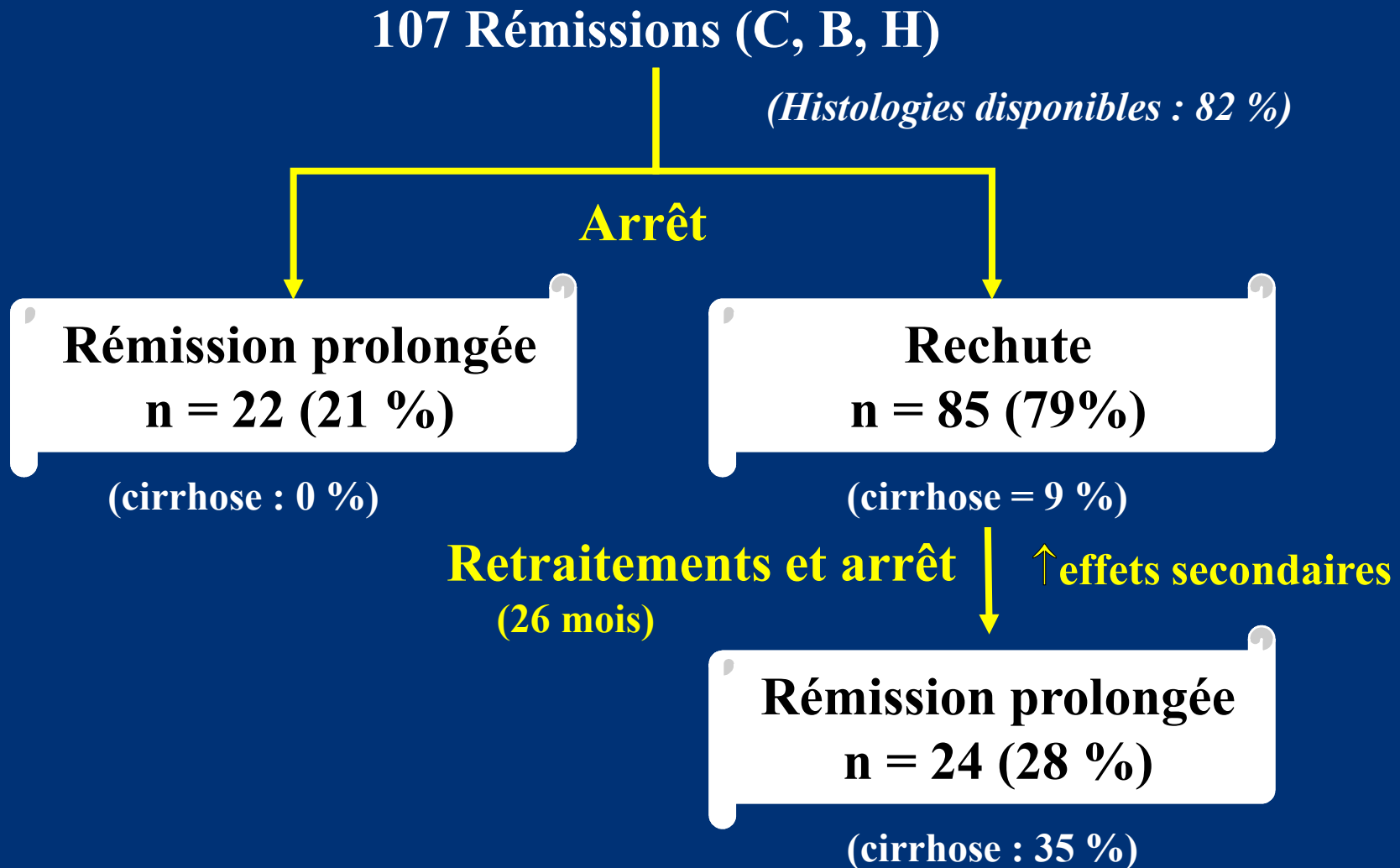


Après arrêt: biologie tous les mois pendant 6 mois,
puis tous les 3 mois pendant un an, tous les 6 mois l'année suivante
et enfin tous les ans **à vie**

Traitement Rechute



Rechute – Evolution



Réponse histologique (RH) et rechute

Histologie sous traitement :

Absence d' inflammation : 20% rechute

Hépatite « portale » : 50% rechute

Hépatite d' interface : 100% rechute

MAUVAIS CORRELATION BIOLOGIE – HISTOLOGIE

- RH retardée de 6 à 12 mois par rapport à la rémission biologique
- Présence d'une hépatite d' interface chez 50% des patients avec ALAT et γ globulines normales sous traitement

Czaja et al. Hepatology 1984

Dhaliwal HK, Am J Gastroenterol 2015



Si inflammation résiduelle : maintenir même IS
et re-biopsie 3 ans plus tard

Autres facteurs prédictifs de rechute ?

Endpoint	Relapse (off treatment)
Frequency	50–90%
Factors	
At presentation	Long symptom duration High serum globulin LKM antibody positive ¹⁷⁵ SLA/LP positive ^{113 176} or no immune markers
On treatment	Short treatment duration ¹⁷⁷ Long time to remission ¹⁷²
Pretreatment withdrawal	Raised serum ALT or AST ^{172 178} Raised serum globulin IgG ^{172 178} Liver biopsy with any inflammation ¹⁷⁹ or with portal tract plasma cells ¹³⁹
Subsequently	

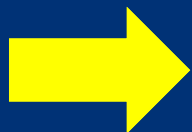
Conditions d'arrêt du traitement

- Rémission biologique ≥ 2 ans, si possible ≥ 4 ans, sans cortico-dépendance
- Absence de cirrhose
- Sur la PBH : absence d'inflammation histologique résiduelle, absence de progression de la fibrose
- Possibilité d'un suivi biologique régulier (mensuel)

Traitement des HAI Sévères (subfulminantes)

- Ictère, TP < 50% \pm encéphalopathie
- \approx 5% des HAI
- Corticoïdes en monothérapie IV > 100 mg/j:
 - Efficacité: 36 - 100 %
 - Si aggravation (apparition encéphalopathie ++) ou absence d'amélioration en **2 semaines**:
 - Arrêt corticothérapie (risques infectieux +++)
 - Discuter transplantation

Czaja, World J Gastroenterol 2010



ETUDE MULTICENTRIQUE, ABSTRACT AFEF 2016, sous presse

Rétrospective, 56 patients, 62% F, Bili totale adm 246 mmol/l, ALAT 949, INR 2,5, durée médiane du traitement corticoïdes des patients transplantés ou dcd : **8 jours**

Facteurs liés échec du traitement étaient l'INR à l'admission et l'augmentation de l'INR de 0,3 7jours après le traitement, 28% sepsis dans les 7j, 41% ont été TH dans les 10 jours ; Survie sans TH à 7, 15, 30 jours était de 85%, 64% et 48%

HAI et Grossesse

- Effet plutôt bénéfique de la grossesse sur l'HAI : poussées rares (1^{er} trimestre), poussées possibles dans le post-partum
- Taux de fausse couche précoce augmenté (cirrhose)
- HAI non cirrhotique et bien contrôlée : pas de sur risque
- **Azathioprine:**
 - AASLD: arrêt souhaitable pendant la grossesse
 - France: poursuite possible
 - « Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont très nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour »
- **Mycophenolate:** contre-indiqué pendant la grossesse

Take Home messages (1)

- Présentation polymorphe
- Maladie grave : 1/3 patients ont une cirrhose au moment du diagnostic
- Traitement:
 - d'attaque: corticoïdes (+ azathioprine)
 - Budesonide possible (mais pas chez HAI sévère ou chez cirrhotique)
 - d'entretien: azathioprine (et/ou corticoïdes $\leq 10\text{mg/j}$)
- Discussion d'arrêt de traitement:
 - Au moins 2 à 3 ans de tests hépatiques normaux
 - En l'absence de cirrhose ou d'inflammation résiduelle sur la PBH

Take Home messages (2)

- Une réponse complète est obtenue dans 60 à 80% des cas dans un délai de 6 à 12 mois
- Risque de rechute est cependant très élevé à l'arrêt du traitement: 80% à 3 ans
- Risque de rechute moindre si obtention d'une réponse biochimique complète (critères 2010 , transa et Ig G normales) et d'une réponse histologique
- En cas d'intolérance, privilégier le MMF
- Les non réponses ou réponses partielles au traitement standard optimisé peuvent bénéficier des CNI ou du MMF en l'absence d'indication à la TH
- Après l'échec d'une tentatives d'arrêt, le traitement doit être définitif

merci