

**Séminaire Atelier National de formation en
Hépatogastroentérologie
Alger le 12-13 Janvier 2011**

HEPATITE AUTOIMMUNE :

TRAITEMENT

Dr M.BELKAHLA / Pr C.MANOUNI

Service d'Hépatogastro-entérologie

Pr BOUASRIA

E.H.U. ORAN

INTRODUCTION

- Groupe (sans doute hétérogène) de maladies de cause(s) inconnue(s), caractérisées par:
 - des lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires.
 - la présence d'auto-anticorps particuliers.
 - une grande sensibilité au traitement corticoïde.

- le domaine des HAI relativement actif, on dispose maintenant:
 - ❖ Score dc simplifié, meilleure connaissance de certaines formes inhabituelles.
 - ❖ critères de rémission et de rechute plus solides & meilleure idée des facteurs pronostic.
 - ❖ Options thérapeutiques très améliorées +++.

OBJECTIFS

- ❑ Qui et comment traiter ?
- ❑ Que faire en cas de mauvaise réponse ou d'intolérance ?
- ❑ Peut on arrêter le traitement et dans quelles conditions ?
- ❑ TRT des formes particulières.

Éléments du Diagnostic (HAI)

- ❖ **Gammaglobulines ou IgG > 1,5 N**
- ❖ **Hépatite d'interface d'activité moyenne ou sévère**
- ❖ **Auto-anticorps à un taux significatif :**
 - AML, AAN: HAI type 1 (> 80%)
 - Anti-LKM1, anti-LC1: HAI type 2 (<10%)
 - Anti-SLA: HAI « type 3 » (<10%)
- ❖ **Contexte "auto-immun":** sexe féminin, maladies auto-immunes associées, HLA DR3 ou DR4

Aucun élément n'est spécifique +++

HAI : Score Diagnostique Simplifié

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

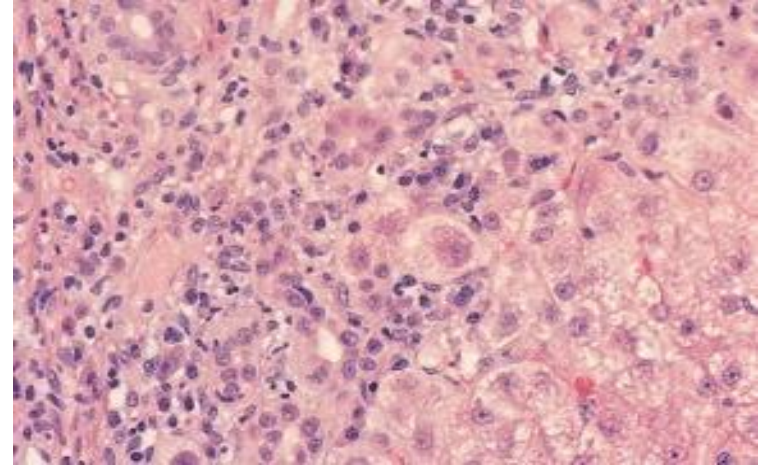
6 HAI Probable

7-8 HAI Certaine

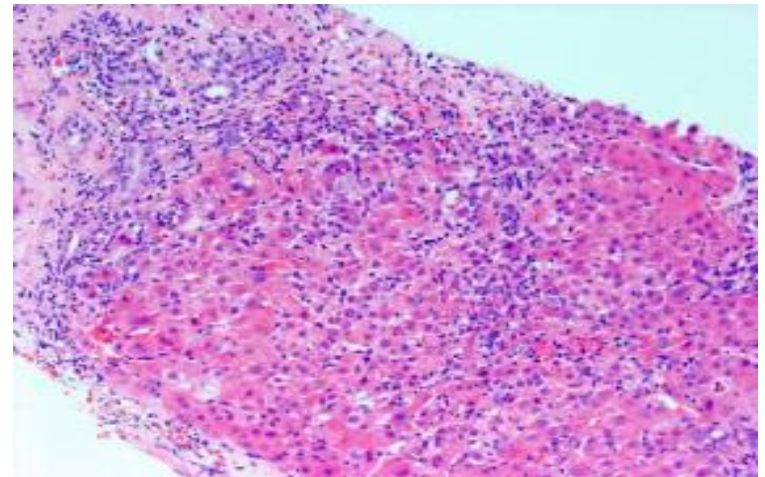
Rappel caractéristiques histologiques (HAI)

Lésions des HAI

□ **Hépatite d'interface:**
infiltrat lympho plasmocytaire
(portal- péri-portal ou para-septal)



□ **Nécrose en pont:** + sévères :
(porto-portale ou porto-centrale)
• formation des rosettes hépatocytaires
• régénération nodulaire
• prolifération des ductules biliaires



Qui et comment traiter?

Hépatites Auto-immunes (HAI)

1-But du TRT:

- ❖ Limiter l'activité de la maladie et les rechutes ultérieures.
- ❖ Diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications.

2-Indications du Traitement Immunosuppresseur

ABSOLUES	RELATIVES	AUCUNE
<p><input type="checkbox"/> Transas $\geq 10 N$</p> <p>Ou</p> <p><input type="checkbox"/> Transas $\geq 5 N$ et yglobulines $\geq 2 N$</p> <p>Ou</p> <p><input type="checkbox"/> Nécrose en pont ou multi lobulaire</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes (fatigue, arthralgies, ictère)</p> <p>Ou</p> <p><input type="checkbox"/> Augmentation Transas et/ou yglobulines $<$ critères absolus</p> <p>Ou</p> <p><input type="checkbox"/> Hépatite d'interface</p>	<p><input type="checkbox"/> Asymptomatique avec transas et yglobulines (quasi)normales</p> <p><input type="checkbox"/> Cirrhose inactive ou inflammation portale discrète Surveillance +++ (/6 mois)</p>

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

3-Modalités de traitement (AASLD)

	Monotherapy Predniso(lo)ne	Combination Therapy Predniso(lo)ne Azathioprine	
	(mg/d)	(mg/d)	(mg/d)
Semaine 1	60	30	50*
Semaine 2	40	20	50*
Semaine 3	30	15	50*
Semaine 4	30	15	50*
<i>Maintenance until end point</i>	20 and below	10	50*

*: 1-2 mg/kg/d in EU

AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010

Traitement initial: 2 choix possibles

1

4-6
semaines

Puis

Prednisone mg/j	30 → 10	10
+		
Azathioprine mg/kg/j	1	1

2

Prednisone	60 → 20	20
------------	---------	----

Réponse
Bioch: 6-12S
Histo: 6-12 M

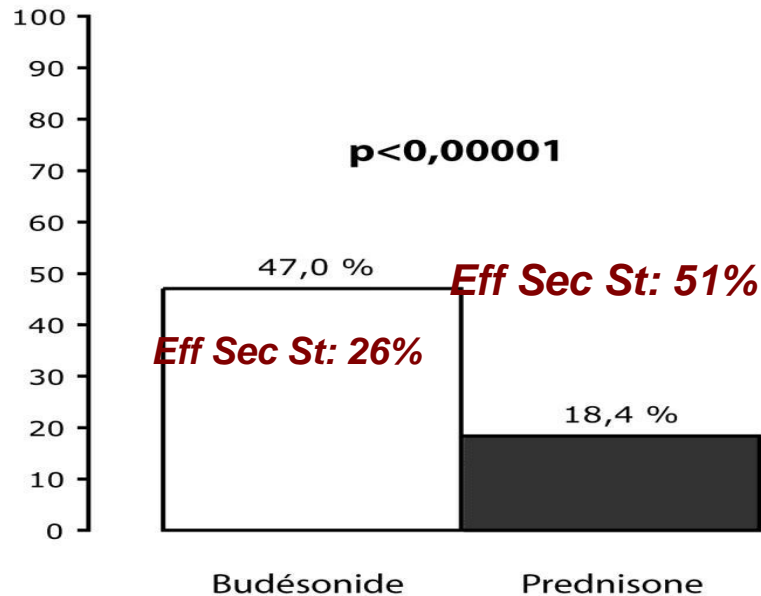
HAI: Budésonide et Azathioprine

Essai contrôlé randomisé Budésonide (9 mg/j) vs Prednisone (40 mg/j), chacun en association à l'Azathioprine (1-2 mg/kg/j)

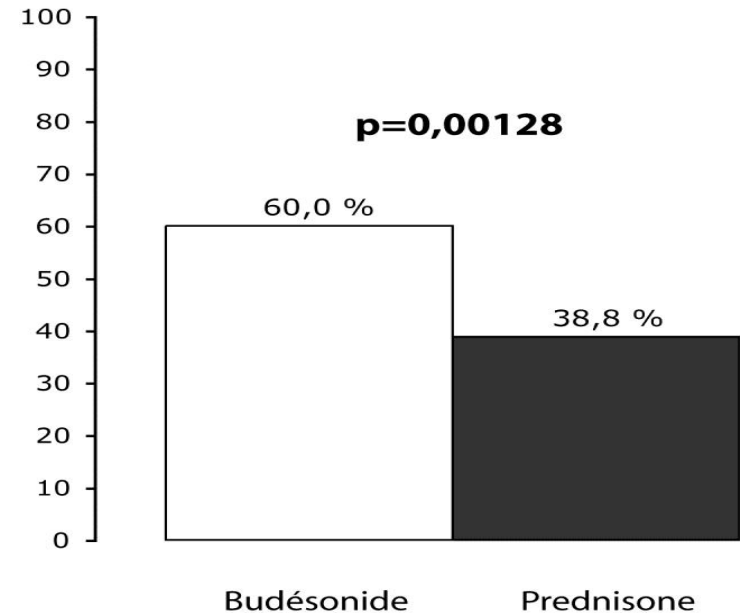
(Manns et al, Gastroenterology 2010)

(208 patients non cirrhotiques)

Normalisation des transaminases à 6 mois
et absence d'effet secondaire
(évaluation en intention de traiter)



Normalisation des transaminases à 6 mois
(évaluation en intention de traiter)



- Maintien de la réponse à 12 mois sous Budesonide 6 mg/j + AZA
- Switch Prednisone → Bude à M6: ↓ 40% effets sec stéroïdes à M12

Budesonide et HAI: Commentaires

Le budesonide devient donc le corticoïdes de référence pour le traitement d'attaque des HAI sans cirrhose

En pratique:

- ❖ Budesonide utilisé à la place de la prednisone
- ❖ Traitement d'attaque des HAI **non cirrhotiques** peu sévères
- ❖ Contre-indication relative à la corticothérapie générale
- ❖ Effets secondaires des corticoïdes (remplacement)

N.B.

- ❖ **Cirrhose - Budesonide:** moi efficace et moins extrait par le foie et ait + Effets secondaires +++.

(Hempfling et al, Hepatology 2003)

4-Résultats du Traitement

Traitement standard d'induction

Rémission sans
intolérance
75 %

Mauvaise réponse
et/ou intolérance
25 %

- Epargne en stéroïdes*
- Quand arrêter ?*
- Risque de rechute ?*

- Erreur diagnostique ?*
- Problème de compliance ?*
- Augmentation des doses ?*
- Autres traitements, TH ?*

Problème thérapeutique n=01 (Echec du TRT initial)

20-30% des cas

Intolérance
1/3

Résistance
1/3

Rép. incomplète
1/3

*Augmentation Azathioprine et/ou Prednisone,
Tacrolimus, Cyclosporine,
Mycophénolate mofétyl, Méthotrexate, Rituximab*

Facteurs pronostiques

Facteurs pronostiques généraux

- Formes fulminantes
- Formes symptomatiques
- Cirrhose initiale ou sous traitement
- γ globulines fortement élevées
- Ethnie noire (surtout hommes)
- Absence de réponse au traitement

Facteurs de résistance au traitement standard

- Formes fulminantes
- Age < 30 ans
- Ethnie noire (surtout hommes)
- HLA DR3
- Nécrose lobulaire submassive
- Overlap syndrome

Intolérance

Corticoïdes

- Effets cosmétiques observés dans 80% des cas après 2 ans :
 - Prise de poids
 - Faciès cushingoïde
 - Acné, vergetures
- Effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement (13 % des cas) :
 - Obésité tronculaire (50 %)
 - Ostéoporose fracturaire (30 %)
 - Diabète (20 %)
 - HTA, cataracte, psychose

Azathioprine

- Effets secondaires dans moins de 10 % des cas :
 - Pancréatite
 - Cytopénie
 - Vomissements
 - HNR, hépatite cholestatique
- Risque carcinogène non démontré dans cette indication : incidence évaluée à 3 % après 10 ans, NS

Que faire en cas de mauvaise réponse
ou d'intolérance ?

Options thérapeutiques

Augmentation des doses si bonne tolérance

- Prednisone 40 à 60 mg/j
+
- Azathioprine 150 à 200 mg/j
- Pendant 1 mois, puis décroissance prudente des corticoïdes

Traitements alternes

- Corticoïdes de 2^{ème} génération :
 - Budésotide
 - Deflazacort (non disponible)
- Inhibiteurs de la calcineurine :
 - Ciclosporine
 - Tacrolimus
- Inhibiteur de mTOR :
 - Rapamycine
- Antimétabolites :
 - Mycophénolate Mofetil
 - 6-Mercaptopurine
 - Methotrexate

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

Mycofénoolate Mofetyl (2g/j)

en situation de résistance ou d'intolérance au TRT standard

❑ En situation de résistance: faible niveau de preuve
(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

❑ Série récente (Sharzehi et al, Can J Gastroenterol 2010)

❖ 21 patients sous azathioprine « switchés » au MMF :
12 pour résistance, 9 pour intolérance.

❑ Resultas

✓ Aucune rémission complète chez les 12 patients résistants (mais amélioration des tests hépatiques)

✓ Maintien de la rémission chez 8 des 9 patients intolérants

✓ Diminution des corticoïdes (en moyenne de 17 à 7 mg/j)

✓ MMF: intéressant en TRT d'entretiens ?

✓ Si résistance franche: plutôt ciclosporine (5-6 mg/kg/j) ou tacrolimus

Problème thérapeutique n=02 (Réponse au TRT initial)

Définition de la Réponse- Critères d'arrêt :

- Rémission complète 2010:
- Disparition des signes cliniques
- ALAT < N
- Bilirubine, γ globulines (ou IgG) < N
- Histologie : inflammation absente

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

Peut on arrêter le traitement et dans
quelles conditions ?

Durée de Traitement :

(Conditionne l'arrêt sans Rechute)

□ La durée du TRT Déterminant de la rémission prolongée.

□ Sur avis d'experts:

Il faut au moins garder les patients en rémission pendant 24mois, idéalement des transaminases strictement normale pendant 02ans.

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

Histologie et risque de rechute

(Inflammation résiduel sur la biopsie+++)

- ❑ Hépatite d'interface: **100% rechute.**
- ❑ Hépatite « portale » : **50% rechute.**
- ❑ Absence d'inflammation : **20% rechute.**

N/B:

- ❑ Amélioration histologique retardée de **3 à 12** mois par rapport à la rémission biologique
- ❑ Hépatite d'interface présente chez **55%** des patients avec ALAT et yglobulines normales sous traitement.

(Czaja et al. Gastroenterology 2010)

Protocole d'Arrêt du Traitement chez les Patients en Rémission Prolongée

Tt d'entretien par **Aza (2 mg/kg/j)** ou **Prednisone (5-15 mg/j)**

Tests hépatiques N depuis au moins 2 ans.

Absence d'activité histologique.

↓ Aza 25 mg/mois, (↓ Pred 2,5 mg/3 mois).

ALAT et γ globulines chaque mois.

(Heneghan and McFarlane, Hepatology 2002)

Surveillance Après arrêt

□ Biologie:

- tous les mois pendant 6 mois, puis
- tous les 3 mois pendant un an,
- tous les 6 mois pendant un an
- Et enfin tous les ans à vie

□ Si **augmentation** ALAT : réintroduction corticoïdes.

(Heneghan and McFarlane, Hepatology 2002)

Formes particulières?

HAI - TRT formes particulieres

Traitement de l'HAI et Grossesse

- ❑ Effet plutôt **bénéfique** de la grossesse sur l'HAI (poussées rares): diminution des posologies ?
- ❑ **Poussées** possibles dans le post-partum.

- ❑ **Azathioprine:**
 - ❖ **AASLD:** arrêt souhaitable pendant la grossesse
 - ❖ **France:** poursuite possible.

- ❑ **Mycophenolate:** contre-indiqué pendant la grossesse

HAI - TRT formes particulieres

Traitement des HAI Sévères (subfulminantes)

- ❑ Ictère, TP < 50%, + encéphalopathie
 - ❑ ≈ 5% des HAI
 - ❑ Corticoïdes en monothérapie:
 - ✓ Efficacité: 36 - 100 % (ajouter azathioprine secondairement)
 - ✓ Si aggravation (apparition encéphalopathie ++) ou absence d'amélioration en 2 semaines:
 - Arrêt corticothérapie (risques infectieux +++)
 - Discuter transplantation
- (Czaja, World J Gastroenterol 2010)*

POINTS ESSENTIELS

- ❑ Le TRT de l'HAI repose sur l'administration d'immunosuppresseurs.
 - ❑ Indications du traitement pas absolument systématiques.
 - ❑ Efficacité clinico-biologique immédiate remarquable mais ne doit pas être arrêté précocement.
 - ❑ la biopsie hépatique « gold standard » dans la décision d'arrêt du traitement .
 - ❑ La place des autres immunosuppresseurs devra être précisée par des essais contrôlés multicentriques.
-