

# Prise en Charge des Hépatites Auto-Immunes Difficiles

**Olivier CHAZOUILLERES**

*Service d'Hépatologie*

*Centre de référence des maladies  
inflammatoires des voies biliaires*

*Paris – Saint Antoine*



# HAI - Prise en Charge: les Difficultés

- **Indications du traitement: pour tous ?**
- **Type de traitement: predniso(lo)ne ou budesonide ?**
- **Réponses non satisfaisantes au traitement**
- **Décisions d'arrêt du traitement: critères ?, après rechute ?**
- **Sous-groupes particuliers:**
  - **Hépatites sévères (sub-fulminantes)**
  - **HAI induites par des médicaments**
  - **Grossesse**

# Indications du Traitement Immunosuppresseur

## ABSOLUES

- **Transas  $\geq 10$  N**
- Ou**
- **Transas  $\geq 5$  N**  
**et**  
 **$\gamma$ globulines  $\geq 2$  N**
- Ou**
- **Nécrose en pont ou multilobulaire**

## RELATIVES

**(balance avec les effets secondaires du Tt)**

- **Symptômes (fatigue, arthralgies, ictère)**
- Ou**
- **Augmentation Transas et/ou  $\gamma$ globulines  $<$  critères absolus**
- Ou**
- **Hépatite d'interface**

## AUCUNE

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

# Pronostic des HAI Non Traitées

Table 2. Characteristics of Treated and Untreated Asymptomatic Patients

	Treated (n = 15)	Untreated (n = 16)	P
Mean age at presentation (years)	46.5 ± 12.57 (23-68)	51.2 ± 12.77 (31-75)	NS
Mean follow-up (years)	7.73 ± 5.82 (0.92-20.8)	4.48 ± 5.48 (0.5-22.61)	NS
Baseline Laboratory Values			
AST (<40 IU/L)	275 ± 375	234 ± 343	NS
ALT (<40 IU/L)	267 ± 282	239 ± 266	NS
ALP (<112 IU/L)	135 ± 59	111 ± 35	NS
Bilirubin (<23 mmol/L)	18 ± 13	15 ± 9.9	NS
Albumin (35-50 g/L)	41 ± 5	43 ± 5	NS
IgG (5-13 g/L)	21.3 ± 10.6	18.0 ± 8.1	NS
Platelets (150-400 × 10 <sup>3</sup> )	222 ± 67	229 ± 104	NS
ANA + (≥1:40)	12 (80.0%)	13 (81.3%)	NS
SMA + (≥1:40)	11 (73.3%)	11 (68.8%)	NS
Cirrhosis at presentation	1 (6.7%)*	7 (43.8%)*	.018
Mean AIH score—pre/post treatment	15.7/18.4*	13.7/13.7*	< .05
Mean AIH biopsy score	2.61 ± 1.88	1.56 ± 1.67	NS
Mean lobular inflammation score†	2.00 ± 0.63	2.00 ± 0.71	NS
Endpoints	2 (13.3%)	3 (18.8%)	NS
Transplant	2 (13.7%)	0	NS
Liver death	0	1 (6.3%)	NS
All death	0	3 (18.8%)	NS

(Feld et al, Hepatology 2005)

# HAI – Traitement (AASLD)

	Monotherapy	Combination Therapy	
	Predniso(lo)ne	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*
Maintenance until end point	20 and below	10	50*

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

*AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010*

# Effets Secondaires des Steroides et de l'Azathioprine

- **Stéroïdes (> 10 mg/j, ≥ 18 mois): 50% (sévère: 25%)**
  - **Cosmétiques, prise de poids**
  - **Diabète, hypertension**
  - **Infections, ostéoporose...**
- **Azathioprine: 10-15% (50mg/d)**
  - **Inconfort abdominal**
  - **Leucopénie, hépatotoxicité**
  - **Oncogénicité ?**

## **Traitement initial:**

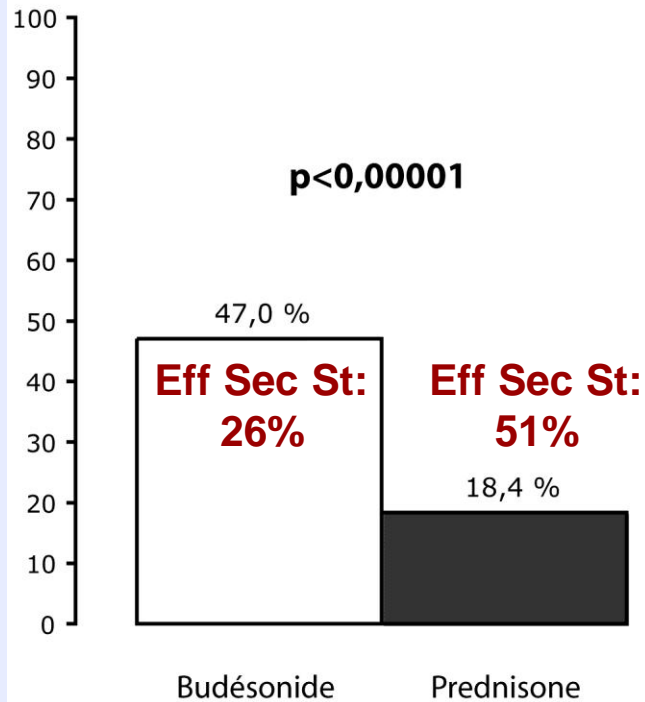
**predniso(lo)ne 30 mg/j + azathioprine 1-2 mg/kg/j**

**sauf si cytopénie marquée, déficit connu en TMTT, grossesse, pathologie maligne voire durée prévisible Tt < 6 mois**

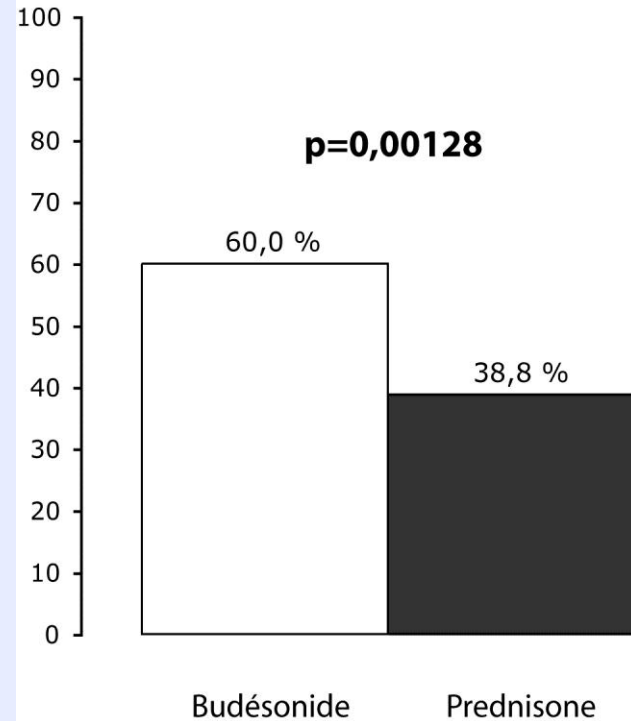
# Budesonide et HAI

Essai contrôlé randomisé Budésotide (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 Budésotide 6 mg/j + AZA  
Switch Prednisone  $\Rightarrow$  Bude à M6:  $\downarrow$  40% effets sec stéroïdes à M12

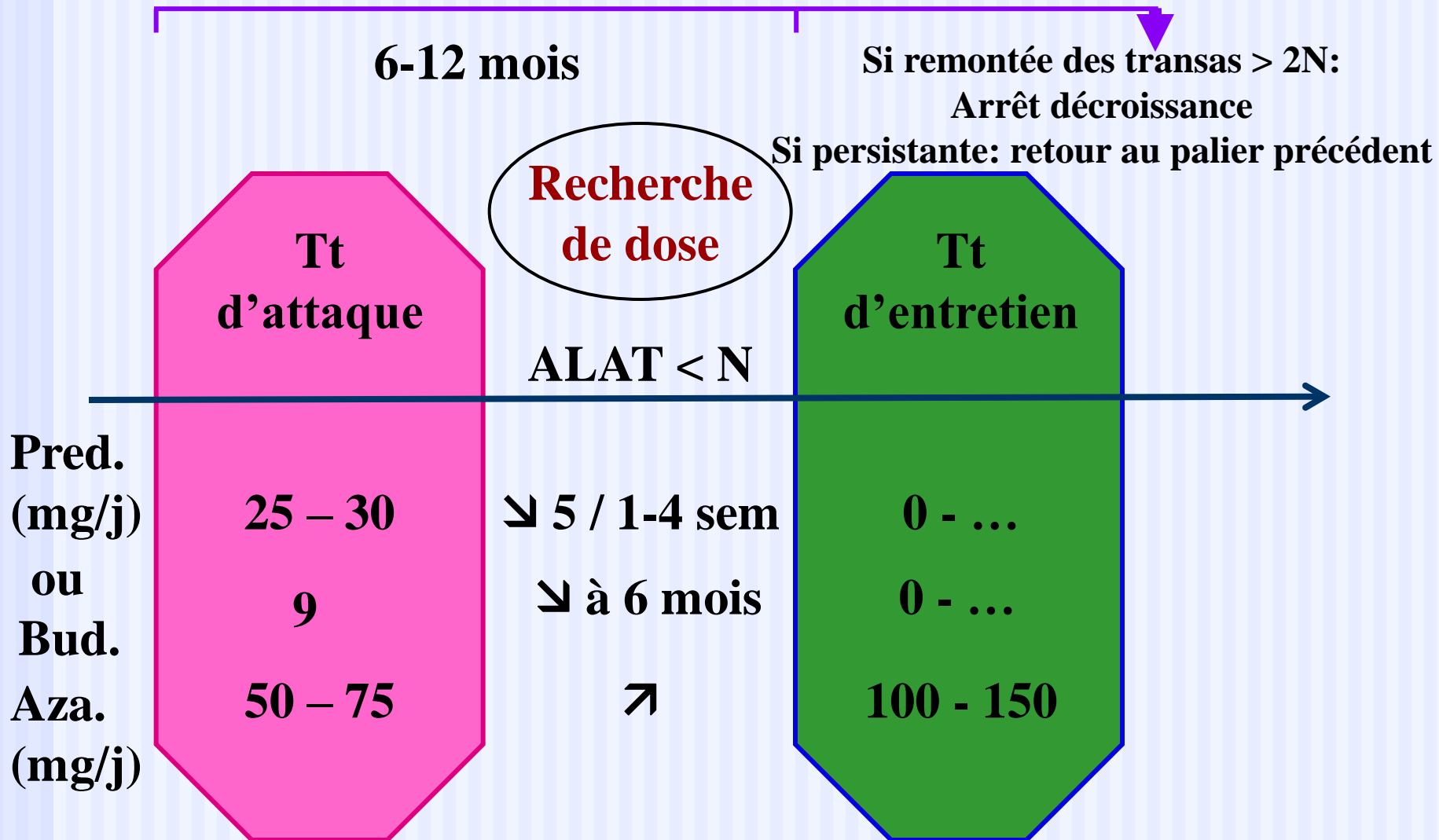
# Budesonide et HAI: Commentaires

- **Essai randomisé le plus important (patients > 200)**
- **Mais:**
  - **6 mois seulement**
  - **Hépatites peu sévères (hep interface = 50%)**
  - **Critères de jugement:**
    - **Manifestations extra-hépatiques ?**
    - **Transas N, pas IgG**
- **En pratique: Budesonide utilisé à la place de la prednisone**
  - **Tt d'attaque des HAI non cirrhotiques peu sévères**
  - **Contre-indication relative à la corticothérapie générale**
  - **Effets secondaires des corticoïdes (remplacement)**

**N.B. Cirrhose - Budesonide: Effets secondaires +++, thrombose porte (?)**

*( Hempfling et al, Hepatology 2003)*

# HAI – Propositions de Traitement



# Efficacité du Traitement

(Manns et al. *Hepatology* 2006)

Traitement standard d'induction

```
graph TD; A["(Manns et al. Hepatology 2006)  
Traitement standard d'induction"] --> B["Rémission sans  
intolérance  
75%"]; A --> C["Mauvaise réponse  
et/ou intolérance  
25%"]; B --> D["Epargne en stéroïdes  
Quand arrêter ?  
Risque de rechute ?"]; C --> E["Erreur diagnostique ?  
Problème de compliance ?  
Augmentation des doses ?  
Autres traitements, TH ?"]
```

**Rémission sans  
intolérance  
75%**

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

**Mauvaise réponse  
et/ou intolérance  
25%**

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

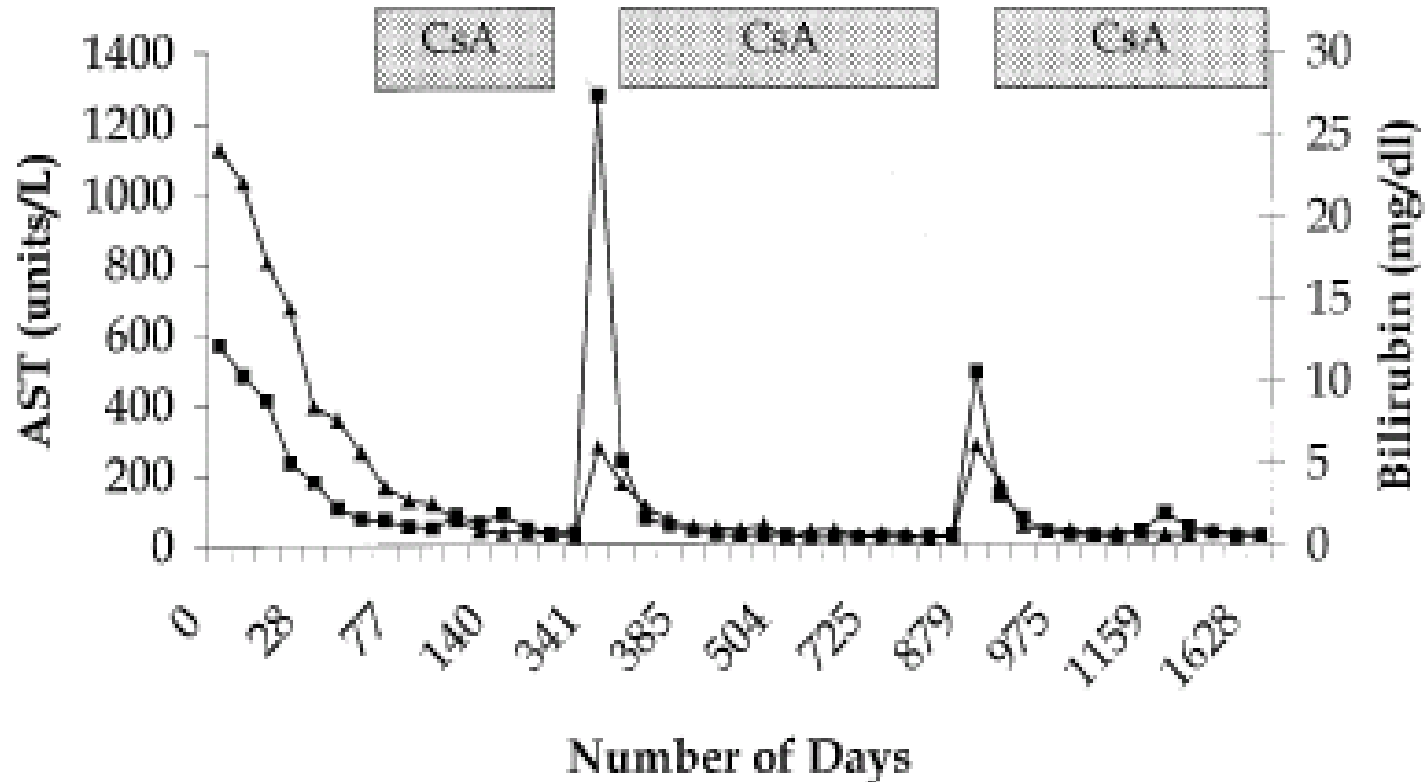
# HAI Résistantes au Tt initial

- **Définition pratique: aggravation ou transas > 10 N**
  
- **Propositions AASLD: *AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010***
  - **Corticoïdes 60 mg/j ou Corticoïdes 30 mg/j + Aza 150mg/j pendant au moins 1 mois**
  
  - **Autres possibilités:**
    - **Mycophenolate mofetil**
    - **Ciclosporine**
    - **Autres : Corticoïdes 2m/kg/j, FK 506, methotrexate, rapamycine, abatacept (blocage 2<sup>ème</sup> signal), infleximab (anti-TNF), rituximab (anti-CD20)...**

# Mycophénolate Mofetil (2g/j)

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

# Ciclosporine (2-6 mg/kg/j)



Rémission chez 4/5 patients (*Fernandes et al, Am J Gastroenterol 2006*)

# Définitions Réponse – Critères d'Arrêt

## ■ Rémission complète 2010:

- Disparition des signes cliniques
- ALAT < N
- Bilirubine,  $\gamma$ globulines (ou IgG) < N
- Histologie : inflammation absente

*(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)*

**N.B. Objectif atteint dans 40% des cas (au mieux)**

## ■ Objectif « minimal »: transas < 3N (équilibre entre effets secondaires et réponse...)

*(Czaja, World J Gastroenterol 2010)*

# Histologie et Risque de Rechute (1)

## Histologie sous traitement

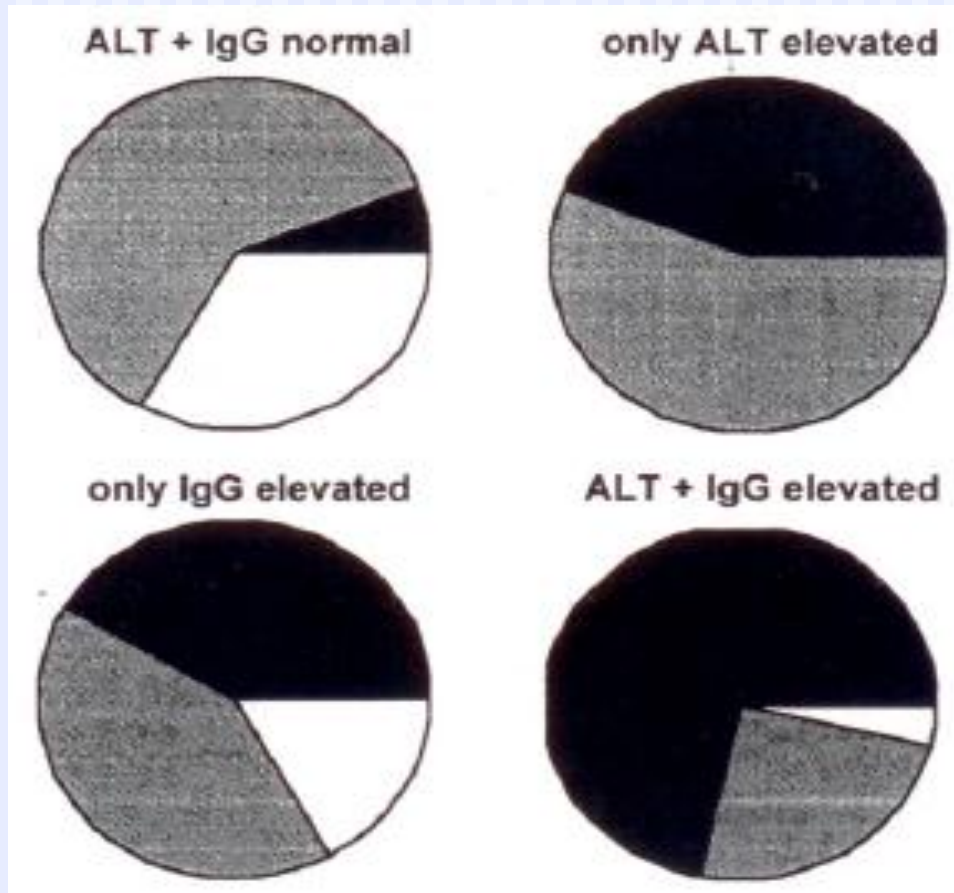
- Absence d'inflammation : 20% rechute
- Hépatite « portale » : 50% rechute
- Hépatite d'interface : 100% rechute

**N.B. 1) Amélioration histologique retardée de 3 à 12 mois par rapport à la rémission biologique**

**2) Hépatite d'interface présente chez 55% des patients avec ALAT et  $\gamma$ globulines normales sous traitement**

*(Czaja et al. Gastroenterology 1981)*

# Histologie et Risque de Rechute (2)



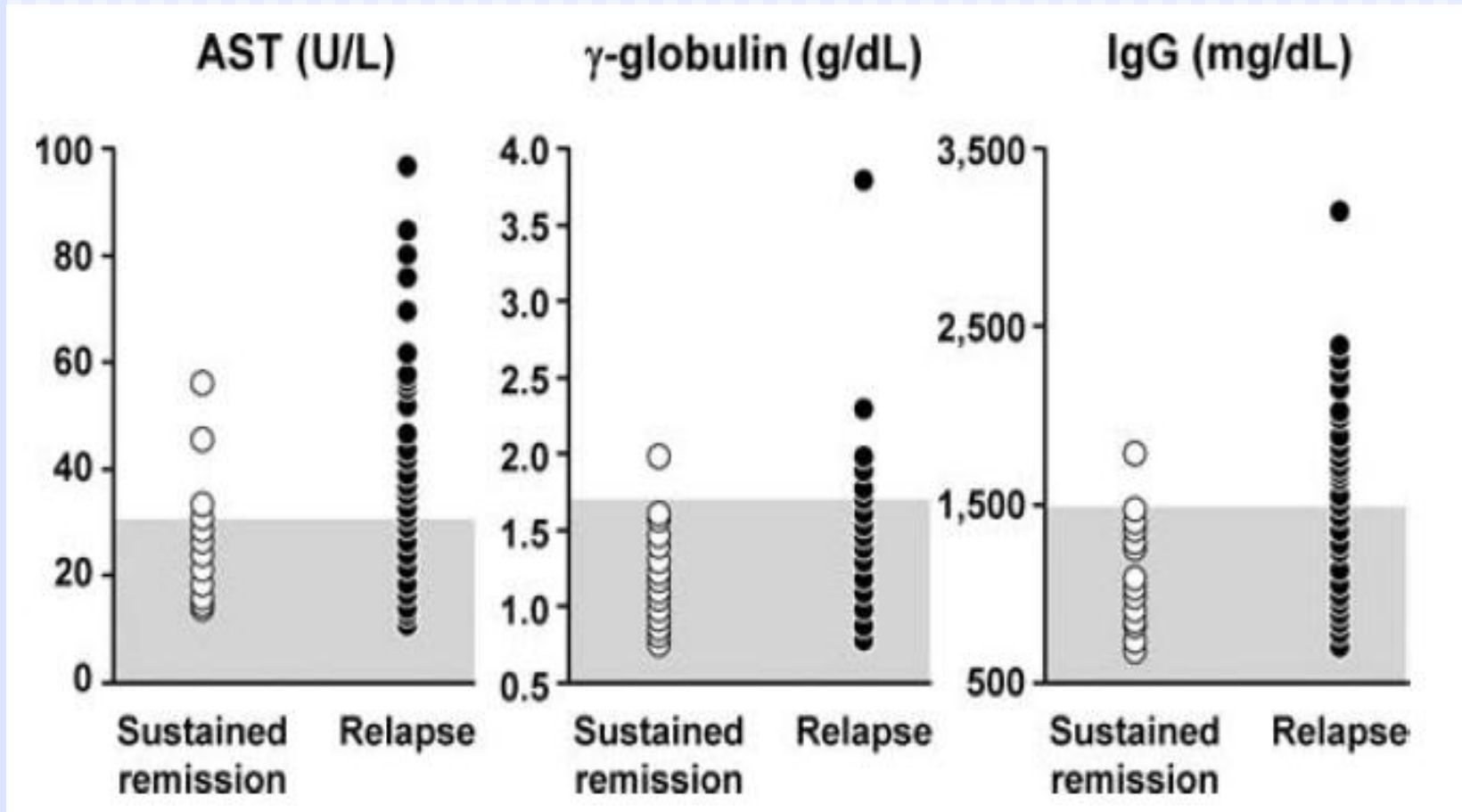
**82 patients**  
**Traitement:  $5,2 \pm 4,8$  ans**



« Before treatment withdrawal, complete histologic remission should be confirmed by biopsy ». (*Lüth et al, J Clin Gastroenterol 2008*)

# Réponse Biologique et Rechute

102 patients sans hépatite d'interface sous traitement



*(Montano-Loza et al, Am J Gastroenterol 2007)*

# Arrêt sans Rechute et Durée de Traitement

- Arrêt du traitement immunosuppresseur:  
après au moins 24 mois de rémission biologique  
*(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)*

**Arrêt de l'immunosuppression chez 28 patients en rémission biochimique et ayant eu un traitement d'entretien d'au moins un an**

- Rémission prolongée : 25% (Tt : 49 ± 24 mois)
- Rechuteur : 75% (Tt : 27 ± 15 mois)
- Rémission prolongée :
  - Tt 1-2 ans : 10%
  - Tt 2-4 ans : 17%
  - Tt > 4 ans : 67%*(Kanzler et al, J Hepatol 2001)*

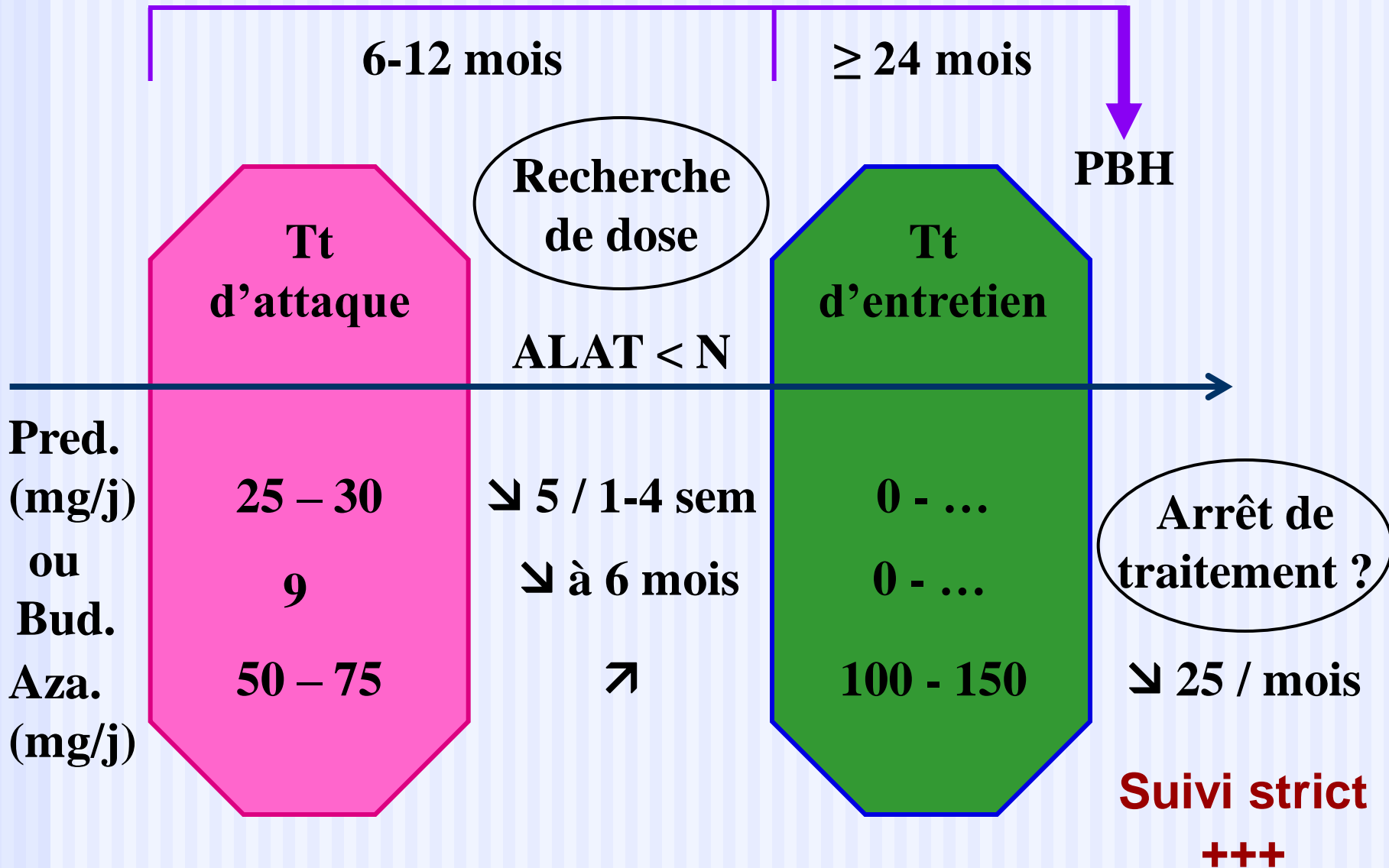
# Protocole d'Arrêt du Traitement chez les Patients en Rémission Prolongée

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  $\gamma$ globulines chaque mois
- 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 ↗ ↗ ALAT : réintroduction corticoïdes

*(Heneghan and McFarlane, Hepatology 2002)*

# HAI – Propositions de Traitement



**Est il légitime de proposer  
une nouvelle tentative d'arrêt de traitement  
après une rechute ?  
( $\approx$  80- 85%)**

**Oui**

**(malgré l'absence de consensus absolu)**

**Après au moins 2 ans de réponse biologique  
sous retraitement de type initial**

**Bénéfices / risques**

**Surveillance +++**

***(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)***

# Rechute – Evolution

107 Rémissions (C, B, H)

(Histologies disponibles : 82 %)

Arrêt

Rémission prolongée  
n = 22 (21 %)

(cirrhose : 0 %)

Rechute  
n = 85

(cirrhose = 9 %)

Retraitements et arrêt (26 mois) ↓ ↑ effets secondaires

Rémission prolongée  
n = 24 (28 %)

(cirrhose : 35 %)

**Nécessité d'une surveillance stricte +++**

*(Czaja et al. Hepatology 2002)*

# 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
  - « 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 ».
- [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
- Mycophenolate: contre-indiqué pendant la grossesse

# Tt des HAI induites par des Médicaments

## Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Clinical Characteristics and Prognosis

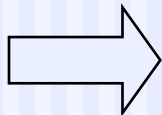
*(Björnsson et al, Hepatology 2010)*

**24 DIAIH (minocycline et nitrofurantoin) :**

- pas de différences cliniques, biologiques ou histologiques vs HAI « classiques » [hormis absence de cirrhose])
- 14 arrêts de traitement (après une médiane de 12 mois dans le groupe minocycline):

**0 rechute**

**pas de progression de la fibrose**



**Tt possible de moins de 12 mois**

# Traitement des HAI Sévères (subfulminantes)

- Ictère, TP < 50%,  $\pm$  encéphalopathie
- $\approx$  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)*

# Prise en Charge HAI: Conclusions

- **Indications du traitement pas absolument systématiques**
- **Place de la biopsie hépatique dans la décision d'arrêt du traitement**
- **Globalement: “savoir prendre son temps” (durée)**  
**sauf si:**
  - **Hépatites subfulminantes**
  - **HAI induites par des médicaments**
- **Importance de la surveillance +++**