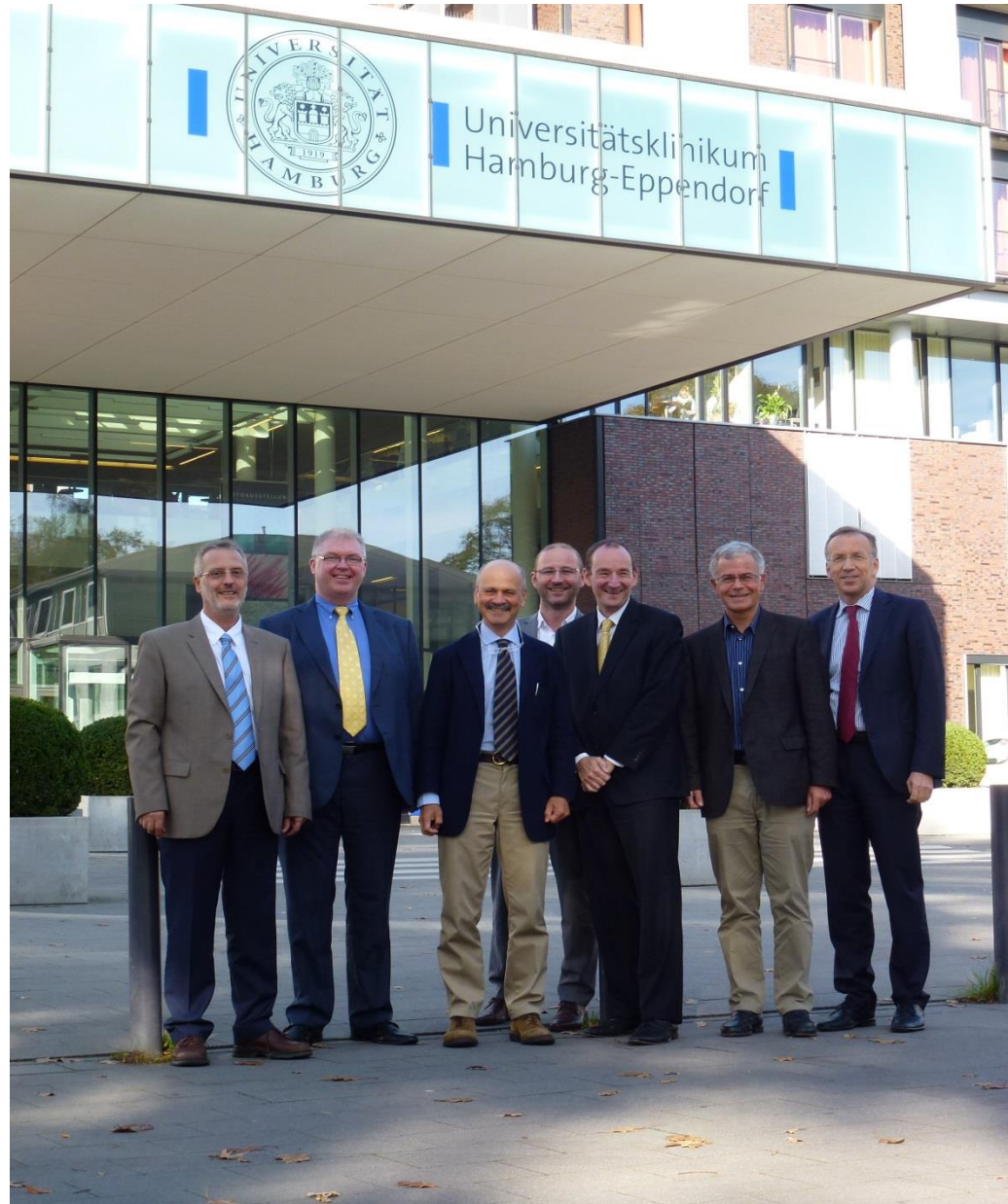


Autoimmune Hepatitis EASL Guidelines 2015



Éléments du Diagnostic d'HAI

- **Gammaglobulines ou IgG élevées (> 1,5 N)**
- **Hépatite d'interface (d'activité moyenne ou sévère)**
- **Autoanticorps à un taux significatif**
- **Contexte "autoimmun":**
 - **sexe féminin,**
 - **maladies autoimmunes associées,**
 - **HLA DR3 ou DR4**

Hépatites Auto-Immunes (HAI)

| Caractéristiques | HAI type 1 | HAI type 2 |
|-----------------------------|---|-------------------------------|
| Auto-anticorps | AAN, AML (anti-actine) Anti-SLA, pANCA | Anti-LKM1 Anti-LC |
| Age au diagnostic | Tout âge | Enfant et adulte jeune |
| Sexe | Féminin (75-80 %) | Féminin (95 %) |
| Sévérité clinique | Variable | Habituellement marquée |
| Fibrose histologique | Variable (cirrhose: 1/3 au diag) | Habituellement marquée |

HAI: Epidémiologie

(Gronbaek et al, J Hepatol 2014)

Fig. 1. Age- and sex-specific incidence rates of autoimmune hepatitis in Denmark, 1994–2012.

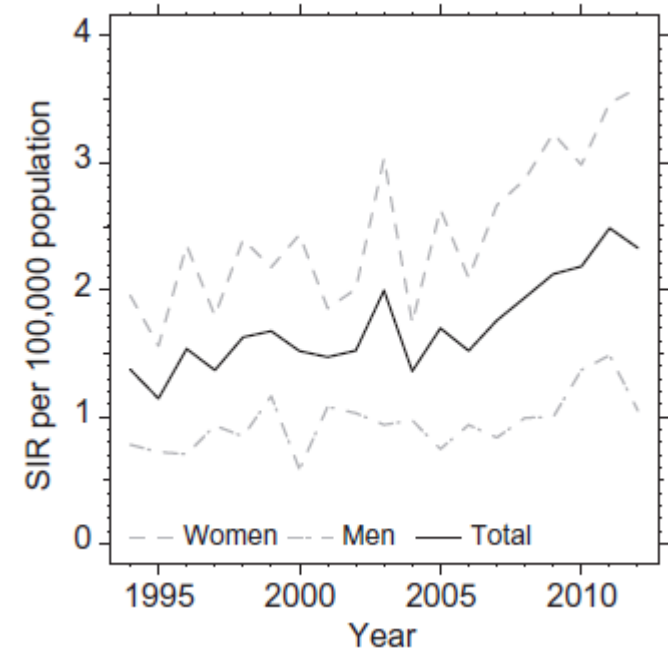
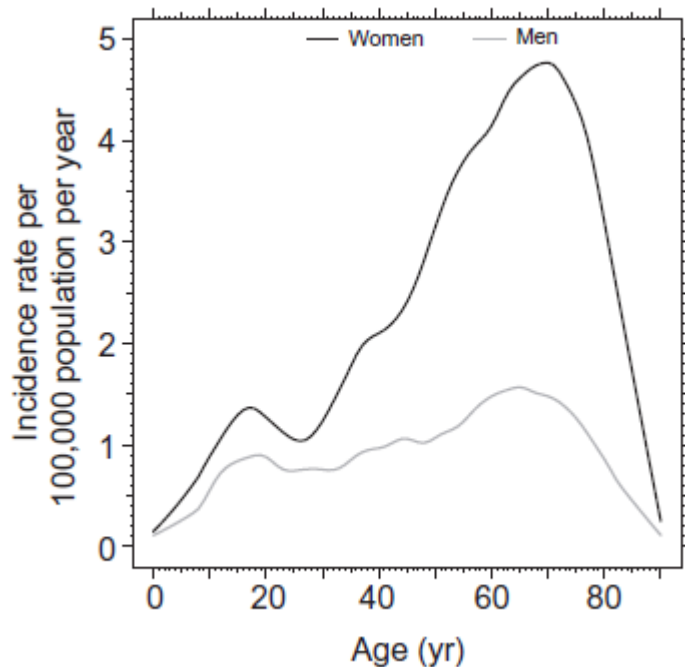
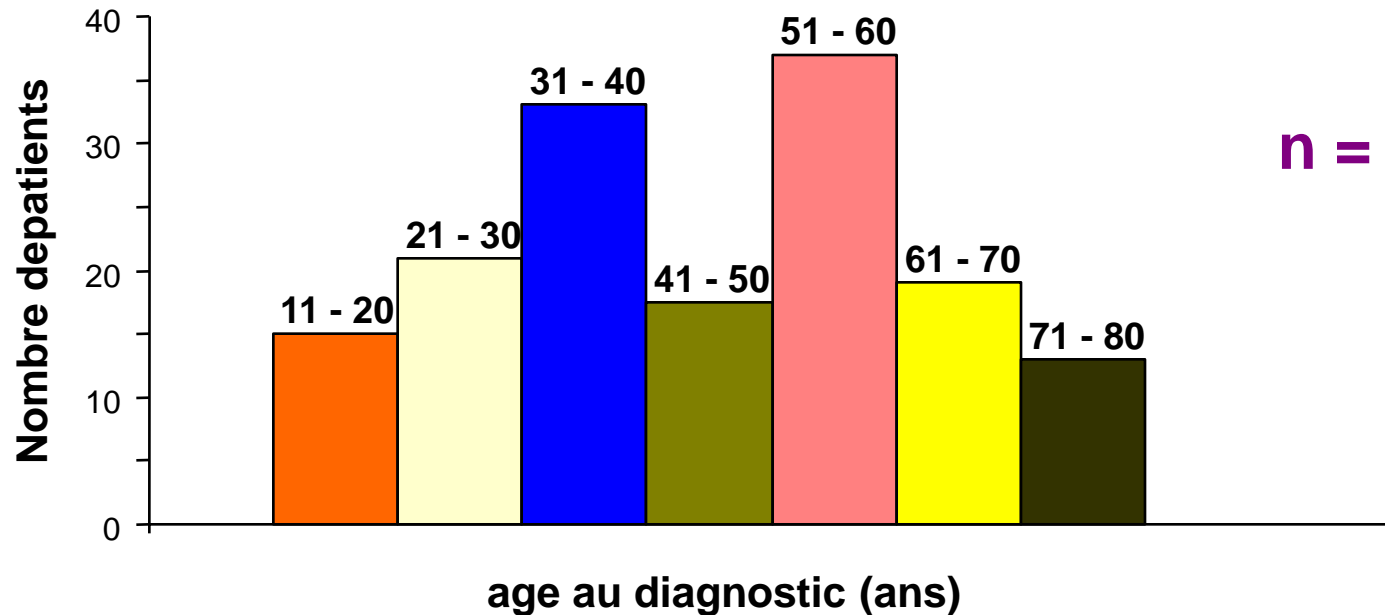


Fig. 2. Age- and sex-standardized incidence rates (SIR) of autoimmune hepatitis in Denmark.

The prevalence of AIH on 31 December 2012 was **23.9** (95% CI 22.6 to 25.2) per 100,000 population; 34.6 for women and 13.0 for men.

HAI: Caractéristiques Démographiques

Age médian : 45 ans [13-78]



n = 154

Femmes: 81%

Caucasiens: 89%

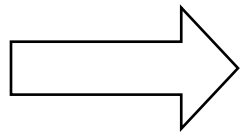
(Saint-Antoine, Beaujon, Necker)

Diagnostic d'HAI chez l'Adulte

**Aucun élément (biologique, immunologique, histologique)
n'est spécifique
(en particulier faible spécificité des anti-noyaux)**

"The diagnosis of AIH is a diagnosis of exclusion"

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



Importance des critères diagnostiques négatifs

**(absence d'autres causes d'hépatopathie
sauf cas particuliers CBP, CSP)**

Diagnostic Différentiel des HAI chez l'Adulte

Révélation sous forme Chronique

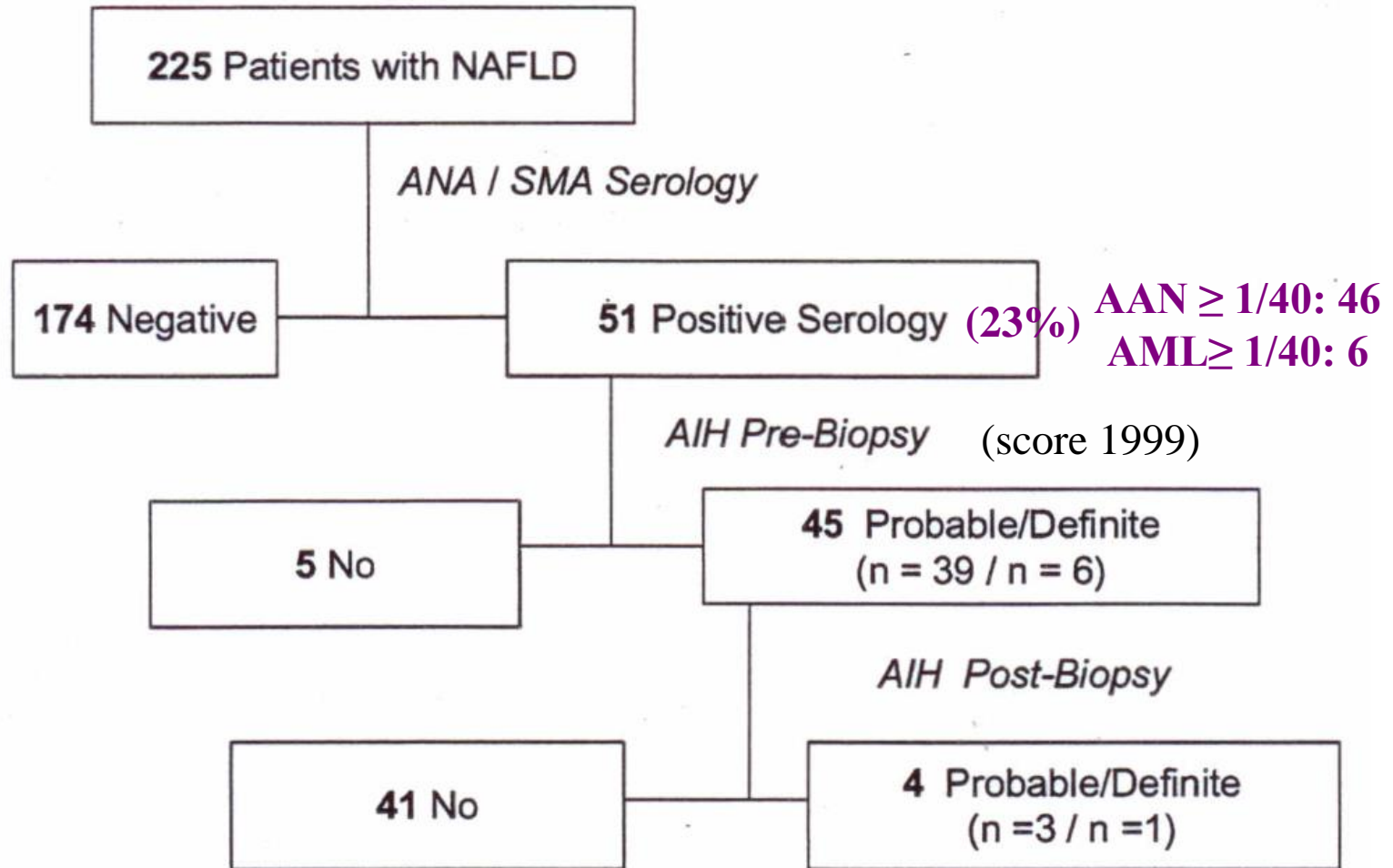
- Hépatite B (B- D)
- *Hépatite C*
- *Stéatohépatite (NASH)*
- *Hépatites médicamenteuses*
- Maladie de Wilson
- Hémochromatose
- Déficit en alpha-antitrypsine
- Alcoolisme chronique
- (Maladie coeliaque)
- Cirrhose biliaire primitive*
- Cholangite sclérosante*...

(*non exclusive)

Révélation sous forme Aiguë(1/4)

- Hépatite A
- Hépatite B, B-D
- Hépatite C
- Hépatite E
- Virus d'Epstein-Barr
- Virus herpès simplex
- Cytomégalovirus
- *Hépatites médicamenteuses*
- Maladie de Wilson...

NASH et Anti-Tissus



(Adams et al,
Am J
Gastroenterol
2004)

864 patients avec NAFLD histologiquement prouvée:

AAN $\geq 1/160$ et/ou AML $\geq 1/40$: 182 (21%)

Absence d'association avec sévérité de la fibrose ou de l'inflammation

(Vuppalanchi et al, Hepatol Int 2011)

Hépatotoxicité Médicamenteuse et Auto-Ac (« drug-induced autoimmune-like hepatitis »)

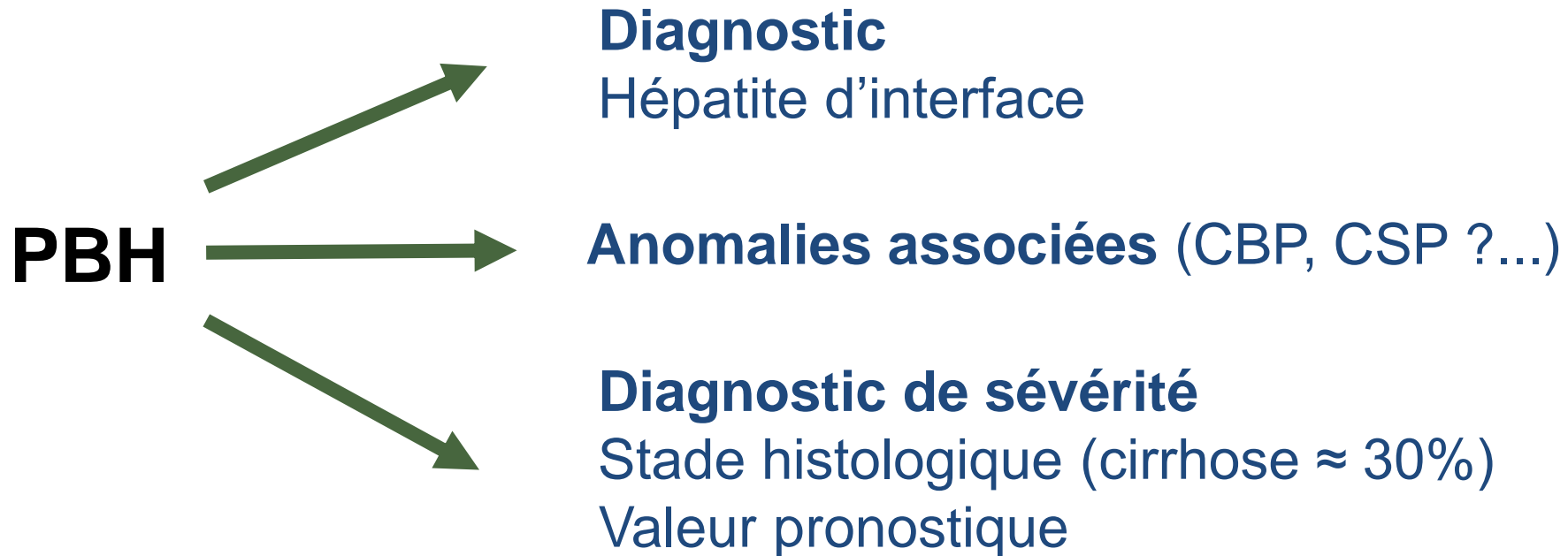
| Definite drug association (<i>n</i> = 7) | Probable drug association (<i>n</i> = 6) | Possible drug association (<i>n</i> = 14) | Possible supplements/toxins (<i>n</i> = 6) |
|---|---|--|---|
| Dihydralazine [99, 127] | Atorvastatin [75, 223] | Adalimumab [87] | Black cohosh [91, 93] |
| Halothane [101, 224] | Clometacine [225, 226] | Benzarone [66] | Dai-saiko-to [90] |
| Methyldopa [118, 227] | Diclofenac [67, 148, 228] | Cephalexin [27] | Germander [94, 95] |
| Minocycline [107, 108, 110, 229] | Infliximab [84, 230–232] | Fenofibrate [68] | Hydroxycut [89] |
| Nitrofurantoin [113, 114, 233] | Isoniazid [234] | Indometacin [82] | Ma huang [92, 235] |
| Oxiphenisatin [97] | Propylthiouracil [73, 74] | Imatinab [83] | Trichloroethylene [96] |
| Tienilic acid [122, 125] | | Meloxicam [69] | |
| | | Methylphenidate [70] | |
| | | Papaverine [71] | |
| | | Pemoline [72] | |
| | | Phenprocoumon [80] | |
| | | Prometrium [27] | |
| | | Rosuvastin [79] | |
| | | Terbinafine [81] | |

**Tableau initial identique à HAI:
biologique, immunologique,
activité histologique**

(Czaja, Dig Dis Sci 2011)

Biopsie Hépatique et HAI

- ♣ « Liver biopsy (LB) at **presentation** is recommended to establish the diagnosis and to guide the treatment decision »
(*AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010*)
- ♣ « Histological demonstration of hepatitis is a prerequisite for the diagnosis of AIH »
(*EASL, Practice Guidelines, J Hepatol 2015*)



(Histologie: composant obligatoire des scores diagnostiques)

Score International d'HAI (1999)

| | | | | | |
|---------------------------|-----------|-----|-------------------------------|------------------------|-----|
| • Sexe | masculin | 0 | • Auto-Ac (AAN, AML, ALKM) | > 1/80 | + 3 |
| | féminin | + 2 | | 1/80 | + 2 |
| • M. auto-immune associée | | + 2 | | 1/40 | + 1 |
| • Prise de médicament | non | - 4 | • Anticorps anti-mitos + | < 1/40 | 0 |
| | oui | + 1 | | | |
| • Alcool | > 60 g/j | - 2 | • Histologie : | - nécrose parcellaire | + 3 |
| | < 25 g/j | + 2 | | - infil. lympho-plasmo | + 1 |
| • Marqueurs viraux | neg | + 3 | | - rosettes | + 1 |
| | pos | - 3 | | - aucun de ces signes | - 5 |
| • γ -globulines | > 20 g/l | + 3 | | - « signes biliaires » | - 3 |
| | 15-20 g/l | + 2 | - autres signes | - 3 | |
| | 10-15 g/l | + 1 | • Autres marqueurs : | | |
| | < 10 g/l | 0 | - autre autoanticorps | + 2 | |
| • Pal/ALAT ou ASAT | < 1,5 | + 2 | - HLA DR3 ou DR4 | + 1 | |
| | 1,5-3 | 0 | | | |
| | > 3 | - 2 | | | |
| | | | • Traitement | réponse complète | + 2 |
| | | | | rechute à l'arrêt | + 1 |

Dg certain : > 15 ; probable : 10 à 15

Dg certain : > 17 ; probable : 12 à 17

Score International d'HAI (2008)

| 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 (*Hennes et al, Hepatology 2008*)

Globalement, score 2008 moins sensible mais plus spécifique, à valider prospectivement

Diagnostic des HAI chez l'Adulte

Recognizing autoimmune hepatitis: Scores help, but no more

Ansgar W. Lohse

(J Hepatol, 2011)

Les scores en pratique:

- ◆ **Pas d'application « mécanique »**
- ◆ **Ne se substituent pas aux critères habituels**
- ◆ **Aide aux cliniciens (dans situations atypiques)**
- ◆ **Souvent en défaut dans les f.aigües/fulminantes**

Formes « Non-Classiques » d'HAI

- **Age: possible après 60 ans**
- **Sexe:** ♂
- **Origines ethniques: toutes**
- **Insuffisance hépatique (sub)aigüe: $\approx 5\%$**
- **Auto-anticorps:**
 - Absents ($\approx 10\%$) ou « retardés »
 - Avec anti-mitochondries (sans overlap)
- **γ -globulines normales (10-15%, 30% dans F.aigues)**
NB. Bornes de la « normalité »: larges
- **Histologie atypique: prédominance centrolobulaire**

→ **Evoquer HAI devant toute hépatite d'étiologie indéterminée**

Objectifs et Principes du Traitement

■ Objectifs:

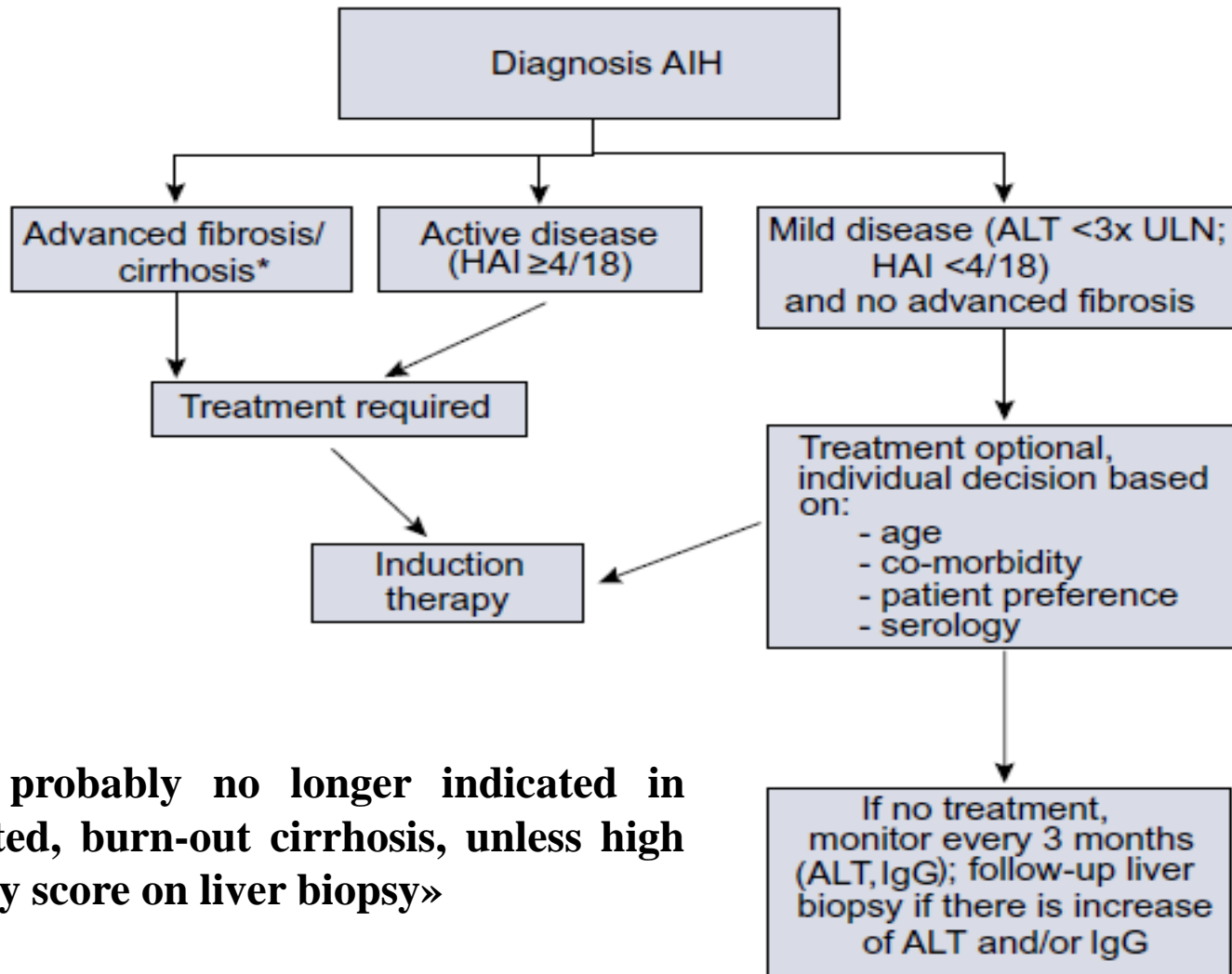
Rémission biologique et histologique complète:
(Transas et IgG N, inflammation histo nulle ou minime)

■ Principes:

- 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 corticoïdes à faibles doses)
- Le traitement doit être **individualisé** en fonction de:
 - Activité de l'HAI
 - Cirrhose
 - « terrain » (âge, comorbidités)

(EASL AIH Guidelines 2015)

Indications du Traitement: Larges



«Treatment probably no longer indicated in decompensated, burn-out cirrhosis, unless high inflammatory score on liver biopsy»

(EASL AIH Guidelines 2015)

Recommandations EASL 2015: Tt Initial

- 1ère ligne de traitement: Predniso(lo)ne et azathioprine
- Posologie initiale de predniso(lo)ne: **0.5 à 1 mg/kg/j**
- Azathioprine:
 - Début **2 semaines après** les corticoïdes
 - Posologie
 - initiale: 50mg/j
 - augmentation en fonction de la toxicité et de la réponse jusqu'à une dose d'entretien de **1-2 mg/kg/j**

Recommendations EASL 2015

| Week | Prednisolone (mg/day) | Azathioprine (mg/day) |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------|
| 1 | 60 (= 1 mg/kg body weight) | - |
| 2 | 50 | - |
| 3 | 40 | 50 |
| 4 | 30 | 50 |
| 5 | 25 | 100* |
| 6 | 20 | 100 |
| 7 + 8 | 15 | 100 |
| 8 + 9 | 12.5 | 100 |
| From week 10 | 10 | 100 |

Reduction of prednisolone to 7.5 mg/day if aminotransferases reach normal levels and after three-months to 5 mg/day, tapering out at three-four months intervals depending on patient's risk factors and response. *Azathioprine dose of 1–2 mg/kg

26. Treatment of AIH should be response guided and treatment regimens should be individualised (III)

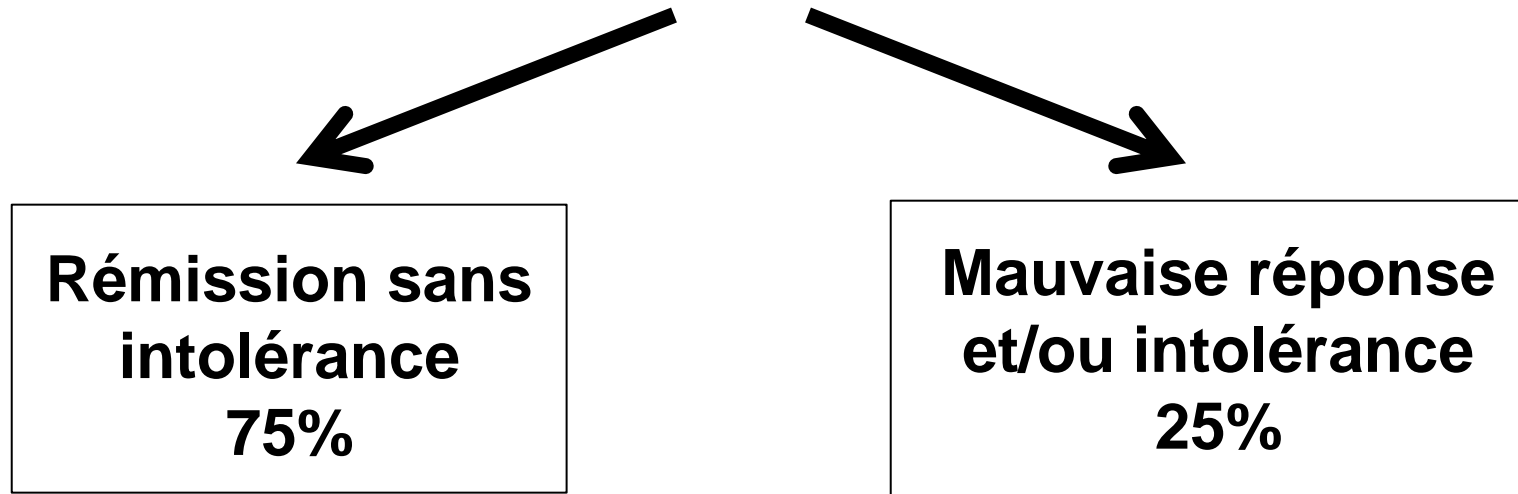
Place du Budesonide et du MMF

47. In patients without cirrhosis, budesonide plus azathioprine may be used as induction therapy and can be considered for patients with co-morbidities that might be exacerbated by predniso(lo)ne treatment (II-2)
Long-term data on budesonide safety and efficacy in AIH are lacking (I)
48. If adequately dosed therapy with azathioprine is insufficient to maintain remission in predniso(lo)ne responders with severe steroid side effects, a switch from predniso(lo)ne to budesonide may be considered (II-3)
49. In patients intolerant to azathioprine, mycophenolate is the second line drug of choice (II-2)
The relative efficacy and tolerability of MMF in other patients compared to azathioprine has not been established (II-2)
A trial of 6-MP or 6-TG in patients intolerant to azathioprine is an alternative option (III)

Effacité du Traitement

(Manns et al. Hepatology 2006)

Traitement standard d'induction



Epargne en stéroïdes

Faut il arrêter et quand ?

Risque de rechute ?

Tentative d'Arrêt: Recommandations EASL

- **Traitement immunosuppresseur maintenu au moins 3 ans et au moins 2 ans après normalisation des transas et des IgG**
- **Patients sans remission biologique: pas d'arrêt**
- **Patients en remission biologique depuis au moins 2 ans:**
 - **Biopsie hépatique** conseillée
 - **Activité histologique non strictement portale ? : pas d'arrêt**
- **Si arrêt: surveillance biologique à vie (/3mois 1er an puis /6 mois)**
- **Patients ayant reçu une immunosuppression adaptée mais avec rechute pendant la tentative d'arrêt ou la phase d'entretien: immunosuppresseurs en permanence.**

HAI sans Réponse Biologique Satisfaisante

- **Propositions AASLD:** *AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010*
 - ↑ Corticoïdes + Aza 150mg/j pendant au moins 1 mois
- **Autres possibilités:** *EASL Practice Guidelines, J Hepatol 2015*
 - F sévères: Methylprednisolone 100mg/j IV
 - **Ciclosporine ou Tacrolimus (5-10 ng/ml) +++**
 - Autres : Corticoïdes 2m/kg/j, methotrexate, rapamycine, abatacept (blocage 2^{ème} signal), infliximab (anti-TNF), rituximab (anti-CD20)... (après avis « centres experts »)
- **Objectif « minimal »:** transas < 3N (équilibre entre effets secondaires et réponse...) (*Czaja, World J Gastroenterol 2010*)

HAI: Encore Beaucoup de Questions !

Table 8. Research agenda.

Epidemiology and pathogenesis:

- How common is AIH among different populations?
- Is the incidence rising in different populations?
- What are risk factors and associated diseases?
- Triggers of disease manifestation
- Triggers of disease flares
- Factors associated with spontaneous disease improvement/remission
- What is the triggering autoantigen?
- What are the underlying immunoregulatory disturbances?

Diagnosis:

- Improvement and standardisation of autoantibody testing
- Definition of sensitivity and specificity of autoantibody profiles in different age groups, ethnic groups and both sexes
- Possible development of an all-in-one immunoassay
- Evaluation of the various individual histological criteria (rosetting, interface hepatitis etc.)
- Criteria (clinical, laboratory and histological) for acute and fulminant AIH
- Value of non-invasive testing for fibrosis and cirrhosis
- Criteria for the variant syndromes (PBC and AIH as well as PSC and AIH)

Treatment and monitoring:

- Definition of best induction protocol in different patient groups (according to age, co-morbidity, severity of inflammation, fibrosis staging, symptoms and side effects)
- Are short-term steroids feasible in induction therapy (<4 weeks)?
- Can remission be induced without steroids?
- Prognosis of mild disease without treatment - do all patients need therapy?
- Best protocol for acute and fulminant disease - steroid dose? i.v.? Is there a role for other immunosuppressants (e.g. infliximab) in fulminant disease? Should antibiotics be given prophylactically? Best timing for emergency transplantation?
- Comparison of alternative maintenance drug - is azathioprine still the best drug?
- What is the best second line drug in azathioprine intolerance?
- What is the best second line drug in patients with insufficient response?
- Role of 6-TGN blood levels in maintenance treatment

- % "non-responders", % slow responders, speed of response, what is non-response?
- Tapering schedule in budesonide-treated patients
- Management approach to patients with variant syndromes (PBC and AIH, PSC and AIH) - criteria for immunosuppression; drug dosage; response criteria
- Clinical and serological criteria for good and poor treatment response
- Non-invasive treatment monitoring
- Predictors of relapse and predictors of spontaneous remission after drug withdrawal
- Best protocol for (stepwise) drug withdrawal
- Need for follow-up biopsies
- Post-LTX management protocols
- Diagnosis and management of treatment side effects
- Improving psychosocial outcome
- Conception in AIH
- Management of pregnancy and post-delivery care
- HCC screening: Whom? How often? How?

Delivery of care:

- Patient compliance: prevention and treatment of non-compliance
- Quality control measures
- Cost-effectiveness of care delivery approaches
- Role of specialist care - is quality of life and life expectancy improved in specialist centres?
- Patient education
- Doctors education
- Management of transition (childhood - adolescence - adulthood)
- AIH in the elderly
- Care in serious co-morbidity

Patient perspective:

- What are the patients' aims in the management of AIH?
- Role of dietary advice
- Is alcohol allowed? Which amount?
- Is there a role for sports?
- Is there a role for stress?
- Is there a role for alternative medicine? Are herbal drugs harmful?
- How to communicate to family and friends about the disease?
- Role of and treatment of fatigue

(EASL AIH Guidelines 2015)