

Traitement de l'hépatite auto-immune (HAI)

C. Corpechot

Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires

Hôpital Saint-Antoine

Paris

Conflits d'intérêt

Aucun

Sont exclus de cet exposé:

- **Le traitement des HAI de l'enfant**
- **Le traitement des syndromes de chevauchement**
- **Le traitement des récurrences après transplantation et des HAI *de novo***

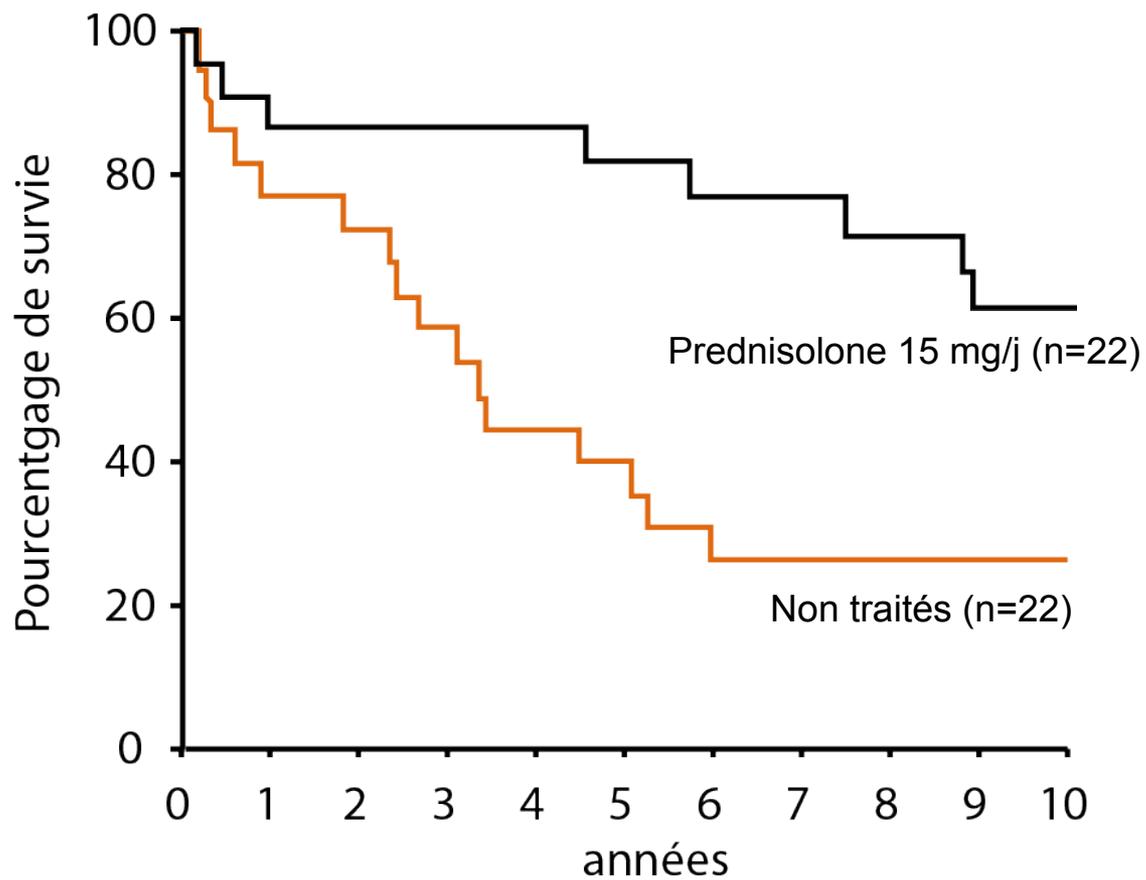
Références

- **Recommandations internationales:**
 - AASLD practice guidelines, *Hepatology* 2010
 - BSG guidelines, *Gut* 2011

- **Revue et synthèses:**
 - The modern management of AIH. Yeoman et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010
 - Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of AIH. Czaja & Manns. *Gastroenterology* 2010
 - Managing suboptimal treatment responses in AIH with conventional standard and nonstandard drugs. Selvarajah et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012

Rappel

Royal Free Hospital, London 1963 - 1977



Plan

- 1 Indications du traitement**
- 2 Traitement d'attaque**
- 3 Traitement d'entretien**
- 4 Non réponse, réponse partielle, intolérance**
- 5 Arrêt du traitement, rechutes**

Plan

- 1 Indications du traitement**
- 2 Traitement d'attaque
- 3 Traitement d'entretien
- 4 Non réponse, réponse partielle, intolérance
- 5 Arrêt du traitement, rechutes

Qui traiter ?

AASLD (2010)

- **AST \geq 10N**
- **AST \geq 5N et γ -glob \geq 2N**
- **Nécrose en ponts**
- Hépatite d'interface
- Symptômes
- **AST \geq 2N et γ -glob \geq 1N**

BSG (2011)

- **AST $>$ 5N**
- **γ -globulines $>$ 2N**
- **Nécrose en ponts**
- **Cirrhose (même inactive)**
- Symptômes
- **Sujets jeunes ($<$ 40 ans)**

AASLD guidelines. Hepatology, 2010; 51:2193-2213

BSG guidelines. Gut, 2011; 60:1611-29

Qui (éventuellement) ne pas traiter ?

AASLD (2010)

- **Transaminases et globulines normales ou subnormales et absence de symptômes**
- **Inflammation histologique minime (portale)**
- **Cirrhose inactive**

BSG (2011)

- **Inflammation minime (Ishak < 6) chez sujet âgé (> 60 ans) asymptomatique**

Faut-il traiter les hépatites sévères ?

Les « contre »

- Ichai et al. Liver Transplant 2007
- Sur 13 patients traités, 10 ont du être greffés, 3 ont fait un sepsis sévère dont 1 est décédé
- Mais biais de recrutement, patients très graves

Les « plutôt pour »

- Montano-Loza et al. Hepatology 2007
- Yeoman et al. Hepatology 2011
- Evaluation thérapeutique précoce (< J15)
- Facteurs de non réponse:
 - MELD > 12 (admission)
 - Δ MELD(Na) < 2 (J7)

Plan

- 1 Indications du traitement
- 2 Traitement d'attaque**
- 3 Traitement d'entretien
- 4 Non réponse, réponse partielle, intolérance
- 5 Arrêt du traitement, rechutes

Protocoles standards (1)

AASLD (2010)

	<u>Corticoïdes seuls</u>	<u>Traitement combiné (recommandé)</u>		
	Predniso(lo)ne (mg/j)	Predniso(lo)ne (mg/j)	Azathioprine USA (mg/j)	Azathioprine EU (mg/kg/j)
Semaine 1	60	30	50	1-2
Semaine 2	40	20	50	1-2
Semaine 3	30	15	50	1-2
Semaine 4	30	15	50	1-2
Entretien	≤ 20	≤ 10	50	1-2
Critères du choix	Diagnostic incertain Leuco-thrombopénie Déficit TPMT ATCD cancer Grossesse	Sujet âgé diabète HTA ostéoporose obésité		

NB: Diminution des corticoïdes indépendante des transaminases

Protocoles standards (2)

BSG (2011)

	<u>Prednisolone</u>		<u>Azathioprine</u>
	Option basse (recommandée)	Option haute	
Mois 1	30 mg/j	1 mg/kg/j	Introduction retardée
Mois 2	20 mg/j	↓10 mg/7-15 j	1 mg/kg/j
Mois 3	10 mg/j	↓10 mg/7-15 j	1 mg/kg/j
Entretien	≤ 10 mg/j	≤ 10 mg/j	1 mg/kg/j

NB: Diminution des corticoïdes dépendante des transaminases

Faut-il doser la TPMT avant traitement ?

- **Une activité basse de la TPMT (0,5% de la population générale) augmente le risque de toxicité hématologique de l'azathioprine**
- **Les données des études sont toutefois contradictoires (preuve non établie de l'intérêt préventif du dosage de la TPMT)**
- **Recommandé en cas de cytopénie pré-existante (hypersplénisme) ou apparue sous traitement.**

AASLD guidelines. Hepatology, 2010; 51:2193-2213

BSG guidelines. Gut, 2011; 60:1611-29

Objectifs à court terme

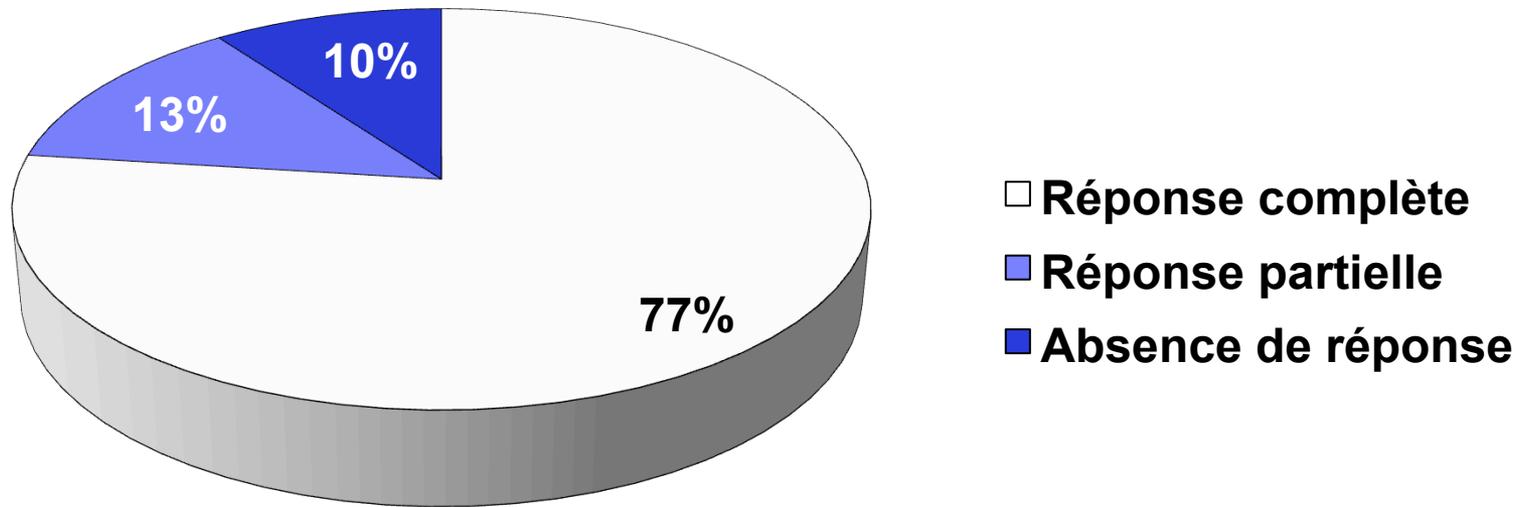
Rémission clinique

- Absence de symptômes
- Transaminases normales
- Bilirubine normale
- Gammaglobulines ou IgG normales

Baisse des corticoïdes

- Soit de façon non conditionnelle (AASLD)
- Soit (de préférence) dictée par la baisse des ALT (BSG):
 - Quand exactement ?
 - Baisse des ALT > 50% ?
 - Normalisation des ALT ?

Résultats à court terme



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

Le budésônide a-t'il sa place en 1^{ère} intention ?

Essai contrôlé randomisé contre prednisone (208 patients non cirrhotiques)

**Budésônide 3mg x 3/j, puis 3 mg x 2/j
si réponse complète**
+ Azathioprine 1-2 mg/kg/j

Groupe Budésônide (n=103)

Groupe Prednisone (n=105)

**Prednisone 40 ou 30 mg/j initial, puis
décroissance jusqu'à 10 mg/j**
+ Azathioprine 1-2 mg/kg/j

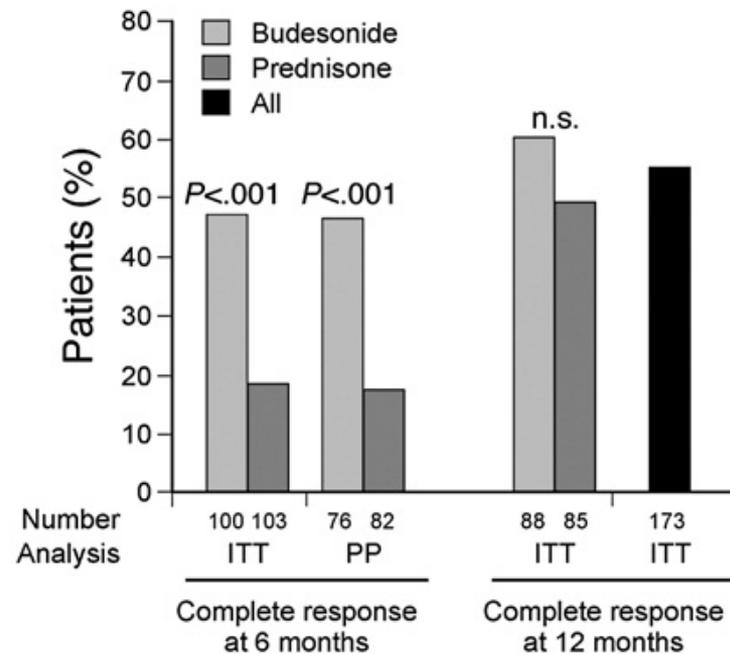
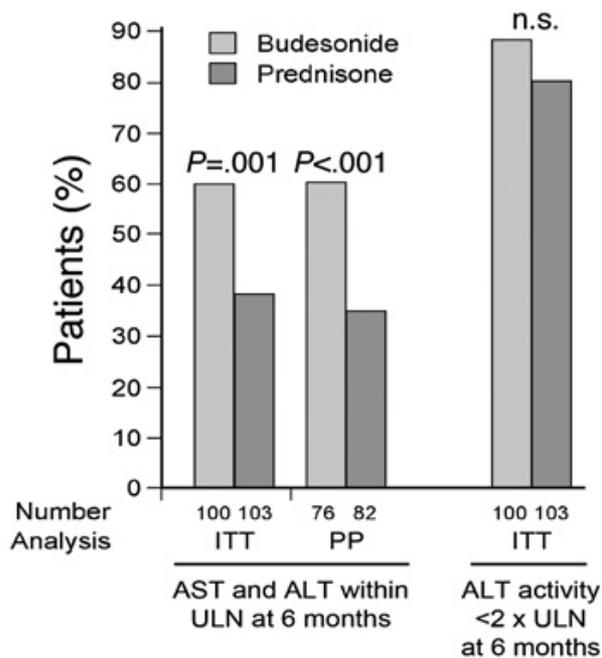
**Budésônide 3mg x 3/j, puis 3 mg x 2/j
si réponse complète**
+ Azathioprine 1-2 mg/kg/j

Phase non contrôlée (n=176)

6 mois

12 mois

Le budésonide augmente les taux de réponse



Finalement, quelle place pour le budésouide ?

BSG (2011)

no follow-up histology data were presented and the blinded phase of the trial lasted only 6 months. Thus, more long-term results are required for budesonide and, currently, the recommended initial treatment for most patients remains prednisolone plus azathioprine. However, budesonide 9 mg/day plus azathioprine may be considered in non-cirrhotic patients with severe (actual or anticipated) steroid-related side effects

BSG guidelines. Gut, 2011; 60:1611-29

Conseils raisonnables

- **En 1^{ère} intention si:**
 - **Hépatite peu sévère**
 - **Absence de cirrhose**
 - **Effets secondaires prévisibles des corticoïdes classiques**
- **En 2^{ème} intention si:**
 - **Intolérance et dépendance aux corticoïdes classiques chez le non cirrhotique**

Plan

- 1 Indications du traitement
- 2 Traitement d'attaque
- 3 Traitement d'entretien**
- 4 Non réponse, réponse partielle, intolérance
- 5 Arrêt du traitement, rechutes

En cas de traitement combiné standard

- **Réduction des corticoïdes sur 2 à 3 mois pour atteindre une posologie $\leq 7,5$ mg/j**
- **Puis remplacement par hydrocortisone 20 à 30 mg/j si traitement ≥ 2 mois**
- **Précéder l'arrêt des corticoïdes par un dosage à 60 minutes du cortisol stimulé (test synacthène)**
- **Augmentation concomitante de l'azathioprine (?)**

En cas de traitement par corticoïdes seuls

- **Viser une posologie d'entretien ≤ 10 mg/j si possible**
- **En cas d'intolérance à l'azathioprine, le MMF ou le MPA est une option privilégiée**

En cas de traitement combiné budésouide + AZA

- **Baisse du budésouide à 6 mg/j si normalisation des ALT (Manns, Gastroenterology 2010)**
- **Puis baisse de 3 mg / 3 mois si ALT normales jusqu'à arrêt (?)**
- **Précéder l'arrêt par un dosage du cortisol stimulé (?) (cortisolémie basse dans 20 à 40% des cas après 3 mois de budésouide à 9 mg/j)**

Dépendance aux corticoïdes classiques

- Ré-augmentation des ALT en dessous d'une posologie comprise entre 7,5 mg/j et 15 mg/j
- Effets cosmétiques dans 80% des cas après 2 ans
- Risque de complications sévères en cas de posologie > 10 mg/j
- Options possibles:
 - Augmenter l'azathioprine à 2 mg/kg/j
 - Remplacer la prednisone par le budésonide
 - Remplacer l'azathioprine par le MMF ou le MPA
 - Remplacer la prednisone par un CNI

Plan

- 1 Indications du traitement
- 2 Traitement d'attaque
- 3 Traitement d'entretien
- 4 **Non réponse, réponse partielle, intolérance**
- 5 Arrêt du traitement, rechutes

Non réponse, réponse partielle

- **Non réponse : 5-10 %, risque élevé d'insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë**
- **Réponse partielle : 15%, risque élevé d'évolution cirrhogène**
- **Facteurs associés à la non réponse:**
 - **Age < 40 ans**
 - **Forme aiguë ictérique (MELD > 12)**
 - **Non amélioration biologique à J15**
 - **Nécrose multilobulaire**
 - **Anticorps anti-SLA ou anti-LKM1**
 - **HLA DR3**

Prérequis avant toute discussion

- **Vérifier la compliance**
- **Doser les 6-thioguanines (?)**
- **Vérifier l'absence de réactivation virale (VHB, CMV, HHV6)**
- **Reconsidérer le diagnostic notamment pour les formes séronégatives (importance de l'histologie)**

Stratégie admise en cas de bonne compliance

- 1. Commencer par augmenter la posologie des corticoïdes (1 mg/kg/j) et de l'azathioprine (2,5 mg/kg/j)**
- 2. En cas d'échec, essayer un traitement de 2^{ème} intention parmi les 2 schémas suivants:**
 - **MMF + corticoïdes ⁽¹⁾**
 - **Cyclosporine ou Tacrolimus ± corticoïdes ^(1,2)**
- 3. Discuter la transplantation hépatique dans les formes réfractaires avec ictère persistant**

¹ AASLD guidelines. *Hepatology*, 2010; 51:2193-2213

² BSG guidelines. *Gut*, 2011; 60:1611-29

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.

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.

Autres options (efficacité anecdotique)

- **Sirolimus (Am J Transplant 2005)**
- **Methotrexate (J Hepatol 1998)**
- **Ciclophosphamide (Z Gastroenterol 1997)**
- **Rituximab (Hepatology 2008, abstract)**
- **Infliximab (Am J Gastroenterol 2009)**

Intolérance médicamenteuse

Aux corticoïdes

- Nécessite l'arrêt dans 10-15% des cas
- Le budésonide est l'option de choix
- Augmenter l'azathioprine ou introduire le MMF augmente les chances de sevrage
- Les CNI sont une option ultime

A l'azathioprine

- Nécessite l'arrêt dans 5% des cas
- Le MMF ou le MPA est l'option de choix
- Sinon augmenter les doses de corticoïdes

Plan

- 1 Indications du traitement
- 2 Traitement d'attaque
- 3 Traitement d'entretien
- 4 Non réponse, réponse partielle, intolérance
- 5 **Arrêt du traitement, rechutes**

Arrêt du traitement

- **Doit être envisagé en cas de rémission prolongée**
- **Ses chances sont faibles: 80% des patients rechutent dans les 18 mois**
- **Facteurs associés à la rechute :**
 - **Absence de rémission biologique**
 - **Absence de rémission histologique**
 - **Durée de rémission biologique trop courte**
 - **Anticorps anti-LKM1 ou anti-SLA**
 - **Absence de facteur précipitant (médicament)**

Conditions requises

- **Rémission biologique ≥ 2 ans, si possible ≥ 4 ans, sans cortico-dépendance**
- **Absence de cirrhose**
- **Absence de rechute préalable (ou au maximum une seule)**
- **Absence d'inflammation histologique résiduelle**
- **Absence de progression de la fibrose sur la PBH**
- **Arrêt de l'azathioprine par paliers de 25 mg**
- **Surveillance mensuelle des ALT au début**

Rechutes

- **Définies par une ré-ascension des ALT > 3N**
- **Preuve histologique non nécessaire après avoir éliminé une hépatite virale ou médicamenteuse**
- **Facteur de risque établi de cirrhose, de décès ou de TH**
- **Les modalités de traitement sont les mêmes que celles des HAI naïves**
- **Le traitement doit être définitif après 1 ou 2 rechutes**

En résumé, on retiendra (1)

- **Le traitement d'attaque de l'HAI repose sur la corticothérapie standard associée si possible à l'azathioprine**
- **L'association de budésonide et d'azathioprine est une option efficace en cas de forme peu sévère non cirrhotique ou d'intolérance aux corticoïdes classiques**
- **L'azathioprine est la base du traitement de fond de l'HAI**
- **Le MMF est une option de rechange dont l'efficacité semble au moins similaire**

En résumé, on retiendra (2)

- **Une réponse complète est obtenue dans 60 à 80% des cas dans un délai de 6 à 12 mois**
- **Les non réponses ou réponses partielles au traitement standard optimisé peuvent bénéficier des CNI en l'absence d'indication à la TH**
- **L'arrêt du traitement ne doit être envisagé qu'en cas de rémission biologique prolongée (≥ 2 ans) en l'absence de cirrhose et d'inflammation histologique résiduelle**
- **Après échec d'une ou de deux tentatives d'arrêt, le traitement doit être définitif**