

HÉPATITE AUTO-IMMUNE : UNE MISE À JOUR

Julian Hercun, MD

Congrès annuel AGEQ 2025



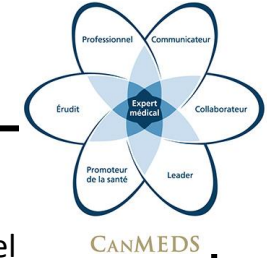
Objectifs

- Reconnaître les faits saillants des nouvelles lignes directrices européennes
- Réviser les traitements disponibles et évaluer la réponse au traitement
- Identifier les patients à référer rapidement en centre de greffe

Conflits d'intérêts potentiels

Nature des relations	Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif
Les paiements directs incluant les honoraires	Intercept/Advanz, Abbvie, Gilead, Lupin
La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers	Advanz, GSK, Ipsen, Gilead, Paladin
Le financement de subventions ou d'essais cliniques	Gilead
Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil	
Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative	

Compétences CanMEDS



★	Expert médical (En tant qu'experts médicaux, les médecins assument tous les rôles CanMEDS et s'appuient sur leur savoir médical, leurs compétences cliniques et leurs attitudes professionnelles pour dispenser des soins de grande qualité et sécuritaires centrés sur les besoins du patient. Pivot du référentiel CanMEDS, le rôle d'expert médical définit le champ de pratique clinique des médecins .)
	Communicateur (En tant que communicateurs, les médecins développent des relations professionnelles avec le patient et ses proches ce qui permet l'échange d'informations essentielles à la prestation de soins de qualité.)
	Collaborateur (En tant que collaborateurs, les médecins travaillent efficacement avec d'autres professionnels de la santé pour prodiguer des soins sécuritaires et de grande qualité centrés sur les besoins du patient.)
	Leader (En tant que leaders, les médecins veillent à assurer l'excellence des soins, à titre de cliniciens, d'administrateurs, d'érudits ou d'enseignants et contribuent ainsi, avec d'autres intervenants, à l'évolution d'un système de santé de grande qualité.)
	Promoteur de santé (En tant que promoteurs de la santé, les médecins mettent à profit leur expertise et leur influence en oeuvrant avec des collectivités ou des populations de patients en vue d'améliorer la santé. Ils collaborent avec ceux qu'ils servent afin d'établir et de comprendre leurs besoins, d'être si nécessaire leur porte-parole, et de soutenir l'allocation des ressources permettant de procéder à un changement.)
★	Érudit (En tant qu'érudits, les médecins font preuve d'un engagement constant envers l'excellence dans la pratique médicale par un processus de formation continue, en enseignant à des tiers, en évaluant les données probantes et en contribuant à l'avancement de la science.)
★	Professionnel (En tant que professionnels, les médecins ont le devoir de promouvoir et de protéger la santé et le bien-être d'autrui, tant sur le plan individuel que collectif. Ils doivent exercer leur profession selon les normes médicales actuelles, en respectant les codes de conduite quant aux comportements qui sont exigés d'eux, tout en étant responsables envers la profession et la société. De plus, les médecins contribuent à l'autoréglementation de la profession et voient au maintien de leur santé.)

Pourquoi parler d'HAI en 2025?

- Lignes directrices de pratique 2025 Dalekos et al.



- Parce qu'on utilise encore des corticos long terme en HAI...

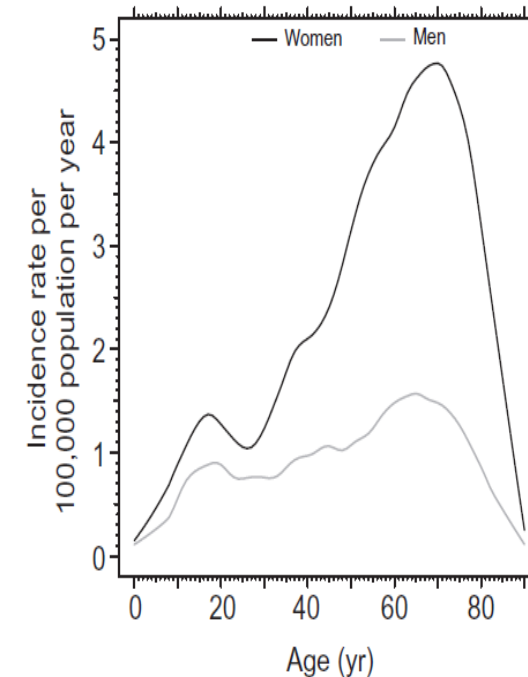
Critères diagnostiques

- En présence ↑ ALT
 - ↑ IgG
 - N chez ≈ 10%
 - Auto-anticorps +
 - **Histopathologie compatible/typique**
 - Réponse favorable à l'immunosuppression

Feature	Cut-off	Points
ANA or SMA +	≥1:40	1
ANA		
or SMA +	≥1:80	2*
or LKM	≥1:40	
or SLA/LP	Positive	
IgG	>upper limit of normal	1
	>1.10 times upper limit of normal	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥6: probably AIH
		≥7: definite AIH

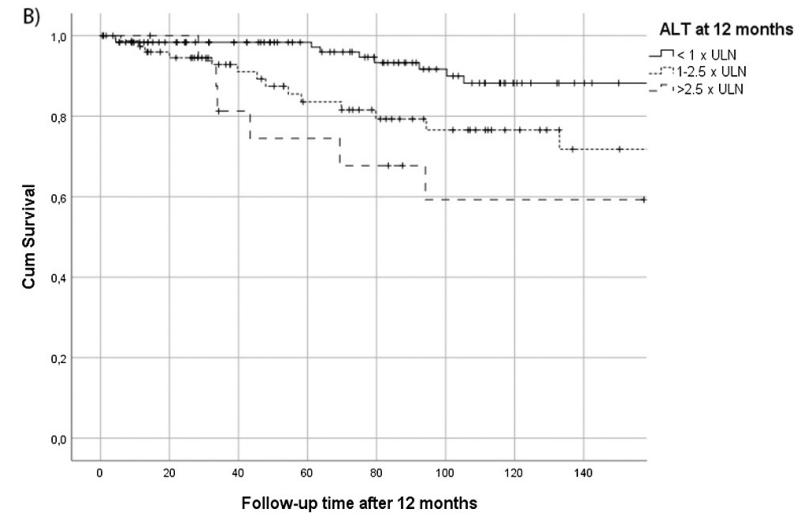
Présentation clinique

- Découverte fortuite: 5-25%
- Hépatite chronique $\approx$ 50%
- Hépatite aigue: 10-25%
- Cirrhose au dx: 1/3
- Exacerbation aigue d'une atteinte chronique
- Hépatite aigue sévère
 - Fulminante possible



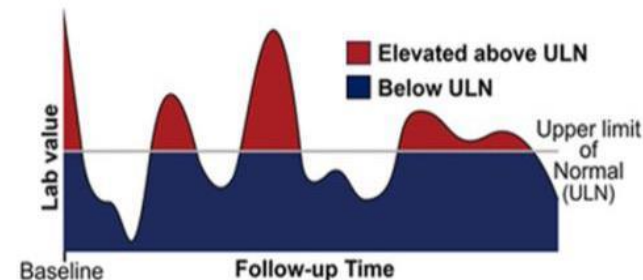
Réponse biochimique

- Bilan normal = impact favorable sur mortalité et greffe
- À 6-12 mois:
 - ✓ Viser ALT et AST normaux
 - ✓ Viser IgG N ?

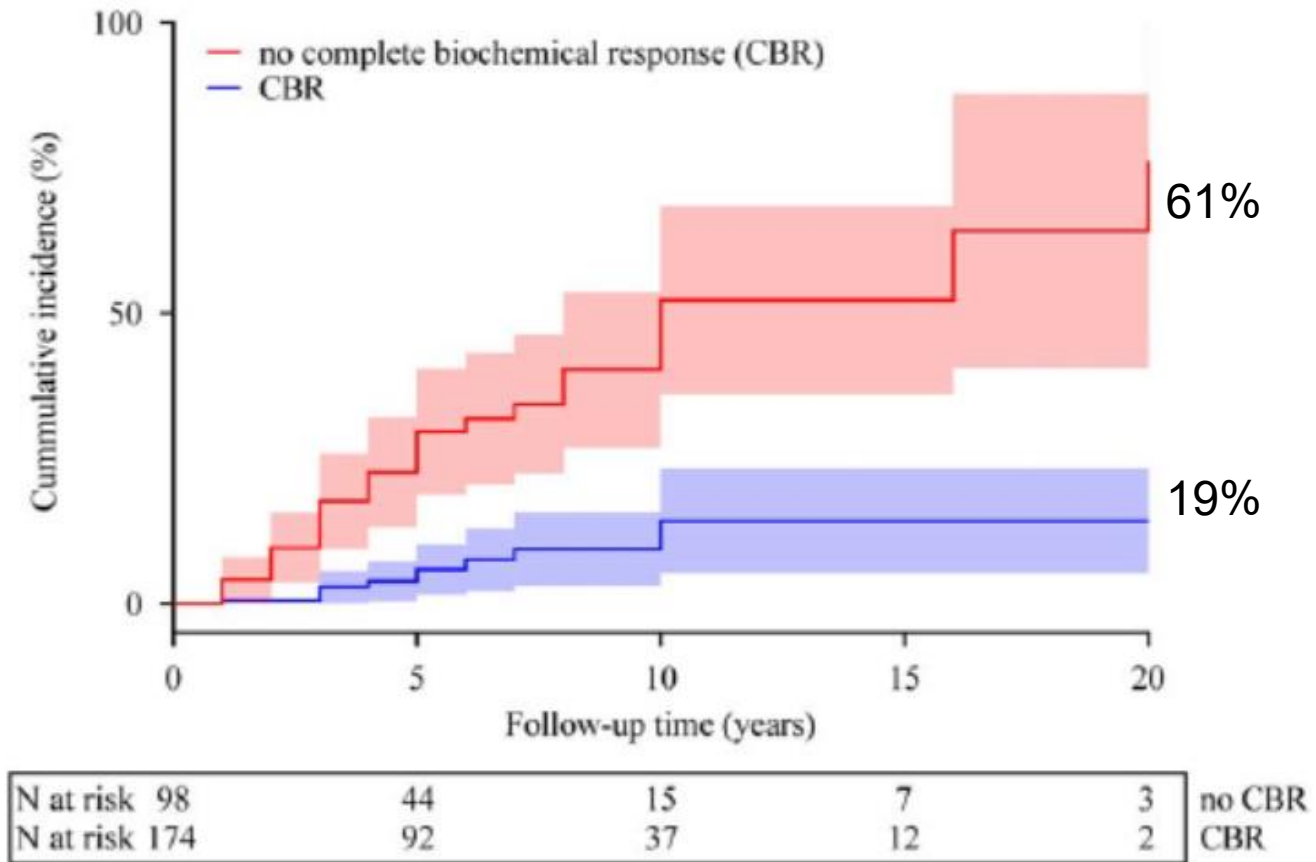


Risk factors for reduced survival:

- Persistent elevations in ALT and AST
- Elevated ALT at 6 months

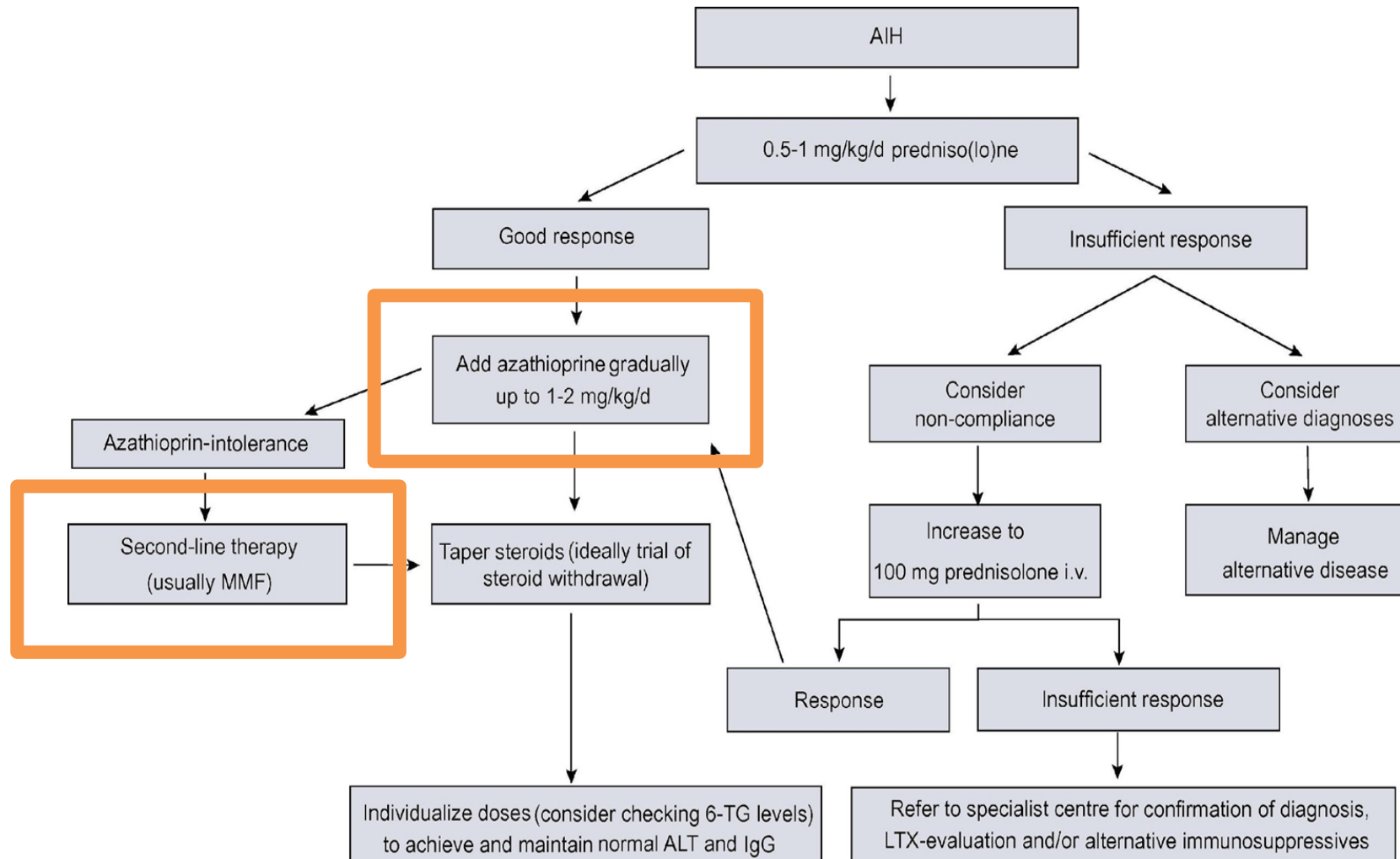


Progression vers la cirrhose

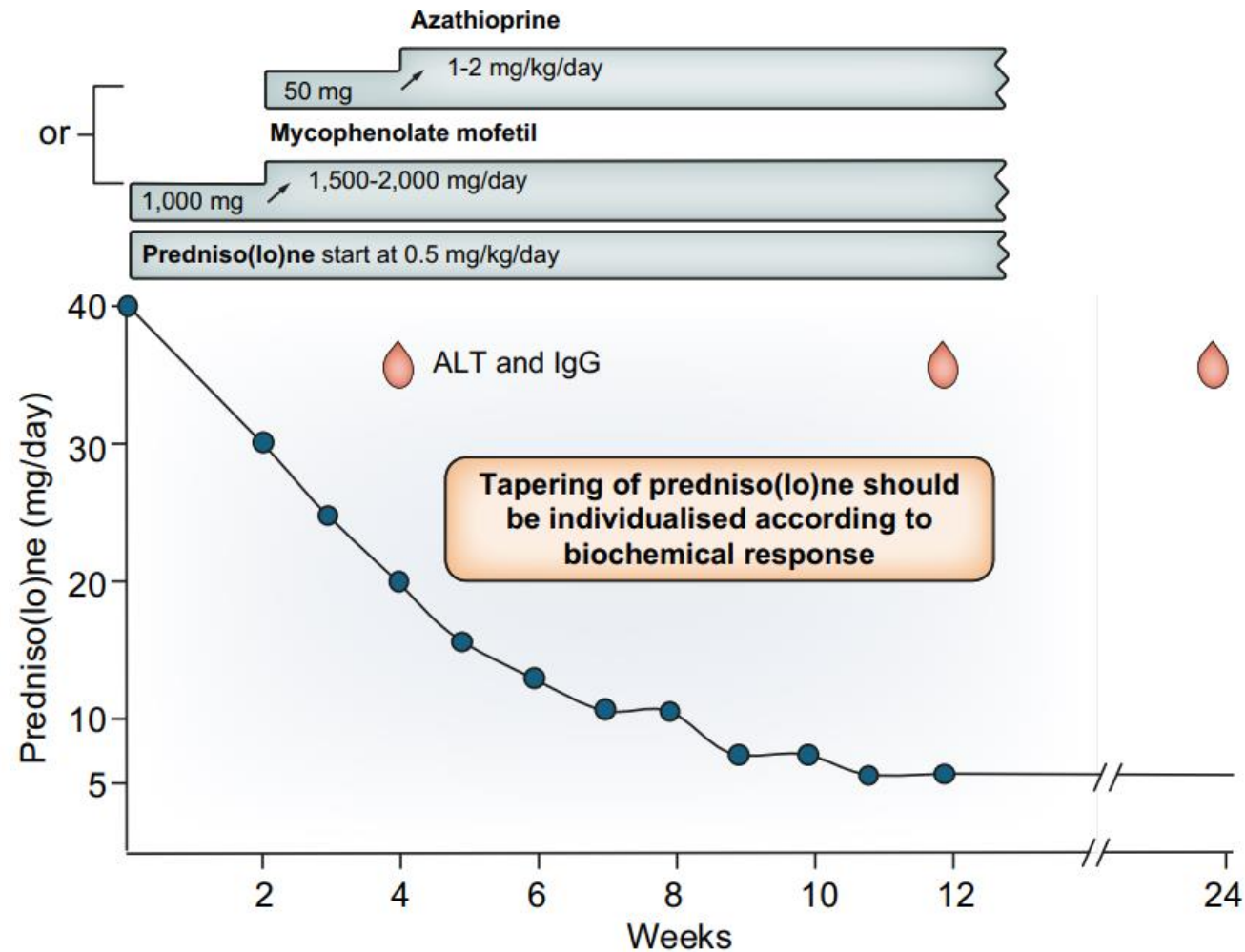


APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Approche thérapeutique

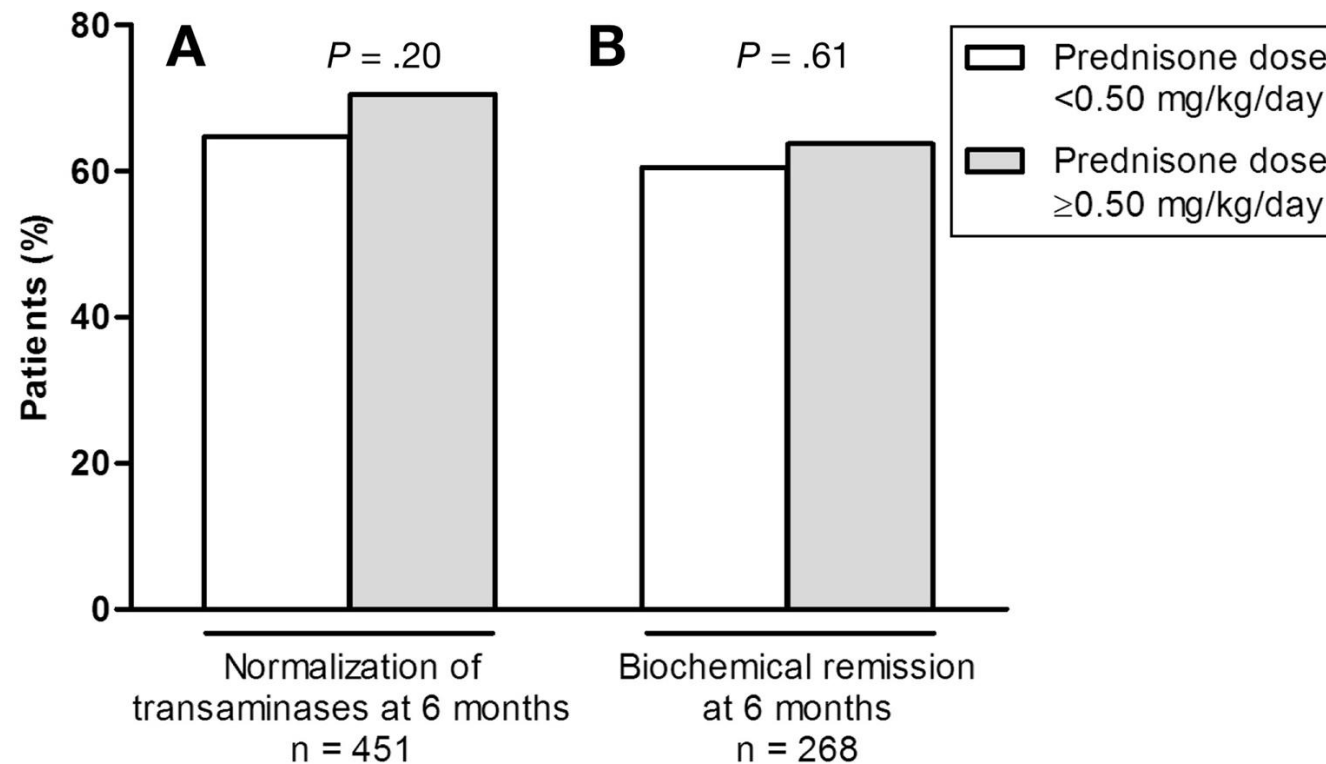


Approche thérapeutique



Dose de prednisone

- AASLD: 20-40 mg die vs. EASL: 0.5 mg/kg die



Azathioprine

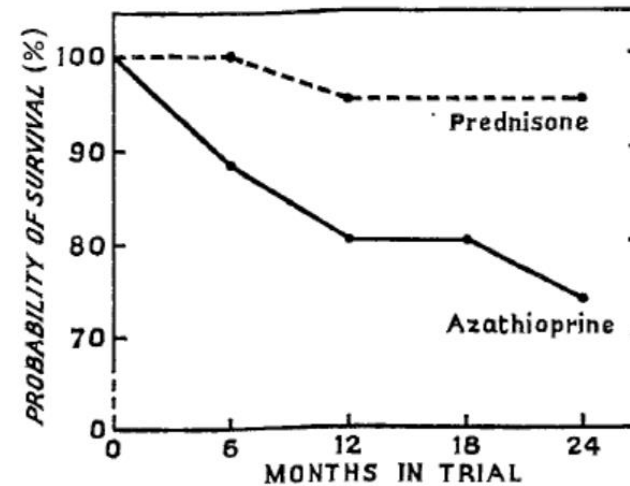
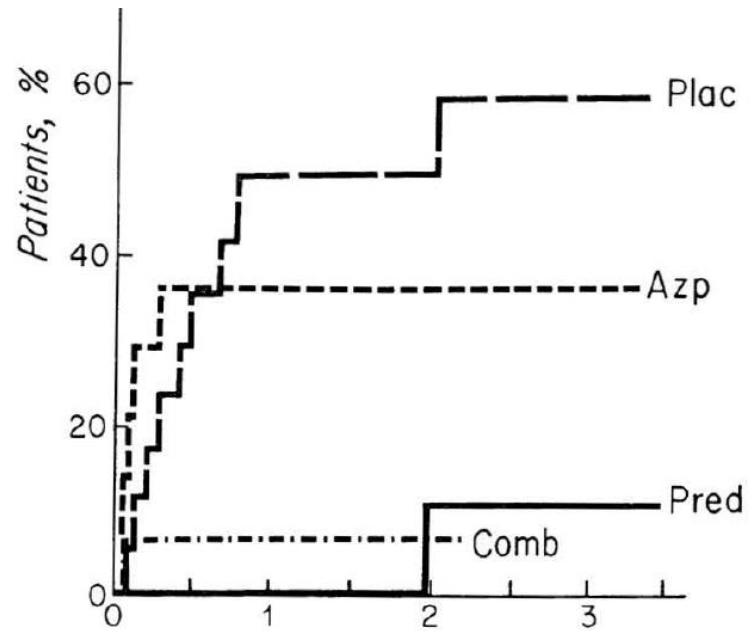
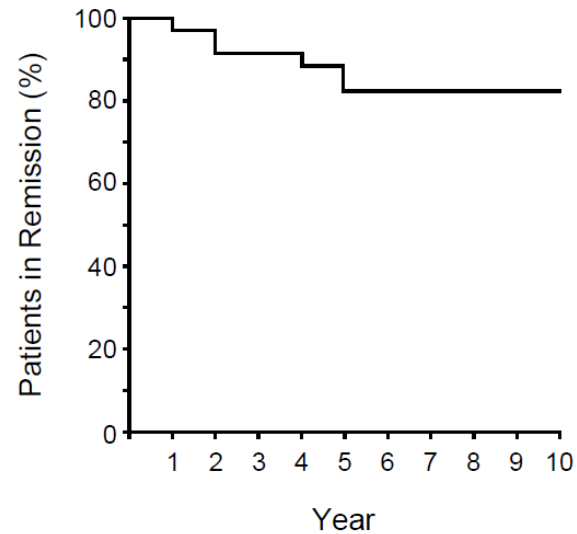


Fig. 1—The calculated probability of survival in the two groups over the 2 years of treatment.

Combo AZA/Corticos

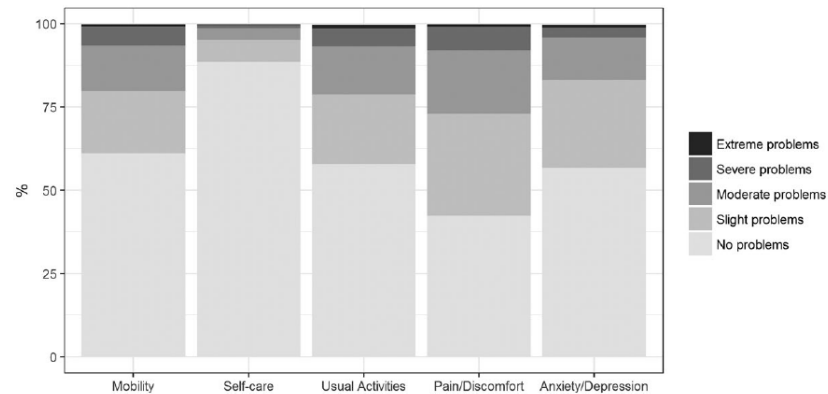


No. OF PATIENTS

Total eligible for analysis	70	66	59	49	42	38	36	34	31	30
Cumulative total with relapses	2	5	5	6	7	7	7	7	7	7
Cumulative total excluded	2	6	13	23	30	34	36	38	41	42

- Cohorte avec rémission biochimique pendant 1 an
- ↑ AZA 2 mg/kg
83% remission
- Suivi médian 67 mois

Toutefois...



Outcomes

Discontinued AZA < 52 wk, n (%)	24 (16.4%)	23 (15.8%)	.87
Normal transaminases at week 24, n (%)	76 (52.1%)	84 (57.5%)	.35
Normal transaminases at week 52, n (%) ^a	78 (67.2%)	83 (64.3%)	.63

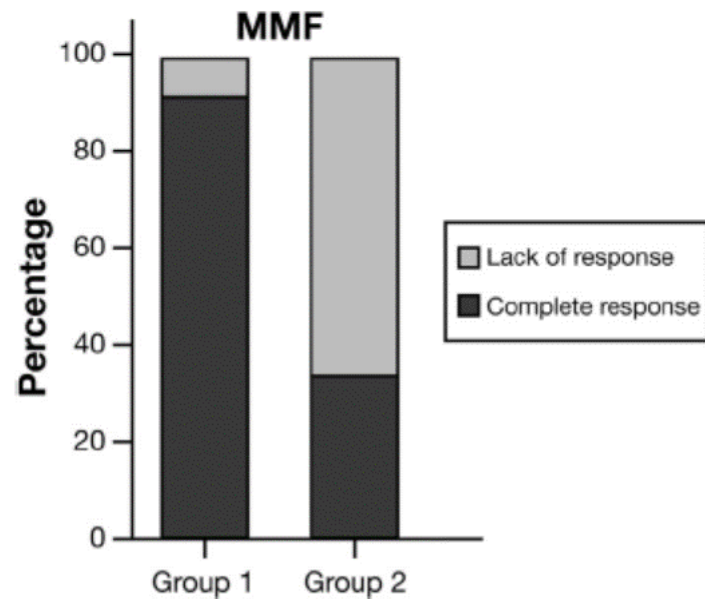
- ↓ Qualité de vie avec corticos

- Peu importe dose ou réponse biochimique

- Taux élevés arrêt AZA

- Peu importe si introduction précoce ou différée

Autres options? MMF?



- Groupe 1: Effets 2aires
- Groupe 2: Non-réponse

Table 2. Reasons Patients Discontinued Prednisone (P) ± AZA and the MMF Regimen Started

Patient	Initial treatment	Reason for switch	MMF therapy
1	P + AZA	Nausea/vomiting	P + MMF
2	P + AZA	Nausea/vomiting	P + MMF
3	P + AZA	Nausea/vomiting	P + MMF
4	P + AZA	Nausea/vomiting	P + MMF
5	P + AZA	Failure to normalize LFTs	P + MMF
6	P + AZA	Failure to normalize LFTs	P + MMF + FK
7	P + AZA	Intolerance	P + MMF
8	P + AZA	Pancreatitis	P + MMF
9	P + AZA	Deep venous thrombosis	P + MMF
10	P + AZA	Hair loss	P + MMF
11	P + AZA	Rash	P + MMF
12	AZA	Failure to normalize LFTs	MMF

MMF relativement bien toléré

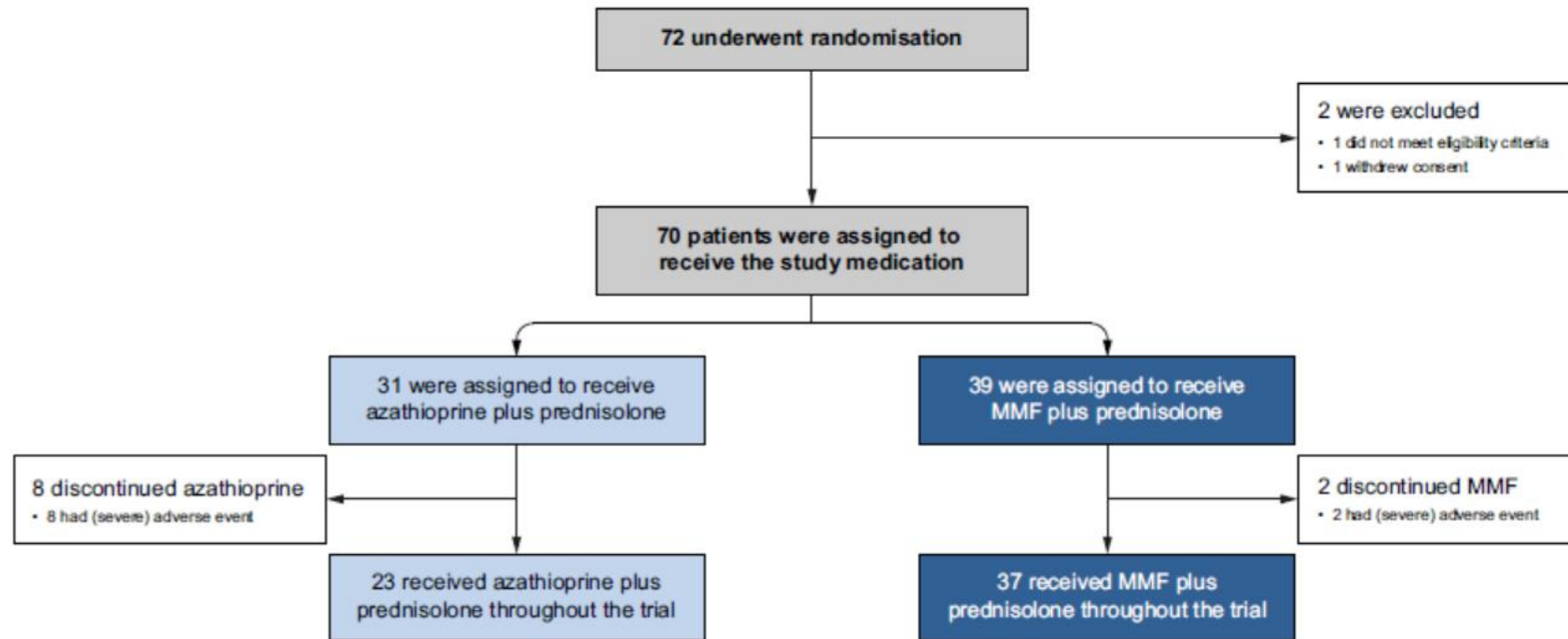
MMF vs AZA

- 88% réponse à 1 an avec 3.4% arrêt MMF
- 78% en rémission sous MMF seul

	MMF (n=183)	AZA (n=64)
Réponse complète à 12 mois	86%	71%
Non-réponse	7%	19%
Changement tx	11%	43%

Étude CAMARO

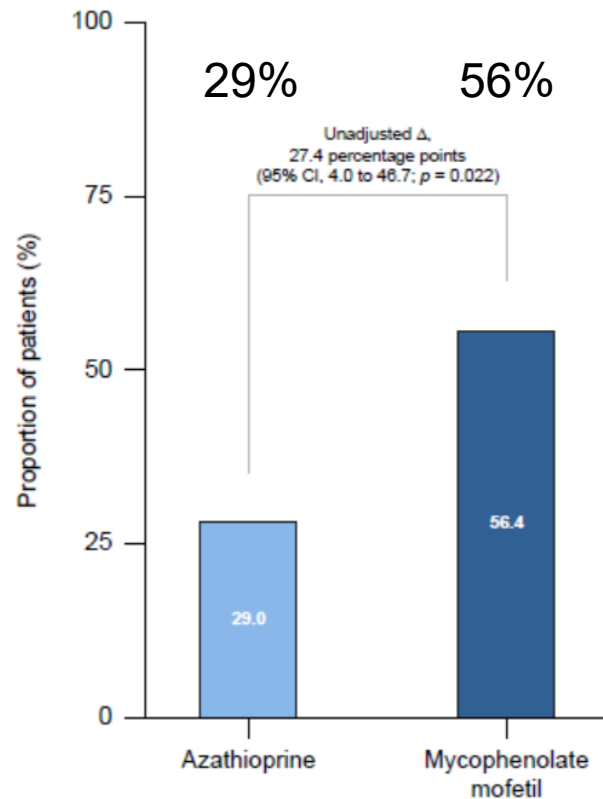
- Issue = rémission biochimique à 6 mois (ALT et IgG)



Pred 40 ou 80 die
MMF 500 bid x 2 sem puis 1000 bid
AZA 50 mg die x 2 sem puis 100 die

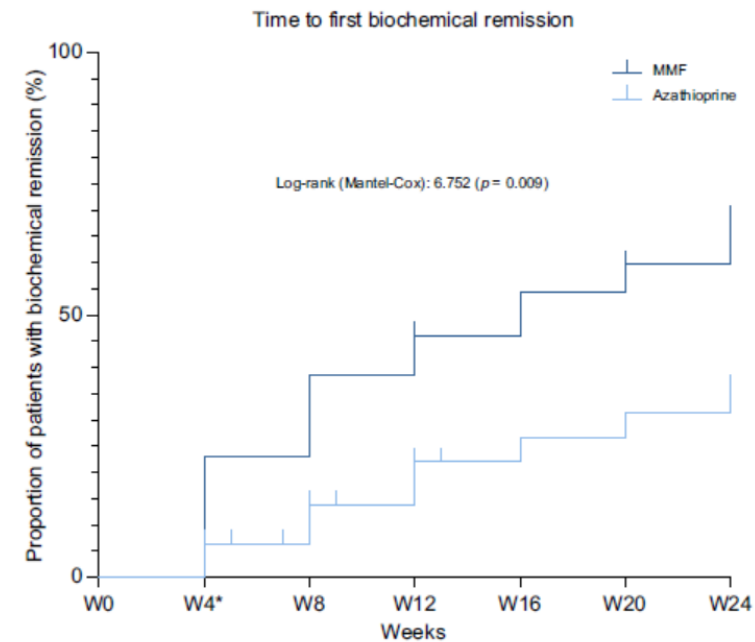
AZA vs MMF

ITT 24 semaines



Per protocole: 39% AZA vs 59% MMF $p = 0.126$

Rémission biochimique

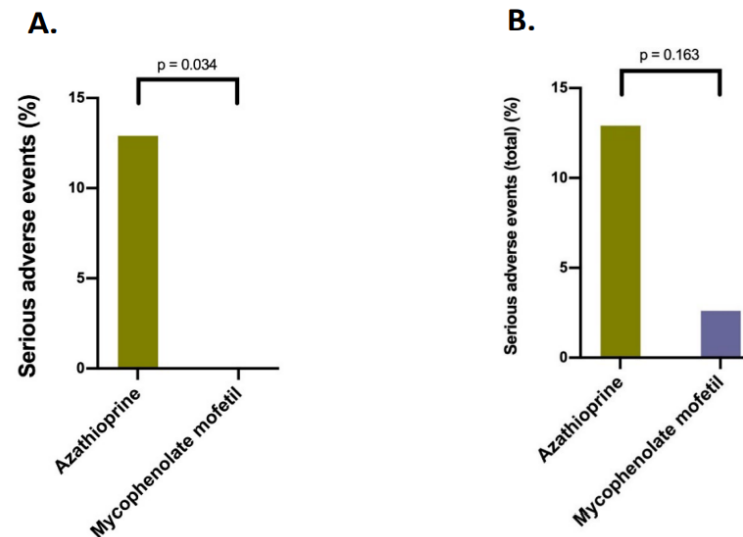


Snijders, J Hepatol 2024

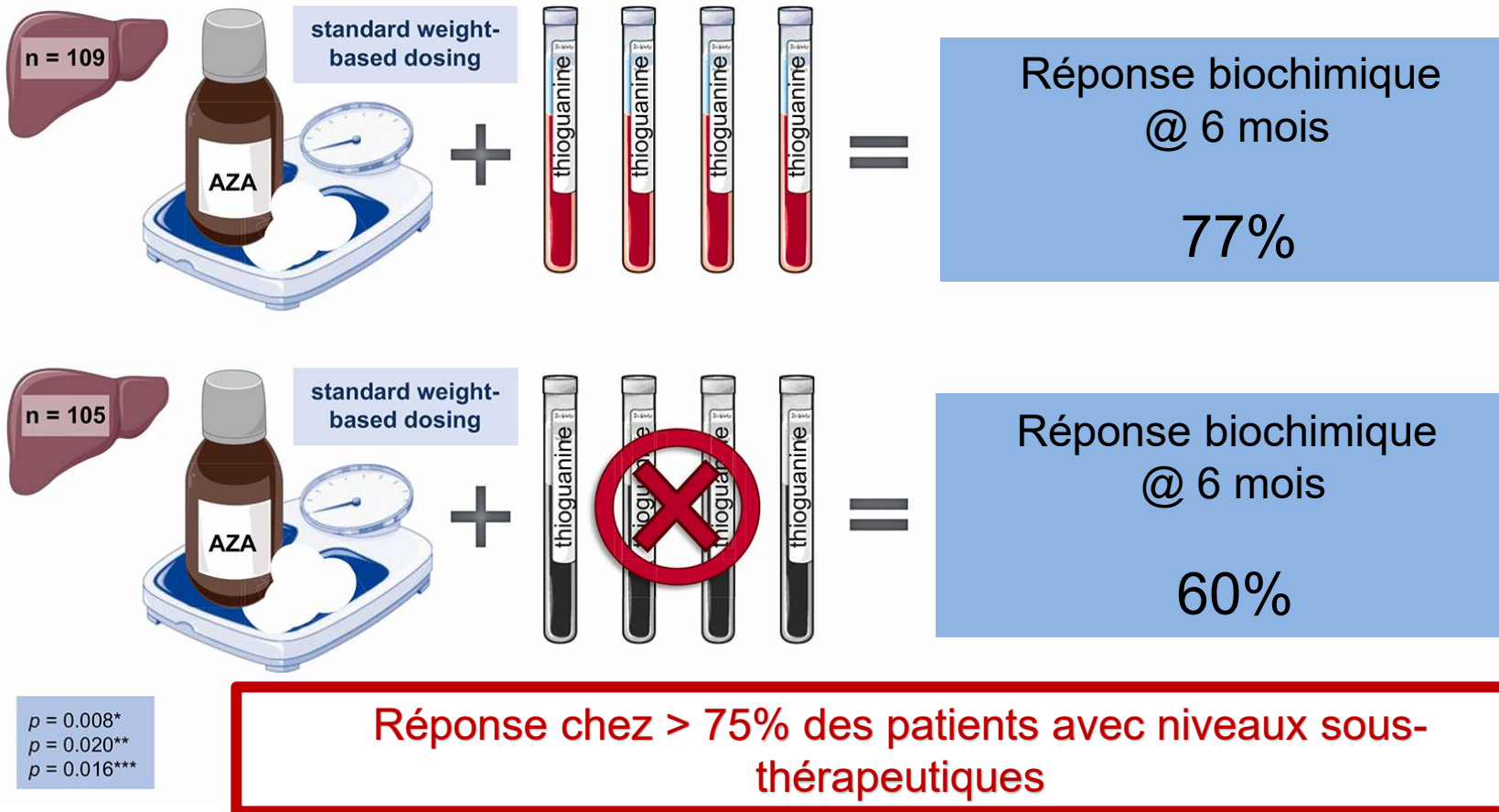
AZA vs MMF

- Effets secondaires menant à arrêt Rx
 - MMF 5% et AZA 25% ($p=0.018$)**
- Pas de TPMT ni dosage métabolites

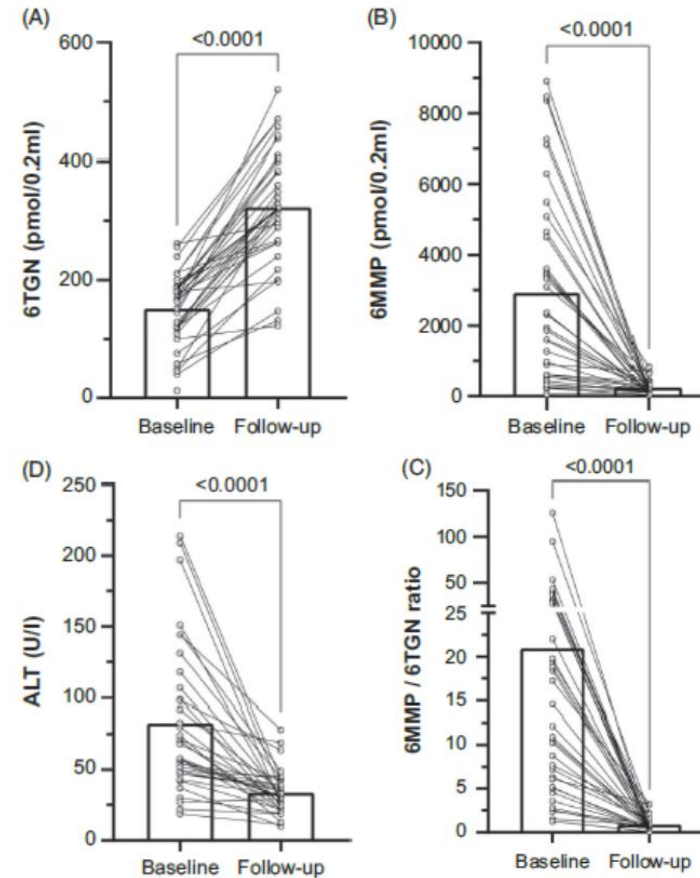
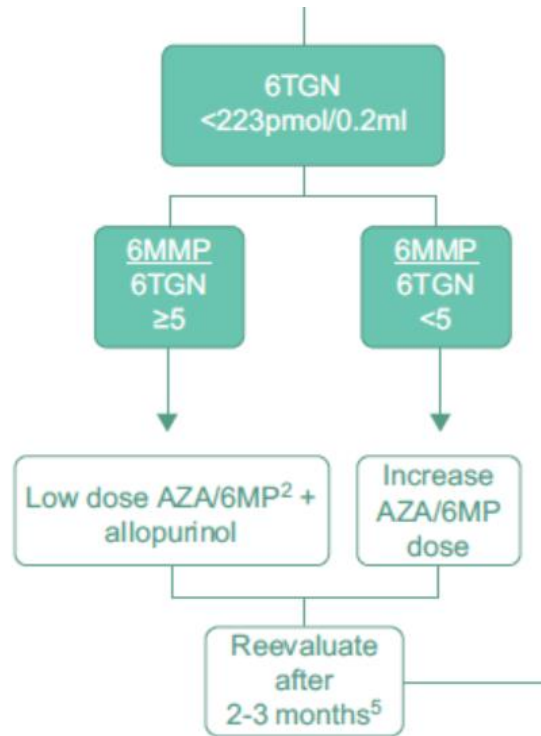
Fig. S4: (A) Serious adverse events after commencing add-on treatment (i.e., T4; MMF or azathioprine) (B) Number of Serious Adverse Events during the whole study period, starting at T0 (i.e. start prednisolone) in the azathioprine group and MMF group.



Métabolites AZA



Ajout Allopurinol



Pour obtenir réponse biochimique = risque toxicité

QUEL AGENT CHOISIR?

Risque de cancer

Chez greffés organes solides

- Mycophénolate ↓ **risque de cancer** (peau, lymphoprolifératif or organes solides) vs AZA
 - RR 0.66
- Switch au MMF = ↓ **risque cancer peau** vs AZA
 - HR 0.24

Le MMF n'est pas parfait

- Intolérance élevée dans certaines cohortes (34%)
 - Tolérance digestive
 - Cytopénies
- Pas de signal entre AZA et MMF et qualité de vie
- **MMF est tératogène**

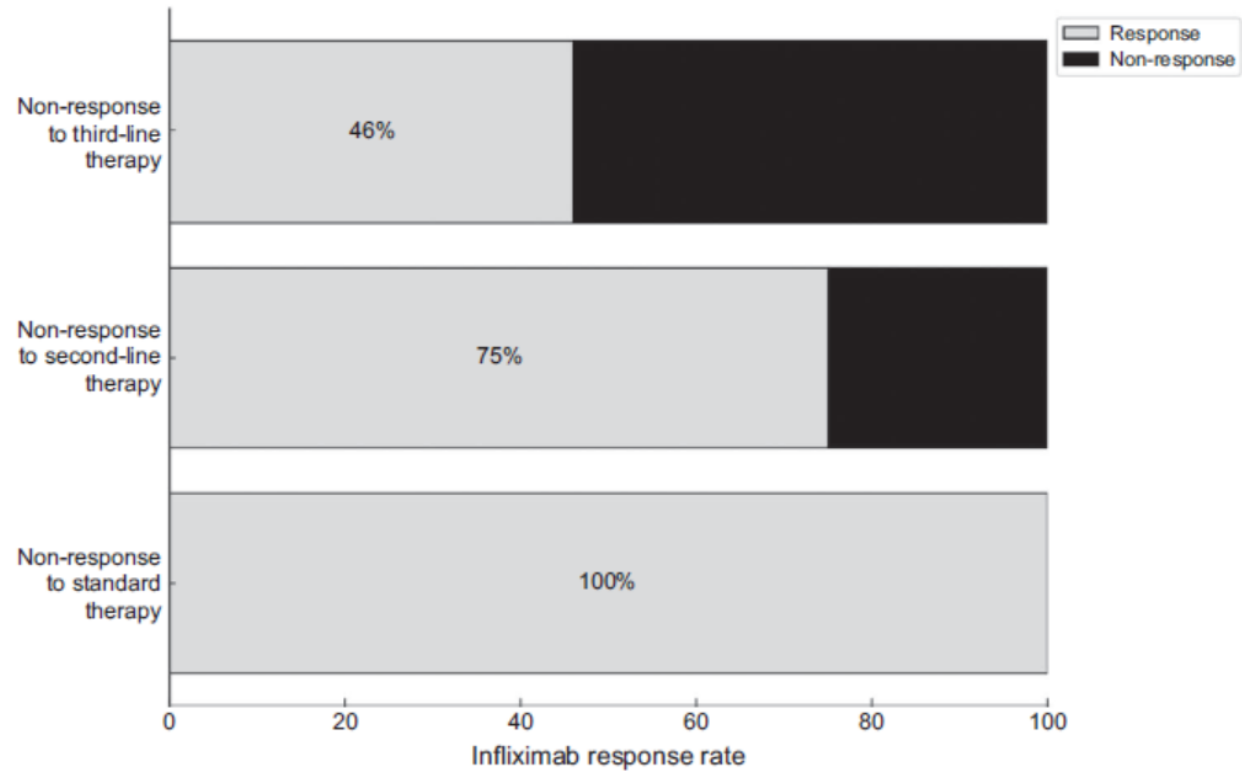
Et le coût?

- Options génériques (RAMQ)
 - AZA 50 = 52 cents / MMF 500 = 74 cents
 - AZA 1 mg/kg = 1.02\$ par jour
 - MMF 1 g bid = 1.48\$ par jour

Traitement de 3^e ligne

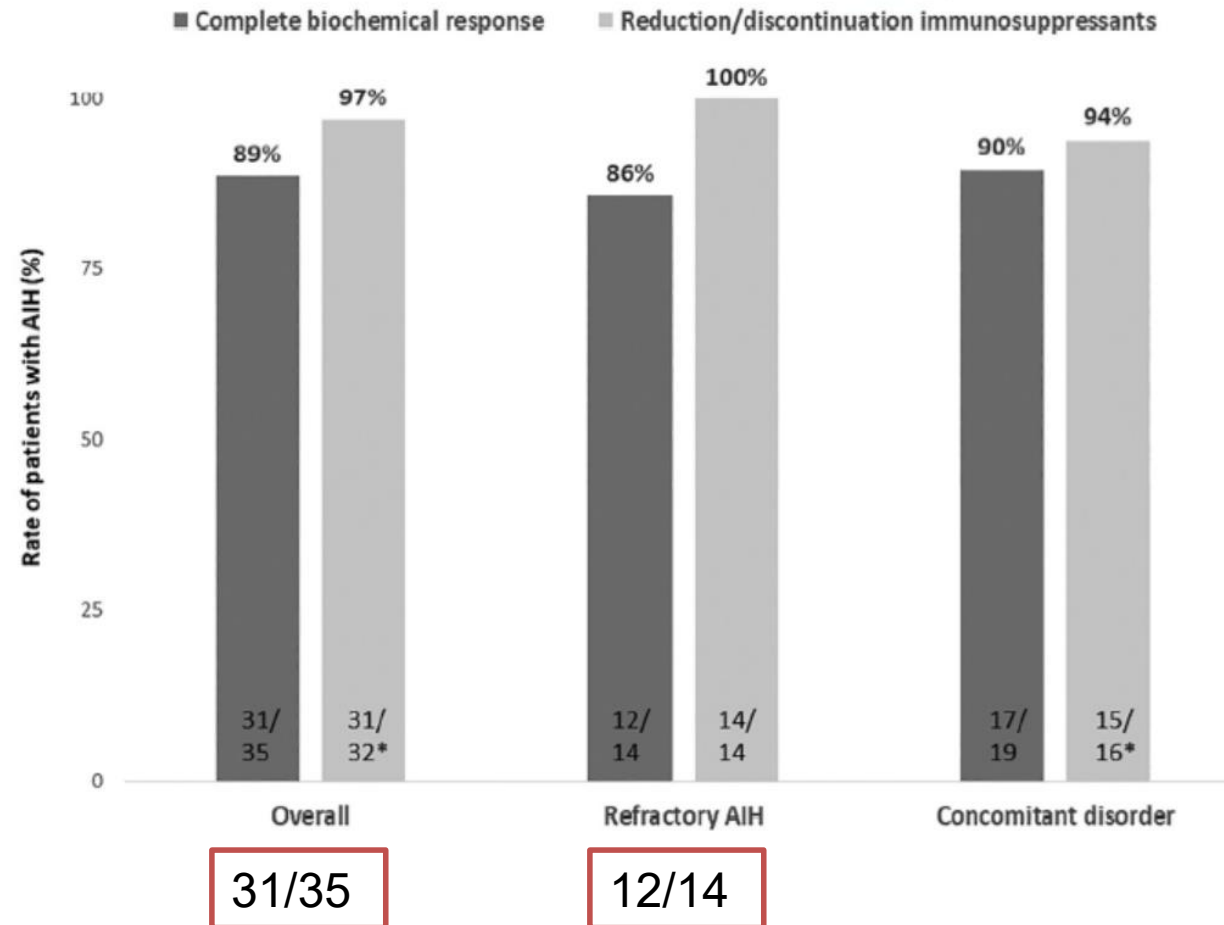
- Intolérance ou réponse insuffisante
 - AZA 22-68%
 - MMF 3-28%
- Options:
 - Tacrolimus
 - Anti-TNF
 - Anti-CD20
 - Anti-BAFF

Infliximab



26 patients

Rituximab



Anti-BAFF

- Étude BELief
 - Belimumab
- Ianalumab
 - Phase II
- Autres options anti-cellules B à venir



PRÉSENTATION CLINIQUE EN HAI AIGUE

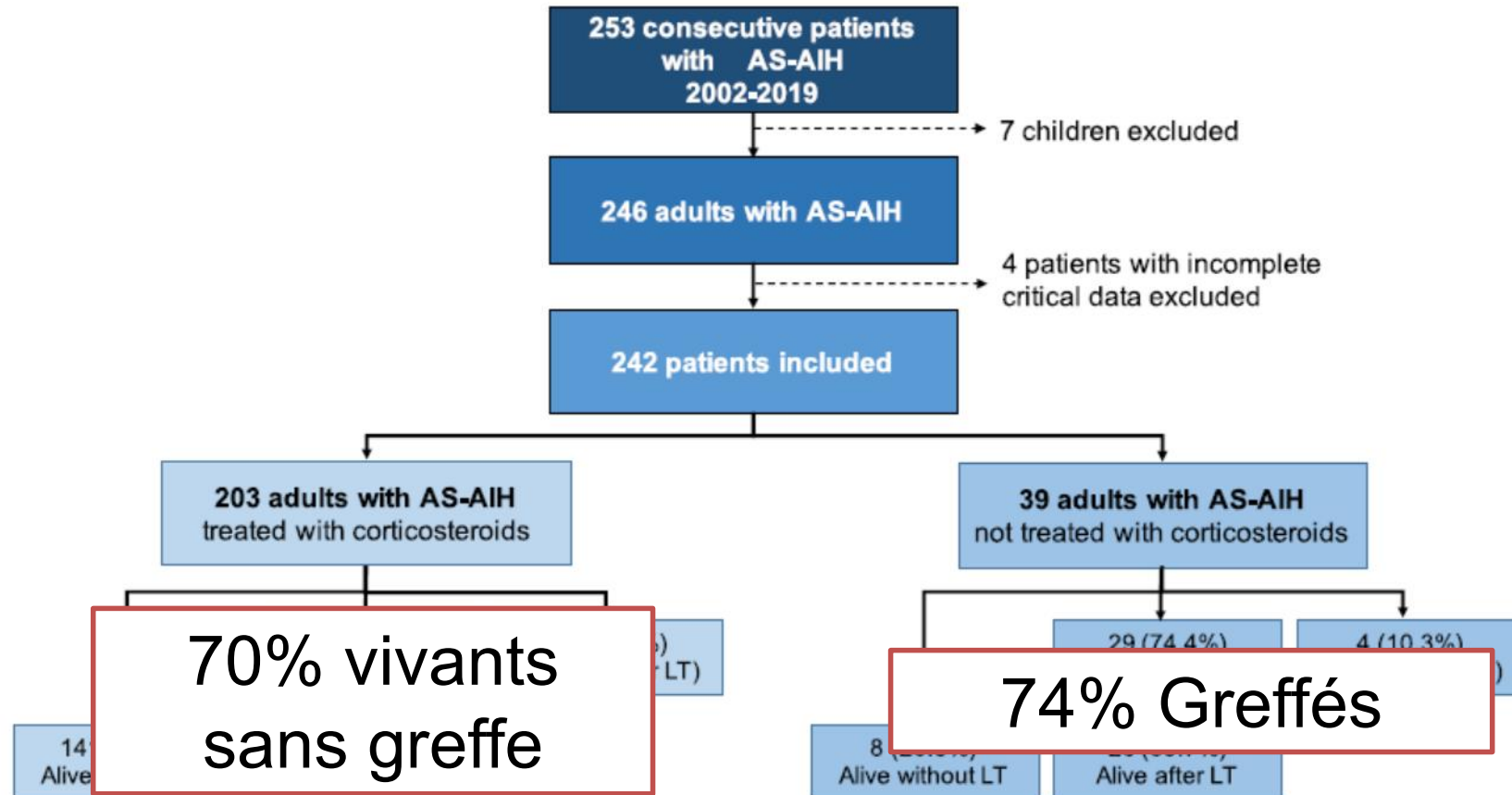
HAI aigue

- **HAI aiguë sévère (HAI-AS):**
 - Ictère et INR ≥ 1.5
- **Insuffisance hépatique aiguë :**
 - INR ≥ 2 ou
 - INR ≥ 1.5 et EH
 - **Traitement: évaluation greffe**

HAI-AS

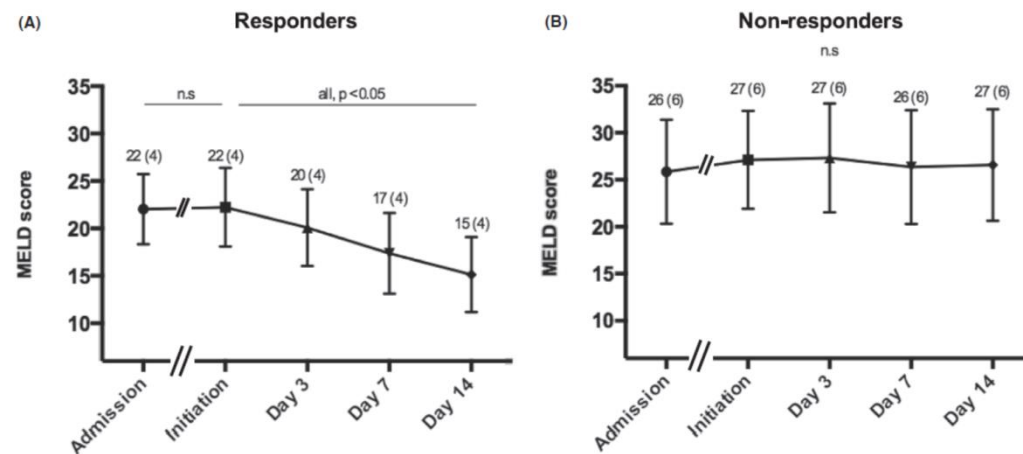
- Corticostéroïdes (≥ 1 mg/kg) et IV > PO
 - Pas de budésonide ou AZA
- Évaluation précoce
 - Δ INR et Bili à 3 jours ou MELD-Na à 7 jours
- Échec tx chez 20%

Qui traiter?



Corticostéroïdes pour tous?

- Amélioration survie sans greffe à 90 jours (par > 3 X)
 - 1/3 des patients demeurent non-répondeurs
- Facteurs prédictifs de réponse J0
 - **Âge, MELD, Ascite et EH**
- Facteurs prédictifs de réponse J7
 - **MELD, Ascite et EH**



Cirrhose décompensée

- Présentation inaugurale HAI chez 232 patients
 - 92% traités avec stéroïdes
- Facteurs prédictifs non-réponse stéroïdes
 - 1) **EH > Grade 2**
 - 2) **MELD-Na > 28**
- 25% ont développé infections
- Si ↓ MELD-Na >11 à 4 semaines de tx:
 - 100% VPN pour décès/greffe
- Recompensation chez 50% des patients

Quand référer ces cas?

- **Pour faire la biopsie**
 - Approche trans-jugulaire
 - Lecture rapide par pathologiste spécialisé
- **Pour avis sur traitement corticos**
 - Mieux vaut plus tôt que tard...
- **Pour évaluer pour greffe**
 - Dès que présence EH

En HAI

- Impact de cohortes multicentriques



- Pourrait-on faire ceci en CSP aussi?



En conclusion

- **Diagnostic HAI nécessite biopsie**
 - En HAI-AS aussi
- **Viser un bilan hépatique normal < 12 mois**
 - AZA ou MMF en 2^e ligne
 - Alternatives pour non-répondeurs
- **Corticothérapie efficace mais...**
 - Utilisation en aigu
 - Autres traitements nécessaires à long terme

MERCI

