



# Hépatite auto-immune : recommandations EASL 2025

Vincent Leroy

Service d'Hépatologie et INSERM U955

Groupe Hospitalier Universitaire Henri Mondor, Créteil, France

# Liens d'intérêts

---

- L'orateur a déclaré sur le site des JFHOD, les liens d'intérêts suivants : Recherches cliniques / travaux scientifiques : GILEAD | ABBVIE, Consultants, expert : ABBVIE | GSK | IPSEN | SANOFI | GILEAD, Cours, formation : IPSEN, Invitations à des congrès nationaux ou internationaux : ABBVIE | IPSEN

# Objectifs pédagogiques

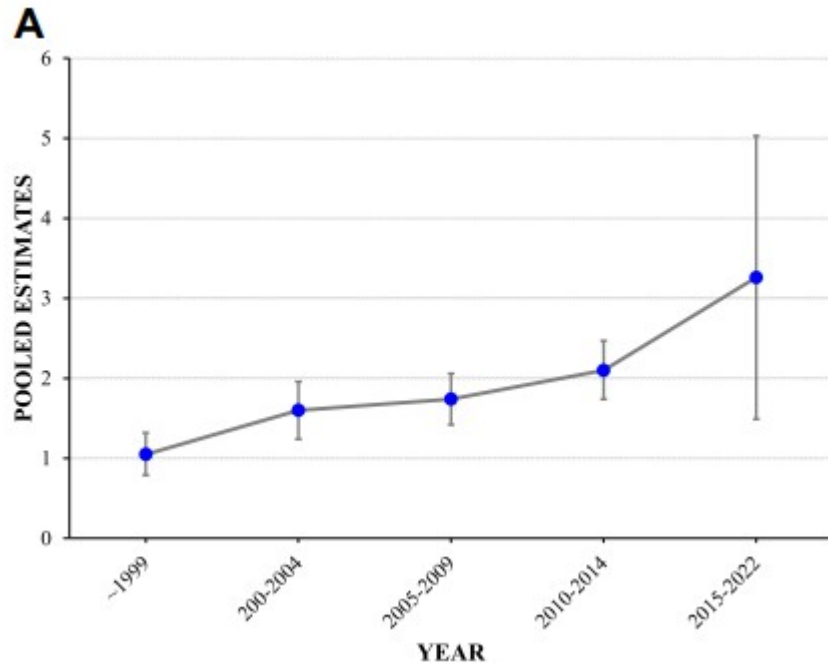
---

- Connaître les critères diagnostiques d'une hépatite auto-immune
- Connaître les indications et les objectifs du traitement immunosupresseur
- Connaître les modalités des traitements de première ligne
- Savoir prendre en charge une réponse insuffisante au traitement de première ligne
- Savoir identifier les patients chez lesquels un arrêt du traitement est possible
- Savoir identifier les malades nécessitant d'être transférés en centre expert

# Epidémiologie de l'hépatite auto-immune

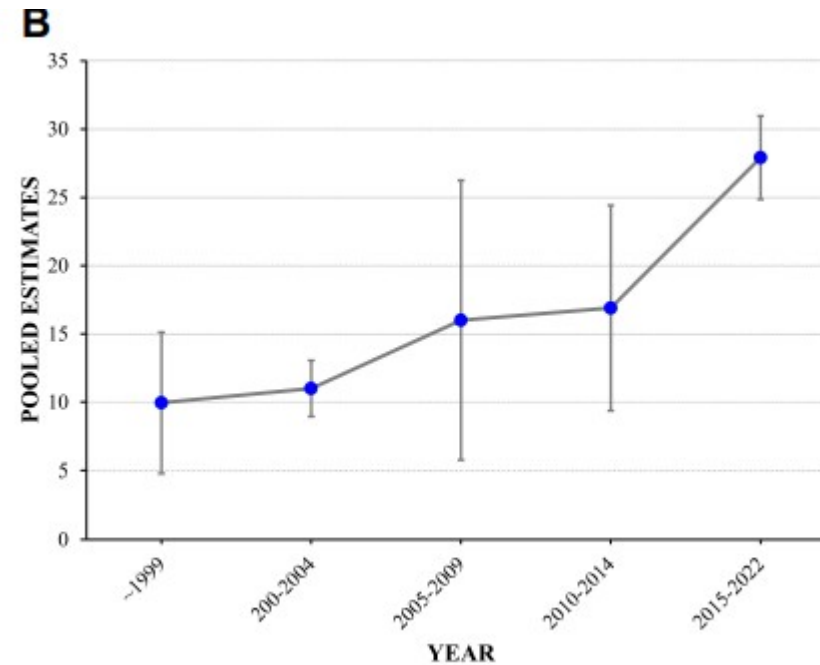
Méta-analyse sur 37 études épidémiologiques (239 millions de sujets dont 55 839 patients avec HAI)

1,28/100 000



Incidence

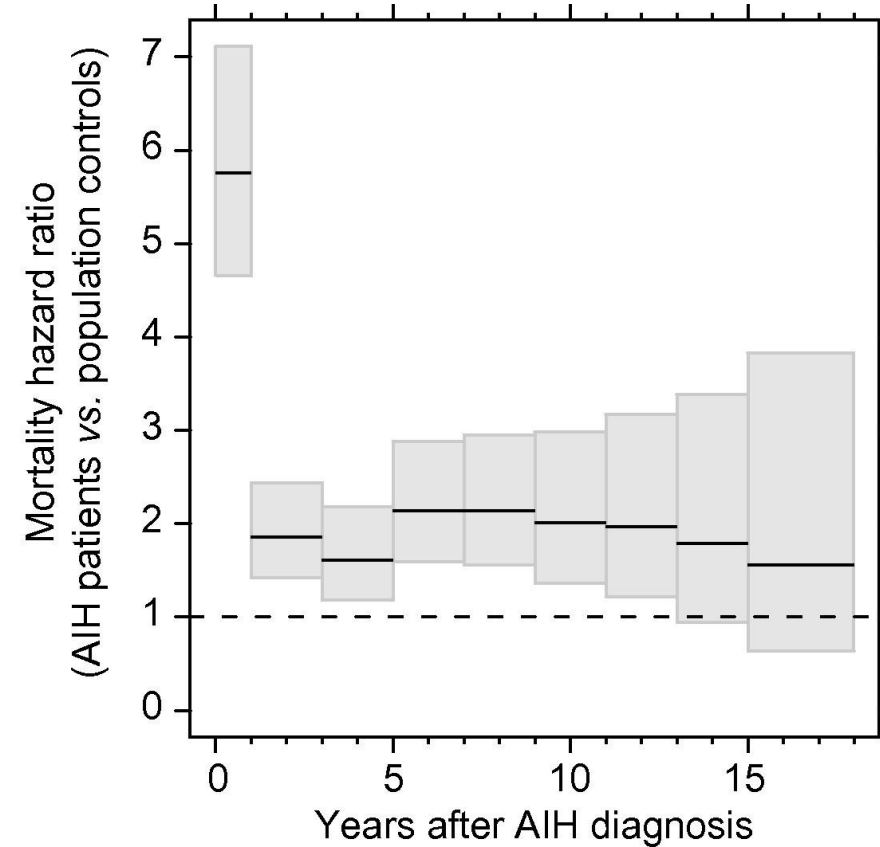
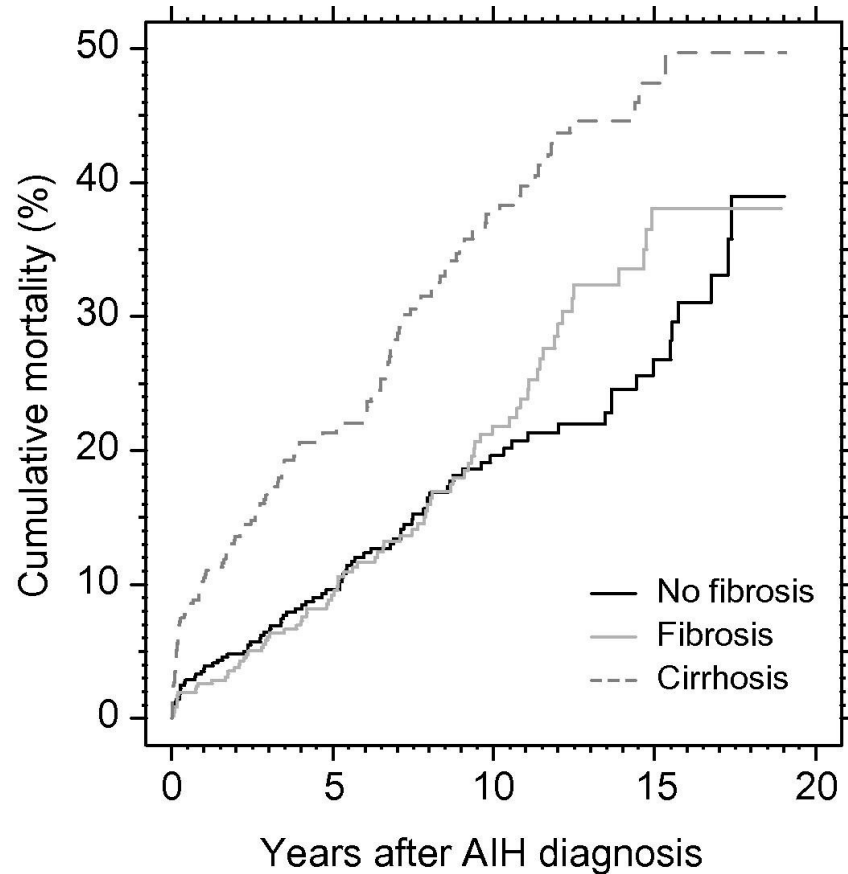
15,65/100 000



Prévalence

# Un diagnostic associé à une sur-mortalité

Etude de cohorte danoise chez 1 721 patients (28% de cirrhose) inclus entre 1994 et 2012

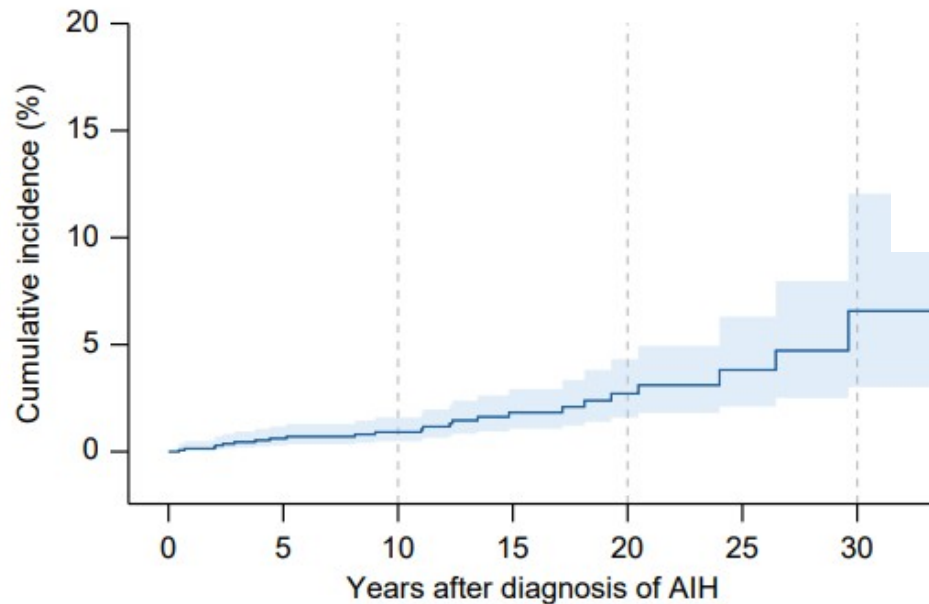


38% des décès de cause hépatique

# Quel est le risque carcinome hepato-cellulaire?

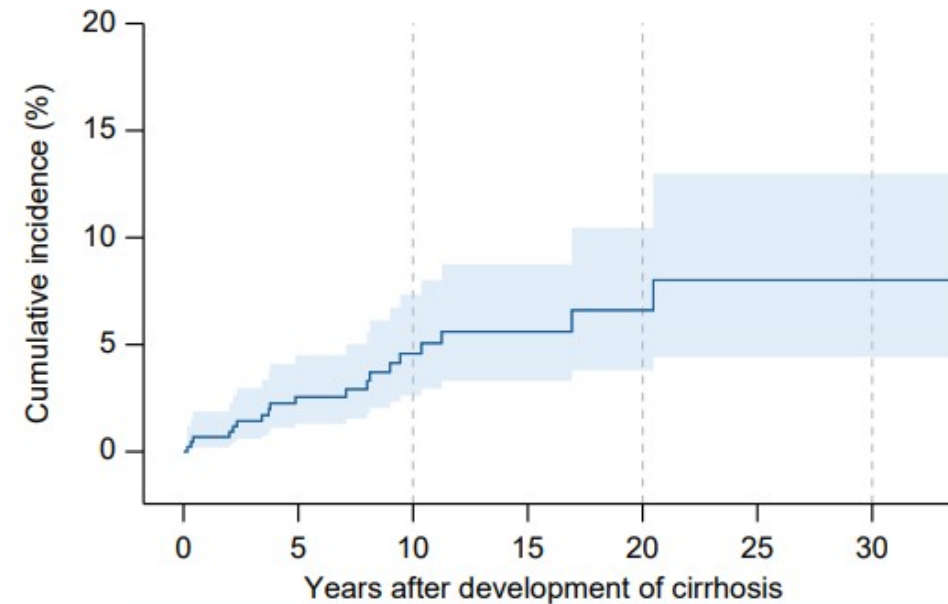
Cohorte rétrospective multicentrique internationale chez 1 428 patients ayant un suivi médian de 11,1 ans

Incidence cumulée à 10 ans : 0,9%



Patients at risk	1,428	1,090	828	418	217	93	32
HCCs (cumulative)	0	8	11	17	20	22	24

Incidence cumulée à 10 ans : 4,8%



Patients at risk	453	279	161	88	45	24	13
HCCs (cumulative)	0	10	15	17	18	19	19+

- Un dépistage des complications hépatiques incluant une échographie semestrielle est nécessaire en cas de cirrhose

# Modes de présentation clinique

Présentation	Définition	Prévalence
Asymptomatique	Elevation des transaminases sans symptômes	6-23%
Chronique	Symptômes et/ou élévation des transaminases > 6 mois	48-68%
Aiguë	Symptômes < 30 jours	10-26%
Aiguë sur chronique	Hépatite aiguë sur hépatite chronique (souvent méconnue)	30% de cirrhose
Aiguë sévère	Hépatite aiguë, ictère, INR>1,5 et < 2 sans encéphalopathie	-
ACLF	Défaillance d'organes sur cirrhose (souvent méconnue)	26% (enfants)
ALF (fulminante)	Hépatite aiguë, INR > 2 ou encéphalopathie	3-12% (enfants)

- Les manifestations cliniques sont très variables et une fibrose peut être présente quel que soit le mode de présentation

# Quels sont les critères diagnostiques?

Critère diagnostique	Hépatite chronique	Hépatite aiguë
Élimination des autres étiologies	Hépatites B et C, hémochromatose Stéatopathies métaboliques et alcool Déficit A1T, Wilson Maladie cœliaque Exposition hépato-toxiques	Hépatites virales A,B,C,E Herpes, CMV, adenovirus, parvovirus COVID Médicaments Wilson Foie cardiaque/choc
Dosage des IgG	Elevées dans 85% des cas	Elevées dans 60-70% des cas
Dosage des auto-anticorps	Au moins un positif dans > 90% des cas	
Anti-nucléaires Anti-muscle lisses Anti-LKM1 Anti LC1 Anti SLA/P	Technique de référence: IFI, en alternative: cellules Hep2 et ELISA  Sensibilités et spécificité variables selon le nombre d'anticorps positifs, leur titre, la technique utilisée, l'identification de spécificités antigéniques	

# Quels sont les critères diagnostiques?

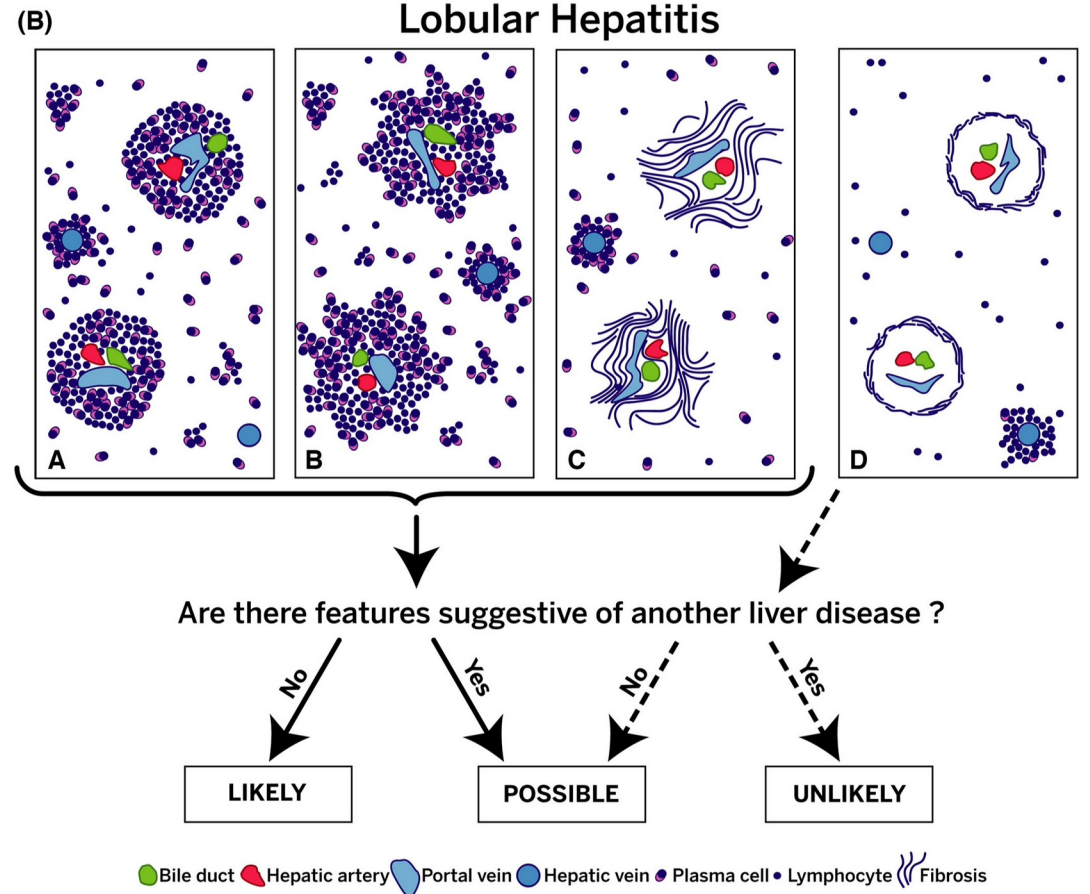
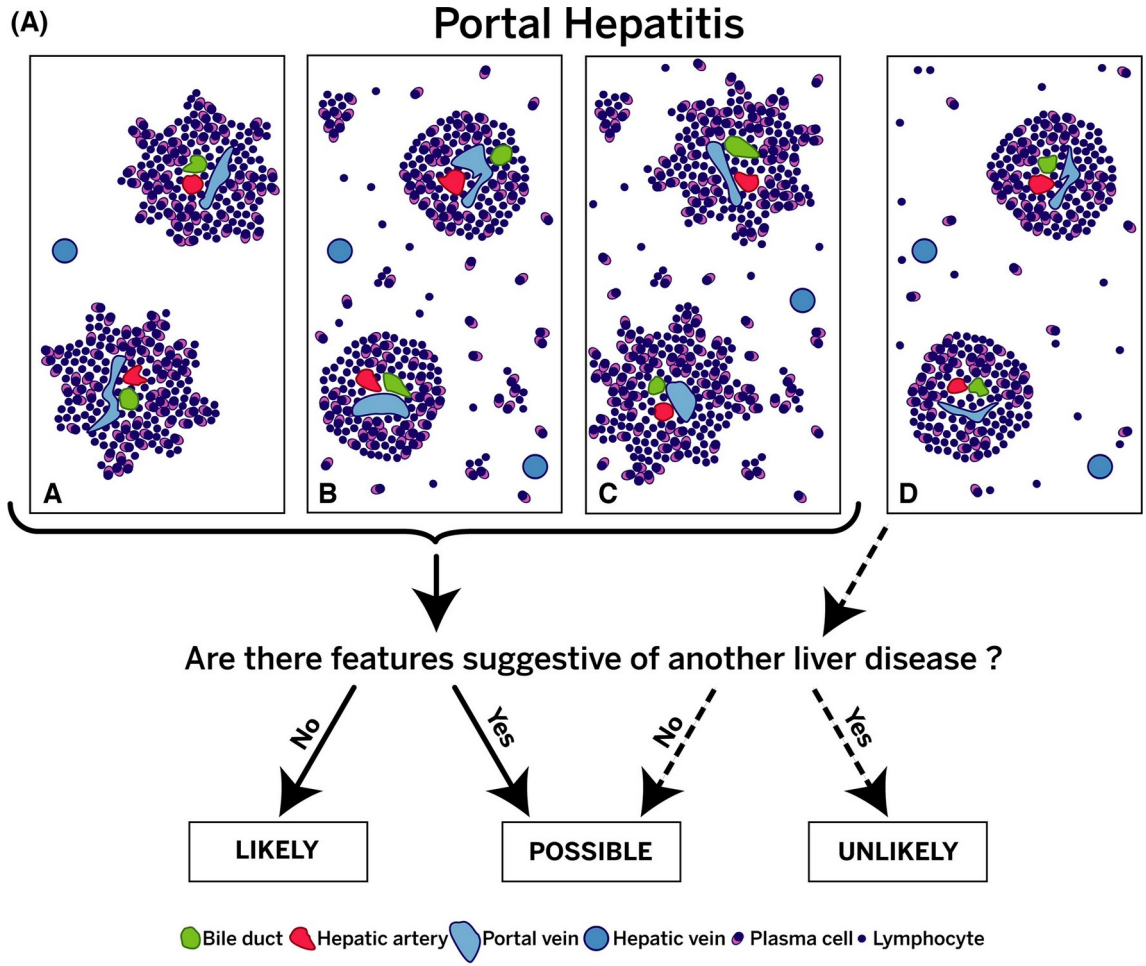
Nouveau score simplifié du groupe international des HAI: utilisation des tests sur cellules Hep2

Variable	0 point	1 point	2 points
ANA ou AMA Ou Anti-LKM1 Ou Anti-SLA/P	Négatifs	$\geq 1/40$ IFI ou $1/80$ Hep2	$\geq 1/80$ IFI ou $1/160$ Hep  $\geq 1/80$  Positifs
Taux d'IgG sériques	Normaux	> normale	> 1,1 normale
Absence d'hépatite virale	Non		Oui
Biopsie hépatique	Absence de lésions d'HAI	Lésions compatibles	Lésions typiques

Score  $\geq 6$ : HAI probable; Score  $\geq 7$ : HAI certaine

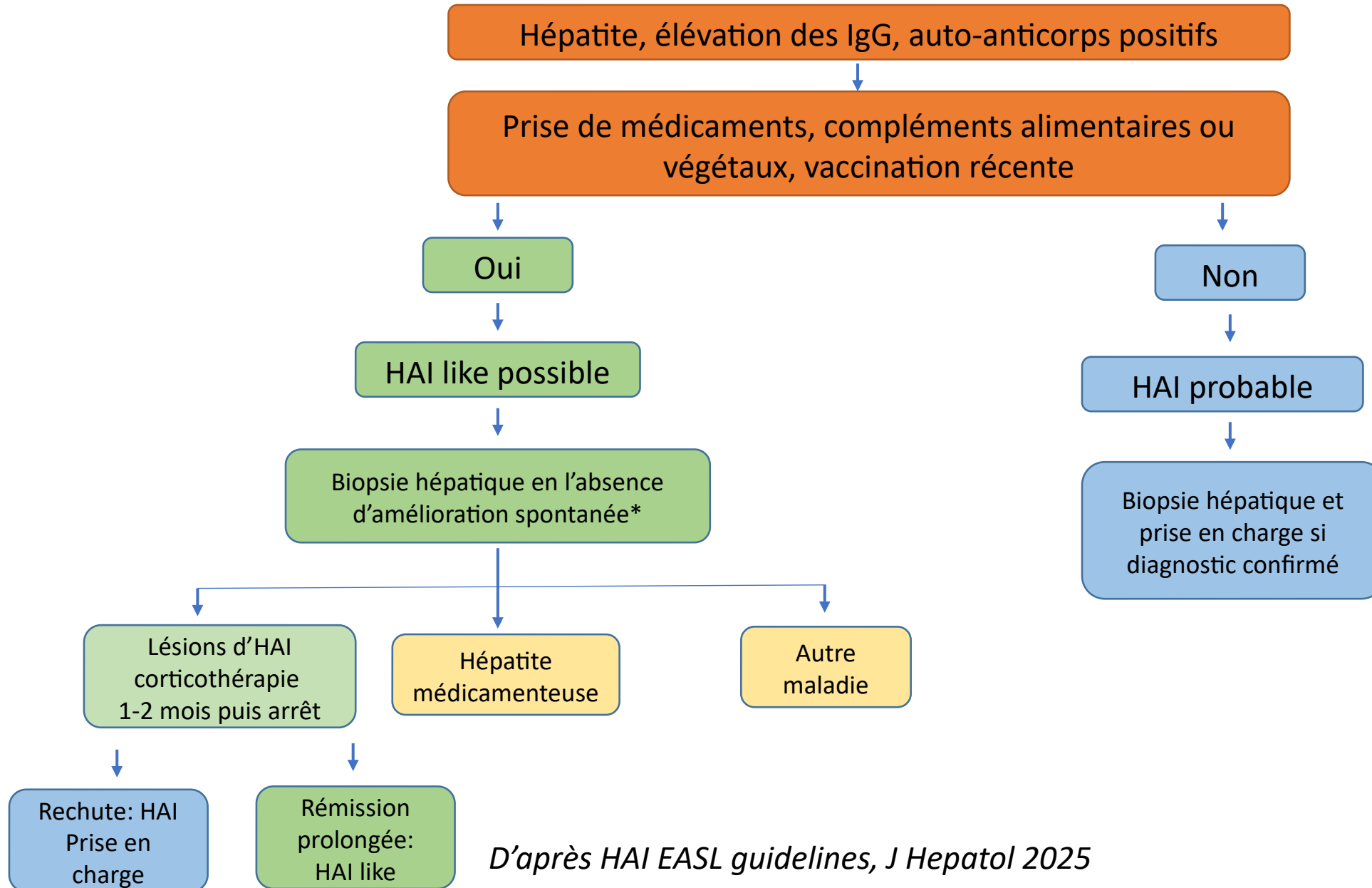
- L'utilisation du score simplifié est recommandé en pratique clinique
- En cas de négativité des auto-anticorps sur cellules Hep2 un nouveau test utilisant la technique de référence doit être effectué
- La biopsie hépatique reste un critère diagnostique indispensable

# Critères diagnostiques histologiques



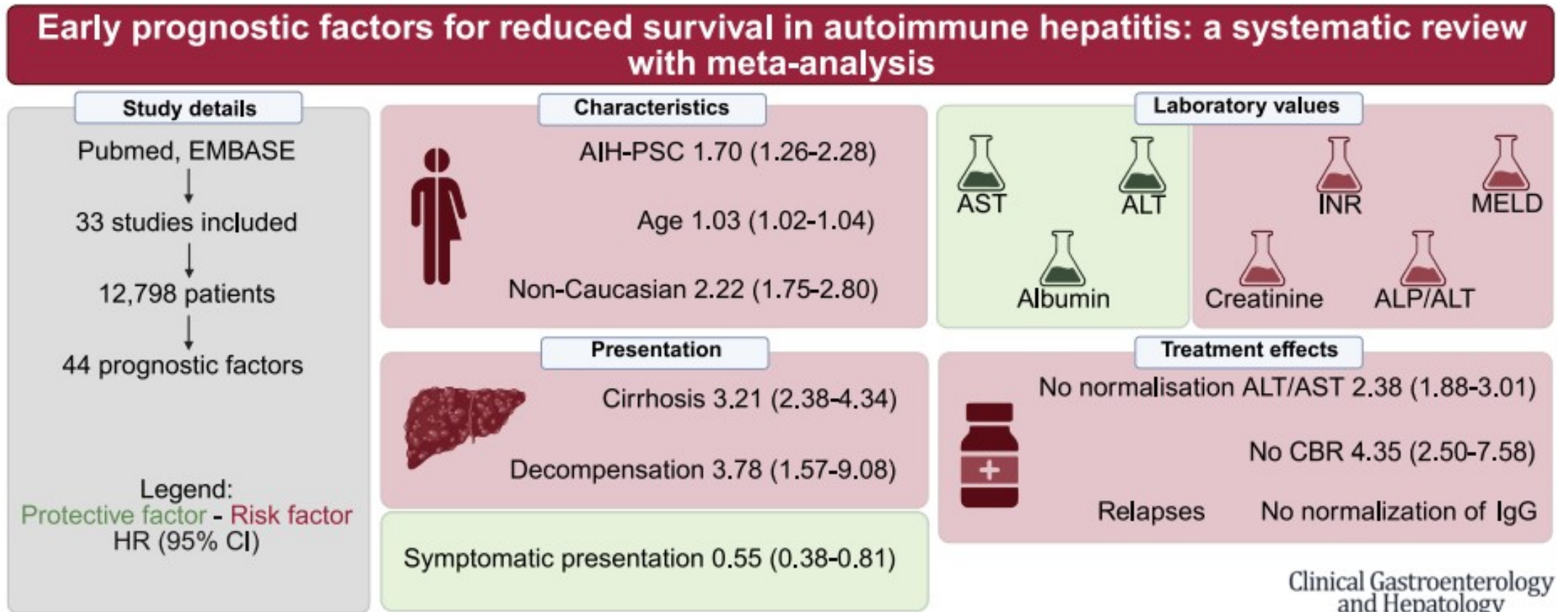
• Les critères histologiques du groupe international de pathologie des HAI peut être utilisé pour le calcul du score simplifié

# Le piège: l'hépatite médicamenteuse auto-immune like



*D'après HAI EASL guidelines, J Hepatol 2025*

# Principaux prédicteurs des évènements hépatiques



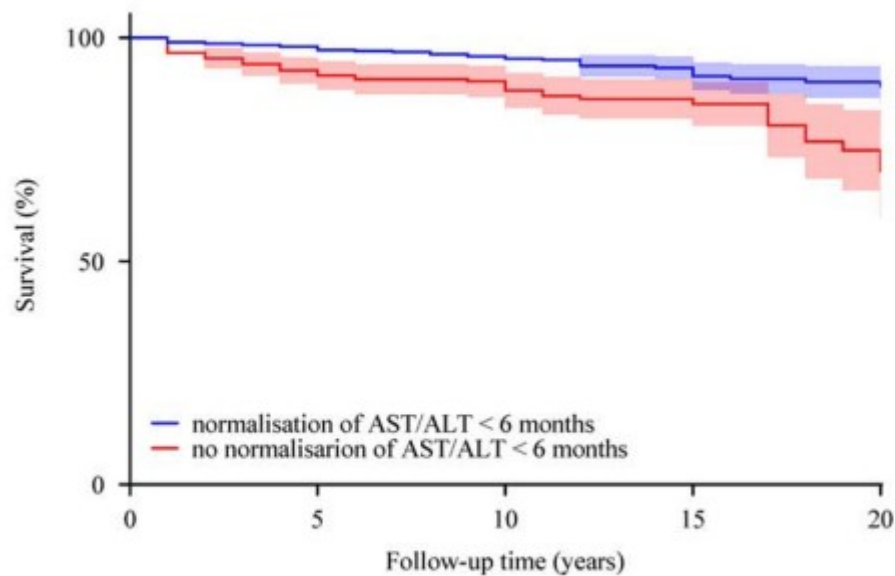
# Définition des profils de réponse aux immunosuppresseurs

---

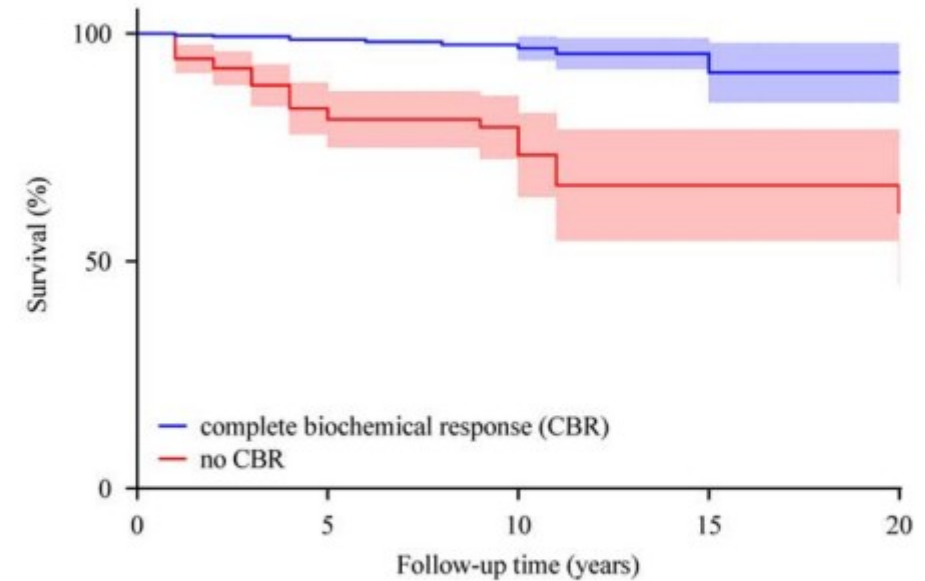
Profil de réponse	Définition
Réponse Biochimique Complète	Normalisation des ALAT et des IgG dans les 6 à 12 mois
Réponse Insuffisante	Absence de réponse biochimique complète
Non réponse	Diminution < 50% des ALAT après 4 semaines
Rémission histologique	Disparition des lésions inflammatoires (mHAI<4/18)
Intolérance au traitement	Tout effet indésirable conduisant à l'arrêt du traitement

## Bénéfices cliniques de la réponse biochimique complète

Etude de registre (7 pays) chez 2 559 patients atteints d'HAI avec un suivi médian de 10 ans  
50% des décès de cause hépatique.



N at risk	697	513	377	196	93	normalisation < 6m
N at risk	354	149	177	76	32	no normalisation < 6m



N at risk	474	256	121	46	9	CBR
N at risk	217	104	39	16	11	no CBR

- Un traitement immunosupresseur doit être débuté en cas d'hépatite active
- L'objectif du traitement est l'obtention d'une réponse biochimique complète associée à une rémission histologique

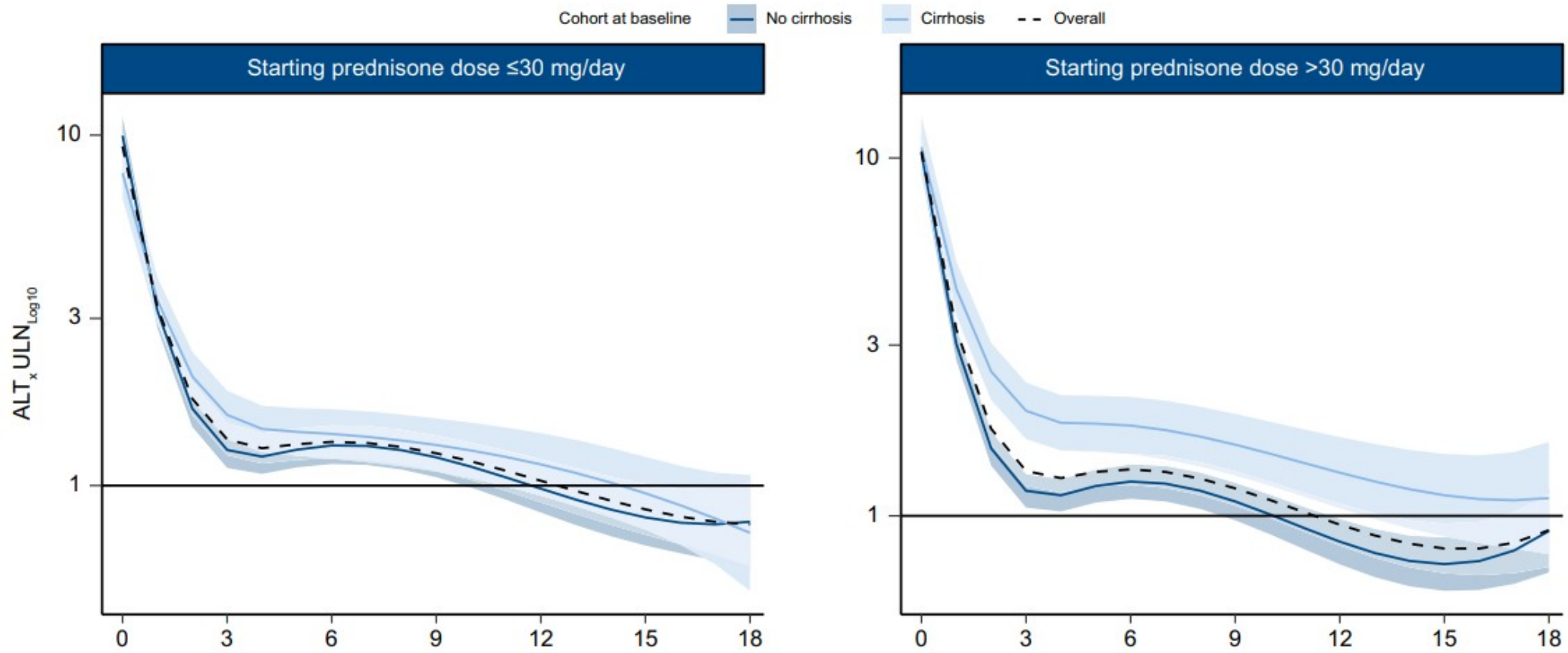
# Bilan pré-thérapeutique

---

Paramètres à vérifier	Traitements - Examens
Vaccinations	VHA, VHB, Grippe, COVID, pneumocoque
Maladies auto-immunes associées	TSH, anticorps maladie caeliaque
Variants maladies cholestatiques	Anticorps anti-M2, IRM hépatique (cholestase ou enfants)
Ostéoporose	Densitométrie osseuse

# Traitement d'attaque: corticothérapie

Etude canadienne conduite chez 691 patients atteints d'HJAI traités par corticoïdes + immunosuppresseurs

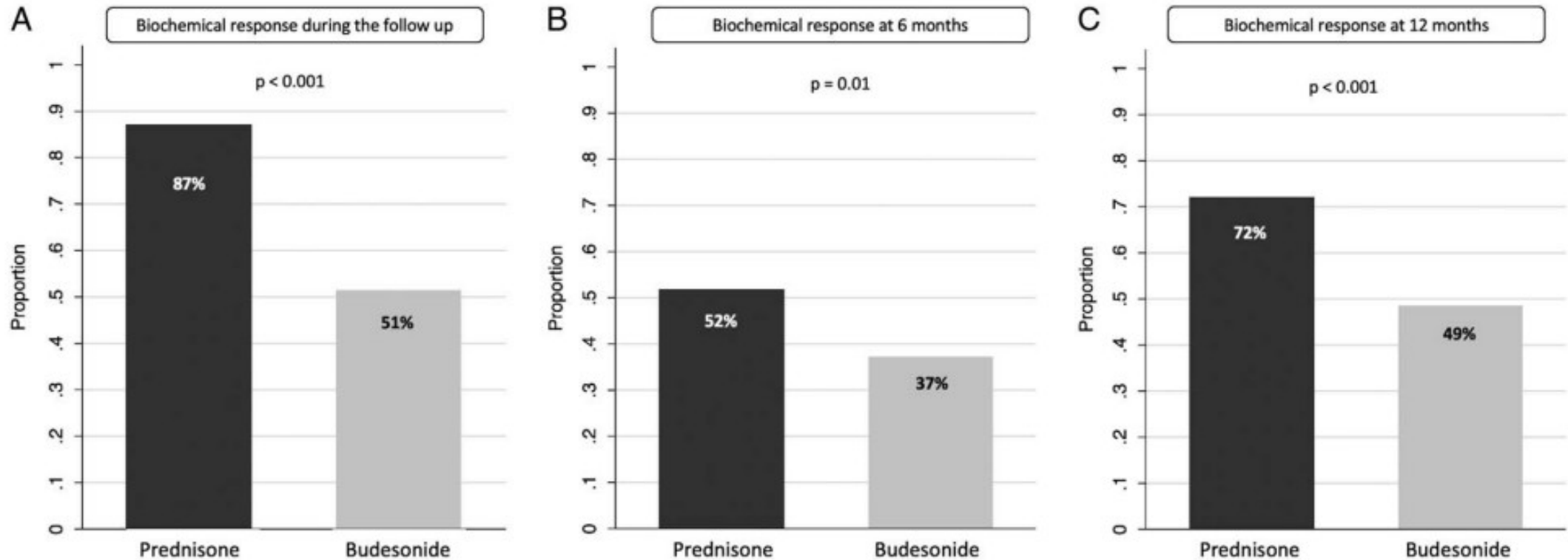


- La dose initiale de corticoïdes doit être adaptée à la situation clinique et être comprise entre 0,5 et 1 mg/kg

Plagiannakos et al, J Hepatol 2024

# Peut-on utiliser le budesonide à la place de la prednisone ?

Etude rétrospective espagnole comparant 105 malades sous budesonide à 276 malades sous prednisone



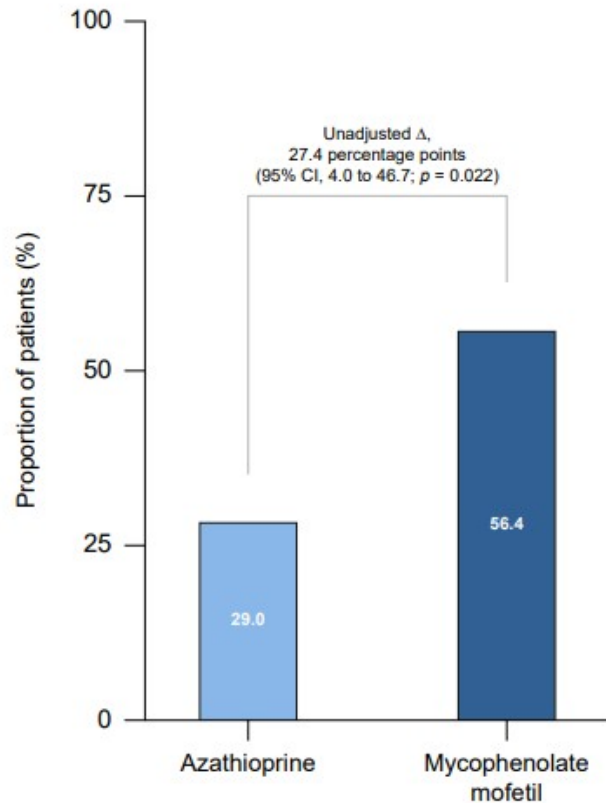
- Le budesonide ne doit pas être utilisé en traitement d'induction. Il peut être utilisé en deuxième intention chez les malades cortico-dépendants intolérants à la prednisone.

# Quel traitement de première ligne utiliser?

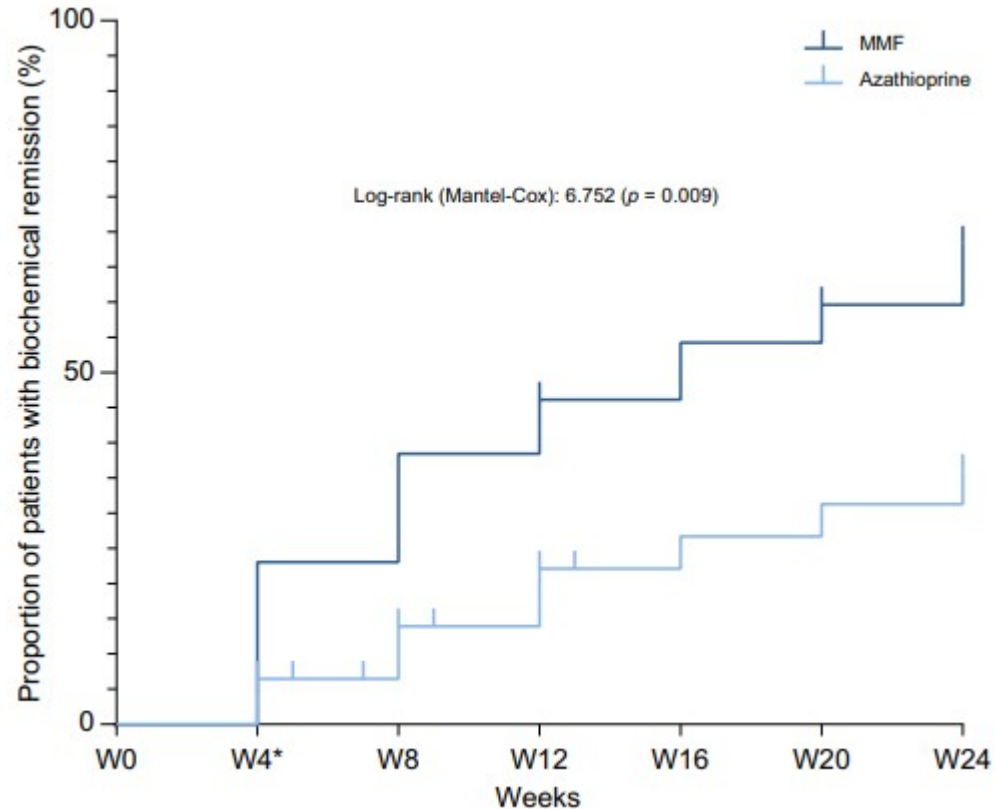
Etude néerlandaise multicentrique menée chez 70 patients ayant une poussée inaugurale d'HAI (cirrhose 25%)

Randomisation 1:1 Azathioprine *versus* Mycophénolate Mofétile associé à prednisone 40-60 mg puis diminution

Réponse biochimique à 6 mois



Délai de la réponse biochimique



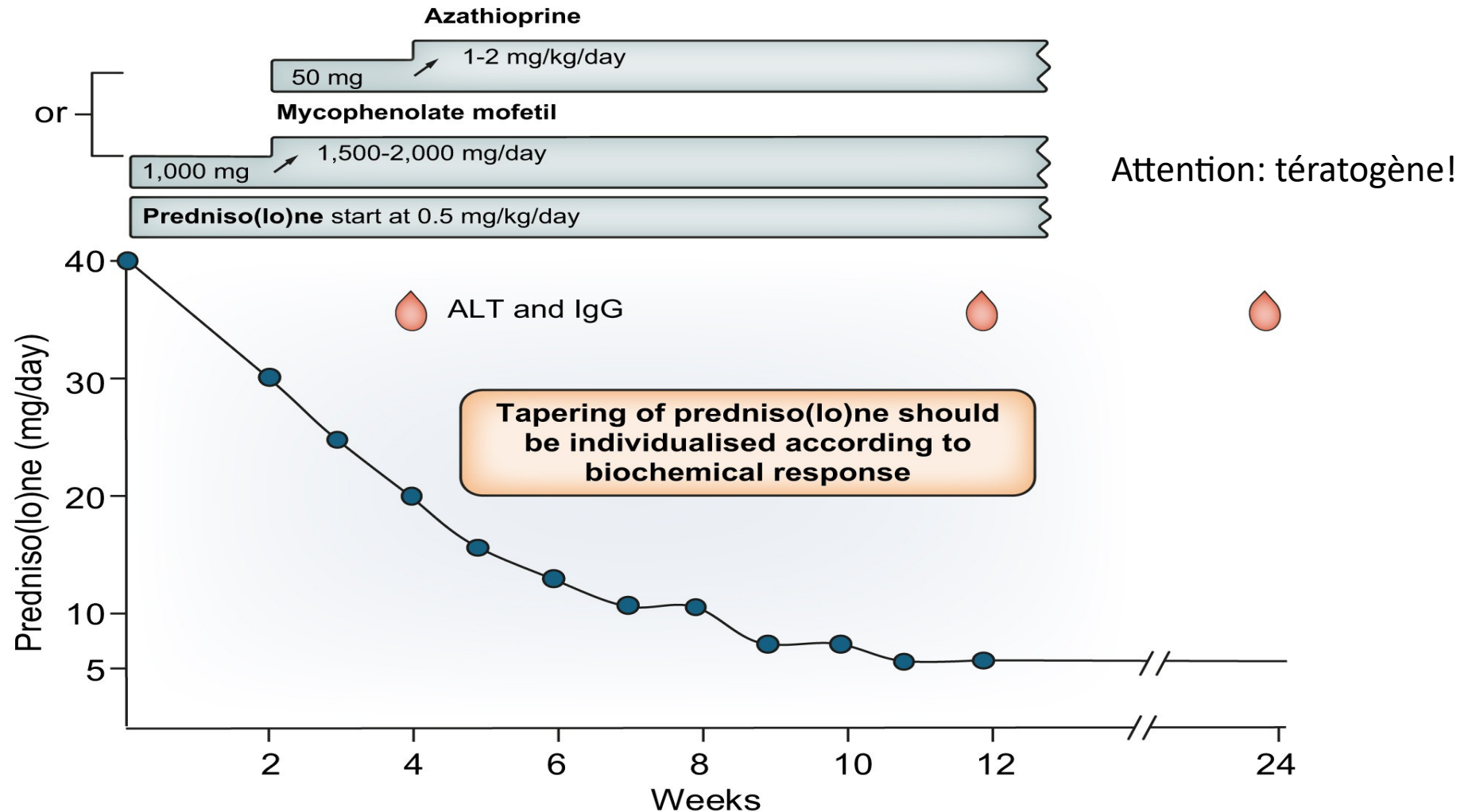
Arrêts de traitement

AZA: 26%

MMF: 5%

$p < 0.01$

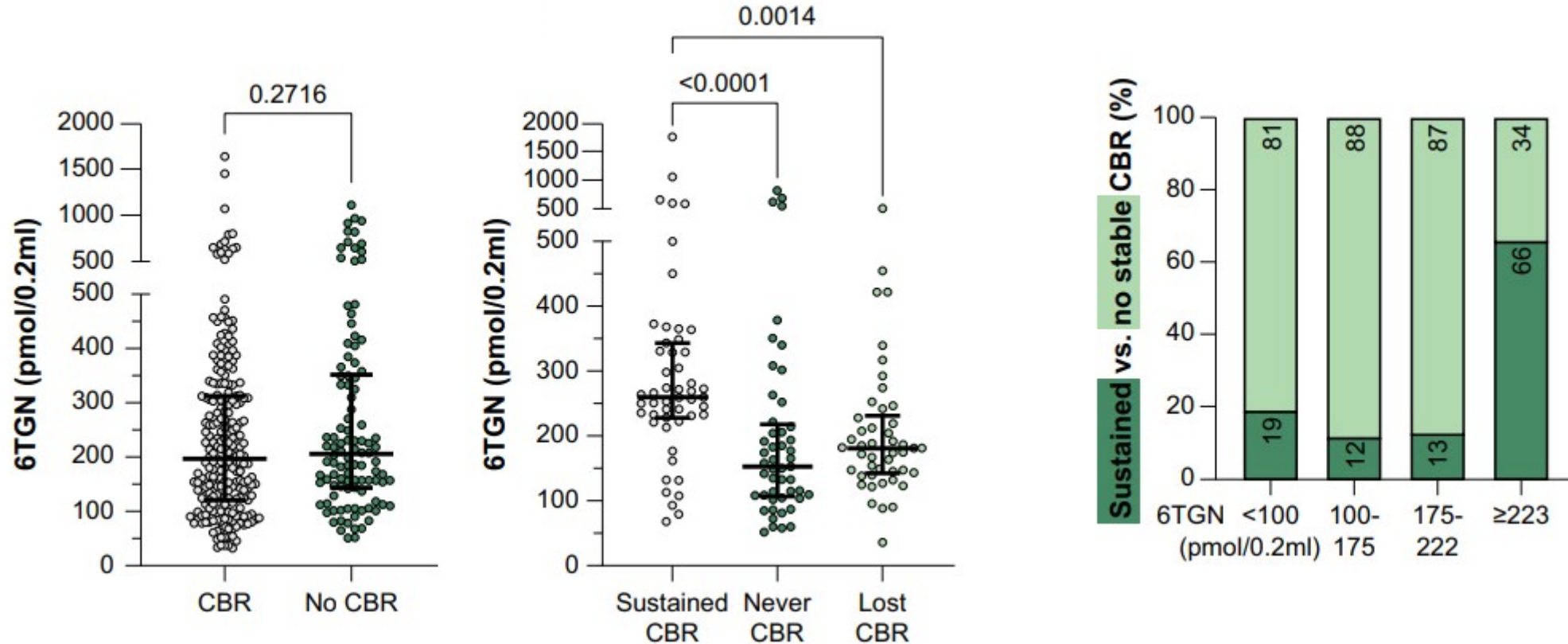
# Le traitement de première ligne: recommandations



- En cas d'intolérance à l'AZA un switch pour le MMF, le purinethol ou le 5 mercapto-purine sont possibles  
D'après HAI EASL guidelines, J Hepatol 2025

# Faut-il monitorer les 6-TGN?

Inclusion de 337 patients (4 centres européens) sous AZA avec dosages séquentiels des 6 TGN



- Un dosage des 6-TGN est recommandé pour vérifier l'observance et en cas de réponse insuffisante à l'azathioprine

# Que faire en cas de réponse insuffisante ou de non-réponse

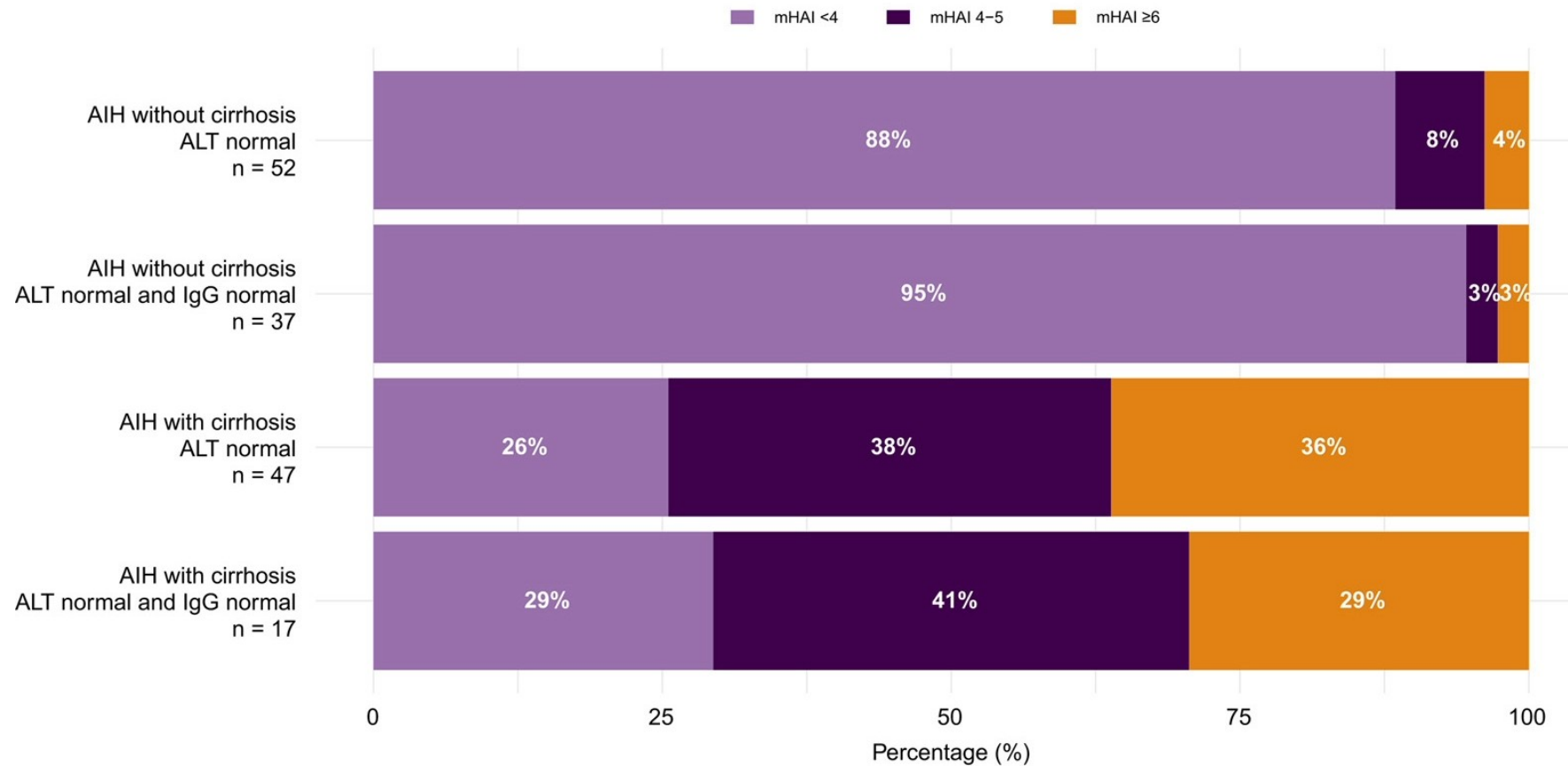
- 1) Eliminer un diagnostic alternatif ou associé (variant CSP ou CBP en particulier en cas de cholestase)
- 2) Envisager un traitement de deuxième ligne par MMF si l'AZA a été utilisé en première ligne
- 3) Envisager un traitement de troisième ligne s'il s'agit d'un échec au MMF (en première ou deuxième ligne)

Molécule	Dose – Switch ou add-on?
Tacrolimus	0,1 mg/kg/12h avec objectifs de T0 autour de 6 ng/ml
Rituximab	1 000 mg S0 S2 puis tous les 6 mois
Infliximab	5 mg/kg S0, S2, S6, S10 puis toutes les 4 à 8 semaines
Belimumab	10 mg/kg S0 , S2, S4 puis toutes les 4 à 8 semaines

- Les traitements de troisième ligne doivent être utilisés en centre expert, après évaluation du risque bénéfice risque

# Que faire en cas de réponse biochimique complète?

Série de 217 patients avec réponse biochimique complète et biopsie hépatique

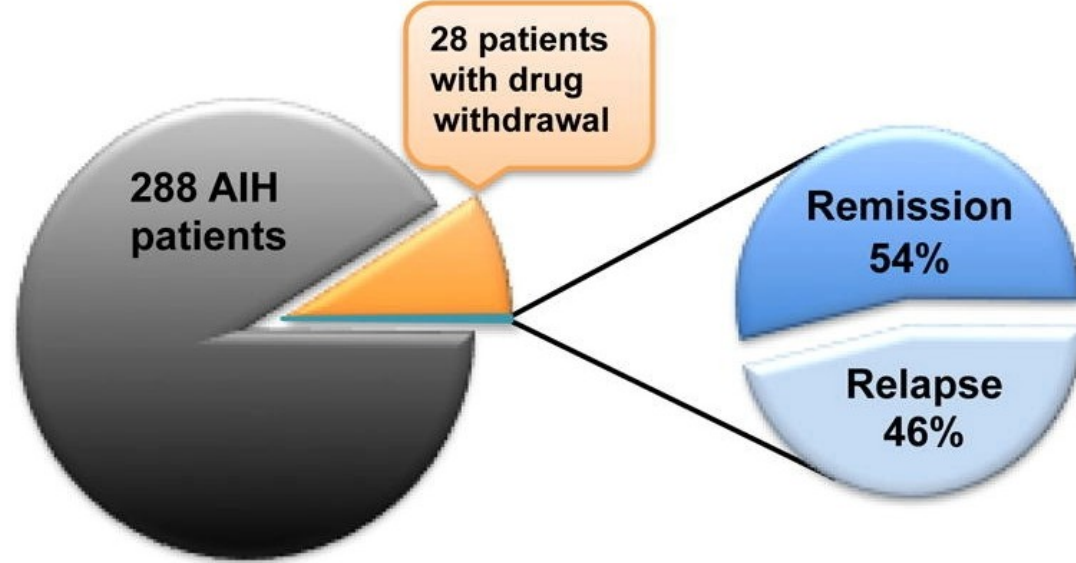


- Les corticoïdes doivent être interrompus si possible et le traitement poursuivi au long cours
- Un suivi par élastométrie hépatique est utile en particulier chez les patients cirrhotiques

Laschtowitz et al, *JHepReports* 2021

# Est-il possible d'envisager un arrêt du traitement?

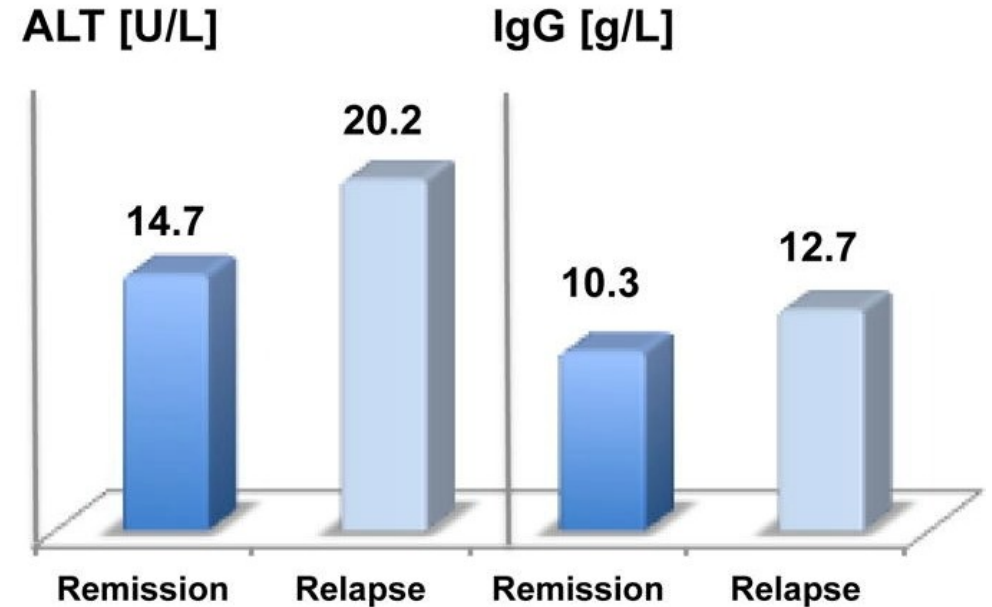
Etude allemande chez 288 patients en réponse biochimique complète



**Figure 1. Selection criteria for drug withdrawal:**

- (i) Stable remission under immunosuppressive monotherapy for a minimum of 2 years
- (ii) Remission defined as normal aminotransferase levels and IgG

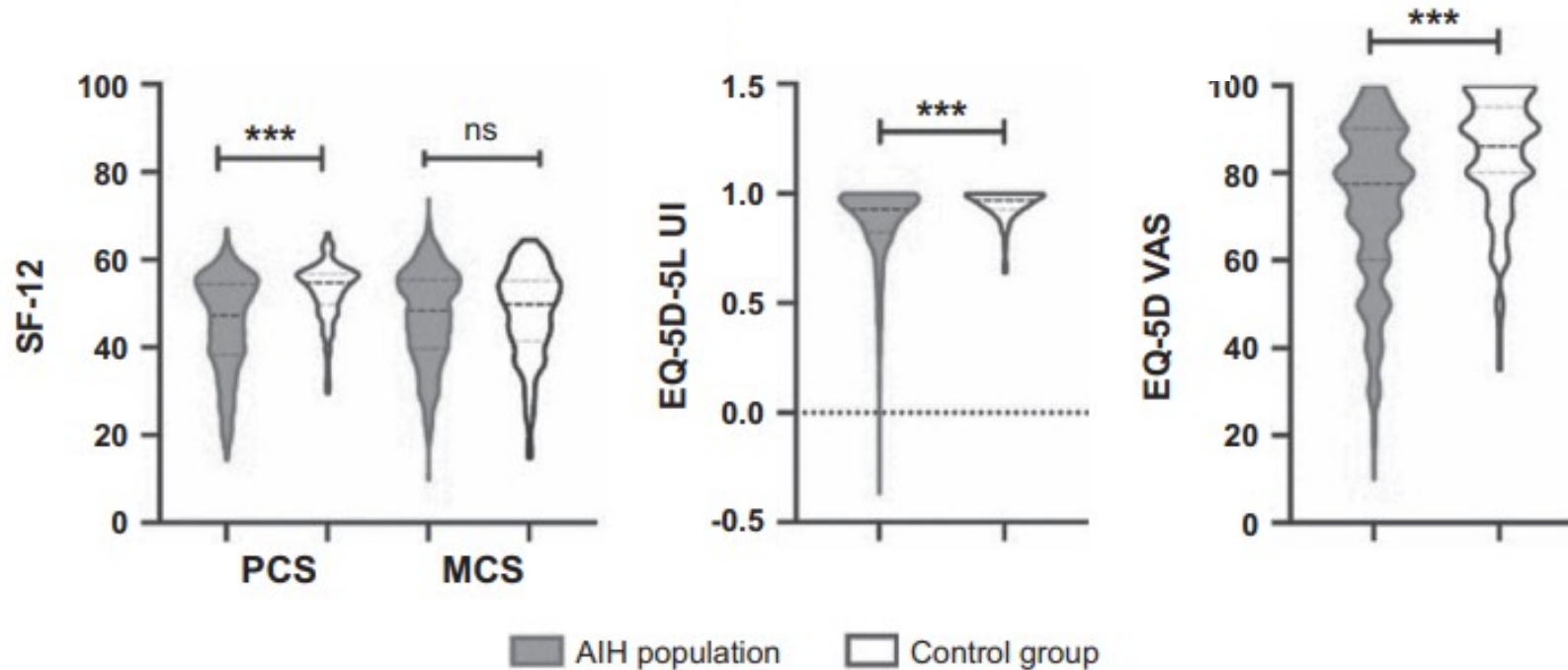
- Un arrêt du traitement peut être envisagé après 2 ans de traitement en l'absence de cirrhose, en cas de RBC sous monothérapie, éventuellement après biopsie hépatique, avec une surveillance trimestrielle (risque de rechute)



**Figure 2. Differences in ALT and IgG between patients maintaining remission and those relapsing after drug withdrawal**

# Comment améliorer la qualité de vie de patients?

882 patients atteints d'HAI suivis dans 12 centres européens – Evaluation systématique de la qualité de vie



- Les effets secondaires des traitements doivent être recherchés et traités (minimisation des doses si possible)
- Une recherche de l'anxiété et de la dépression doit être effectuée avec nécessité de développer un accompagnement
- L'observance doit être évaluée et favorisée

# Points forts

---

- 1) Le diagnostic d'hépatite auto-immune repose sur des critères composites incluant les IgG, les auto-anticorps et les lésions histologiques du foie
- 2) Le traitement initial repose sur la combinaison d'une corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg) et d'un traitement immunosuppresseur par azathioprine ou mycophénolate mofétil
- 3) En cas d'intolérance ou d'inefficacité des thiopurines le traitement de deuxième ligne repose sur le mycophénolate mofétil dont le principal inconvénient est la tératogénicité.
- 4) Un arrêt de traitement peut être tenté chez des patients en rémission prolongée et bien sélectionnés mais le risque de rechute est élevé
- 5) Une prise en charge en centre expert est nécessaire en cas d'hépatite aiguë sévère, de cirrhose décompensée (discussion d'une transplantation) ou d'échec des traitements de première et deuxième ligne.