

Hépatopathies autoimmunes (HAI / CSP / IgG4)

Philippe Sogni

Mars 2019

Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.

Affiliations

- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité;
 - INSERM U-1223, Institut Pasteur;
 - Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin
-

Liens d'Intérêt

- Boards, workshop ou invitations à des congrès : AbbVie, Genfit, Gilead, Intercept, MSD, Mayoly-Spindler

Maladies « auto-immunes » du foie

Atteintes hépatiques spécifiques

1. Hépatite auto-immune
2. Cholangite biliaire primitive
3. Cholangite sclérosante
4. Cholangite auto-immune (IgG4)

Manifestations extra-hépatiques

Exemple : VHC

Hépatite auto-immune

Hépatite Autoimmune

Lésions inflammatoires et nécrotiques chroniques,
d'origine inconnue

Hyper-gamma-globulinémie (IgG)

Auto-anticorps

Sensibilité aux corticoïdes

Prévalence : 0,1 à 1,2 / 100 000 en Europe

Hépatite auto-immune

Aspects cliniques

Formes aiguës (voire subfulminantes) : 25 %

Formes peu ou pas symptomatiques

Hépatite chronique

Bilan d'un syndrome dysimmunitaire

Cirrhose

Hépatite auto-immune

Manifestations Extra-Hépatiques

Fréquentes

- Atteinte thyroïdienne auto-immune
- Colite ulcéreuse
- Arthrites

Plus rares

- Polyarthrite rhumatoïde
- Lichen plan
- Diabète
- Purpura thrombopénique autoimmun
- Vitiligo

Hépatite auto-immune

Histologie

Inflammation portale, débordant la
lame bordante, ± plasmocytes

Nécrose :

parcellaire périportale

en pont

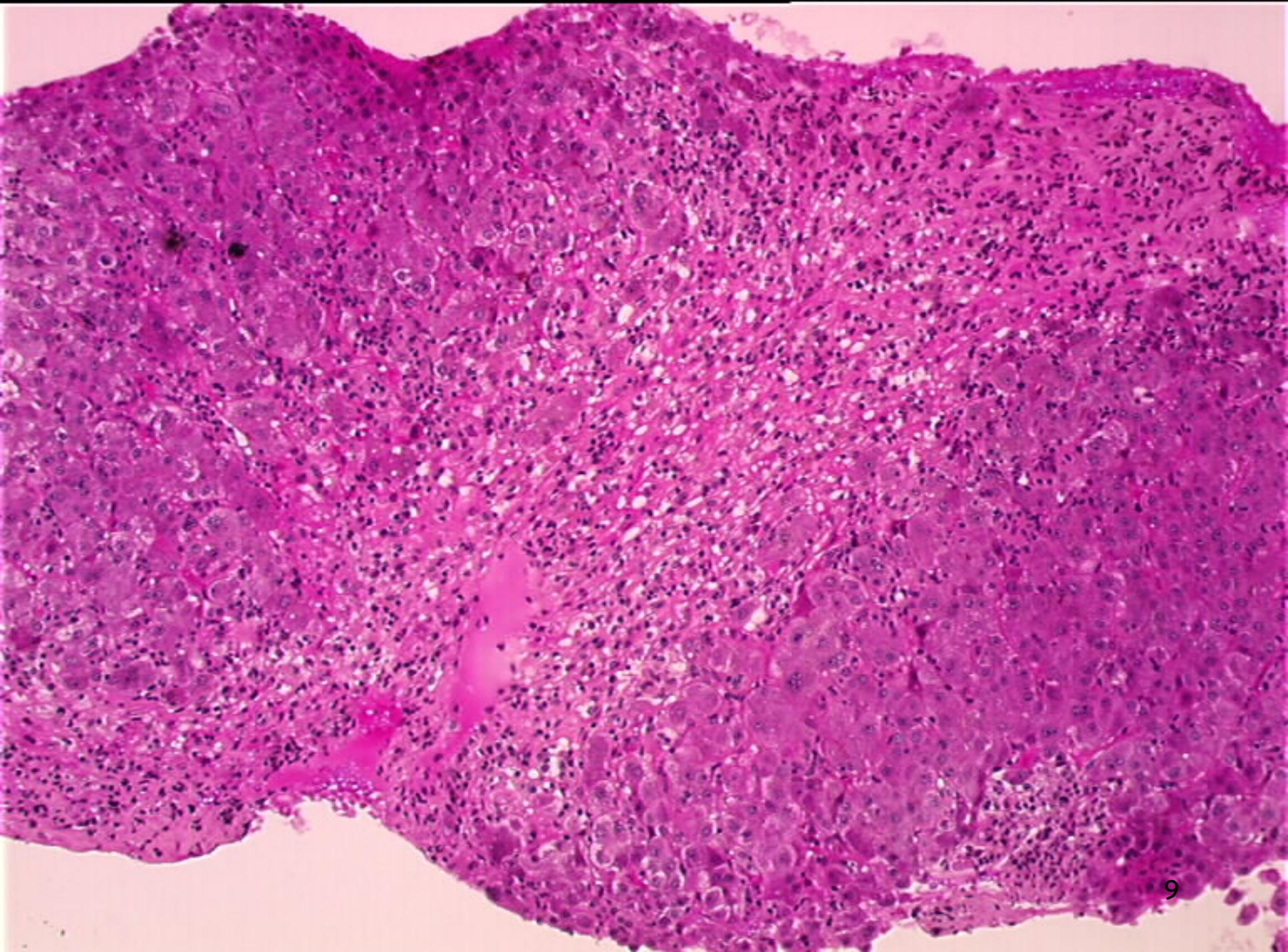
panlobulaire

prédominance centrolobulaire (rare)

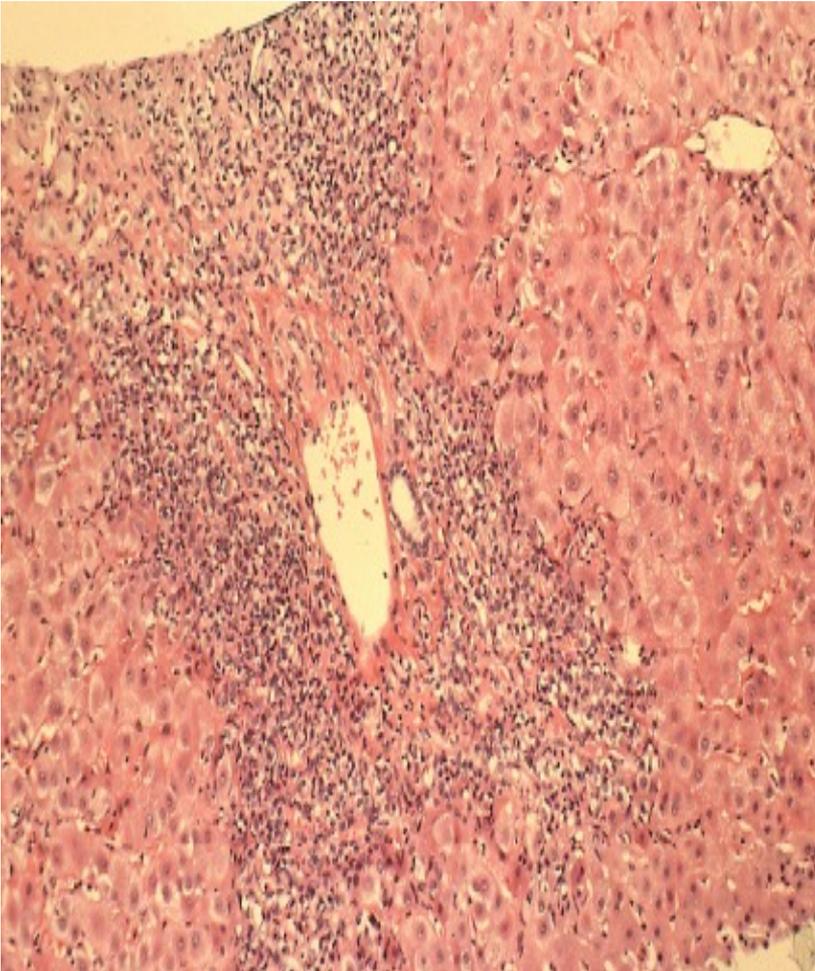
Fibrose

Sherlock et al. Lancet 1989

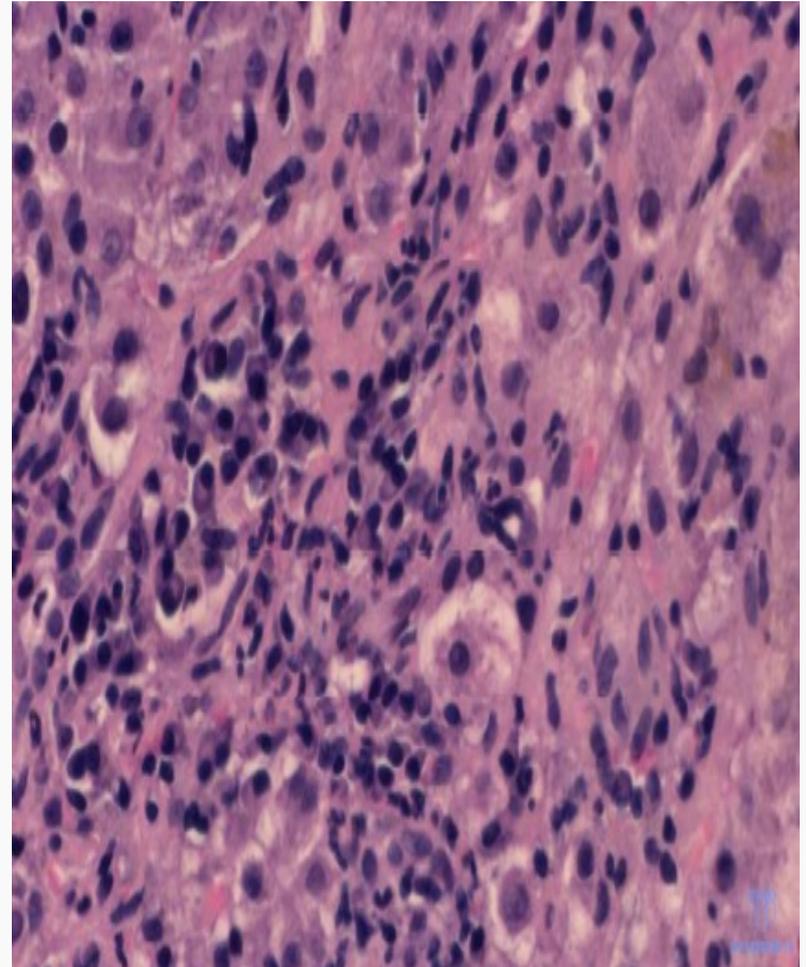
Ludwig et al. Gastroenterology 1993



HAI Histologie



Hépatite d'interface
(infiltrat portal et périportal ou para-septal)



Infiltration lympho-plasmocytaire

Caractéristiques des 3 types d'HAI

Type	I	II	III (?)
Fréquence (adulte)*	80%	5%	5%
Maladie AI associée	20%	40%	?
AML +	70% (anti-actine)	0%	35%
Anti-LKM1 +	5%	100%	0%
Anti-SLA +	10%	0%	100%
Femmes	70%	90%	90%
Age	adulte	2-15 ans	15-70 ans
Cirrhose	40%	80%	?

* 10% inclassables

AAN : Ac anti-nucléaires; AML : Ac anti-muscle lisse; LKM1 : Liver & kidney microsomes

Hépatite auto-immune

Diagnostic

Association de critères cliniques, biologiques, histologiques et immunologiques

Aucun des critères pris individuellement n'est spécifique

Diagnostic d'hépatite auto-immune = diagnostic d'exclusion même en présence d'auto-anticorps.

Auto-anticorps et maladies du Foie

	ANA ⊕	AML ⊕
VHC chronique	15%	34%
VHB chronique	14%	9%
Hépatite auto-immune	69%	80%
Alcool	5%	13%
Contrôles (sans hépatopathie)	6%	3%

Titre des anticorps plus faible dans les pathologies non auto-immunes

Clifford et al. Hepatology 1995

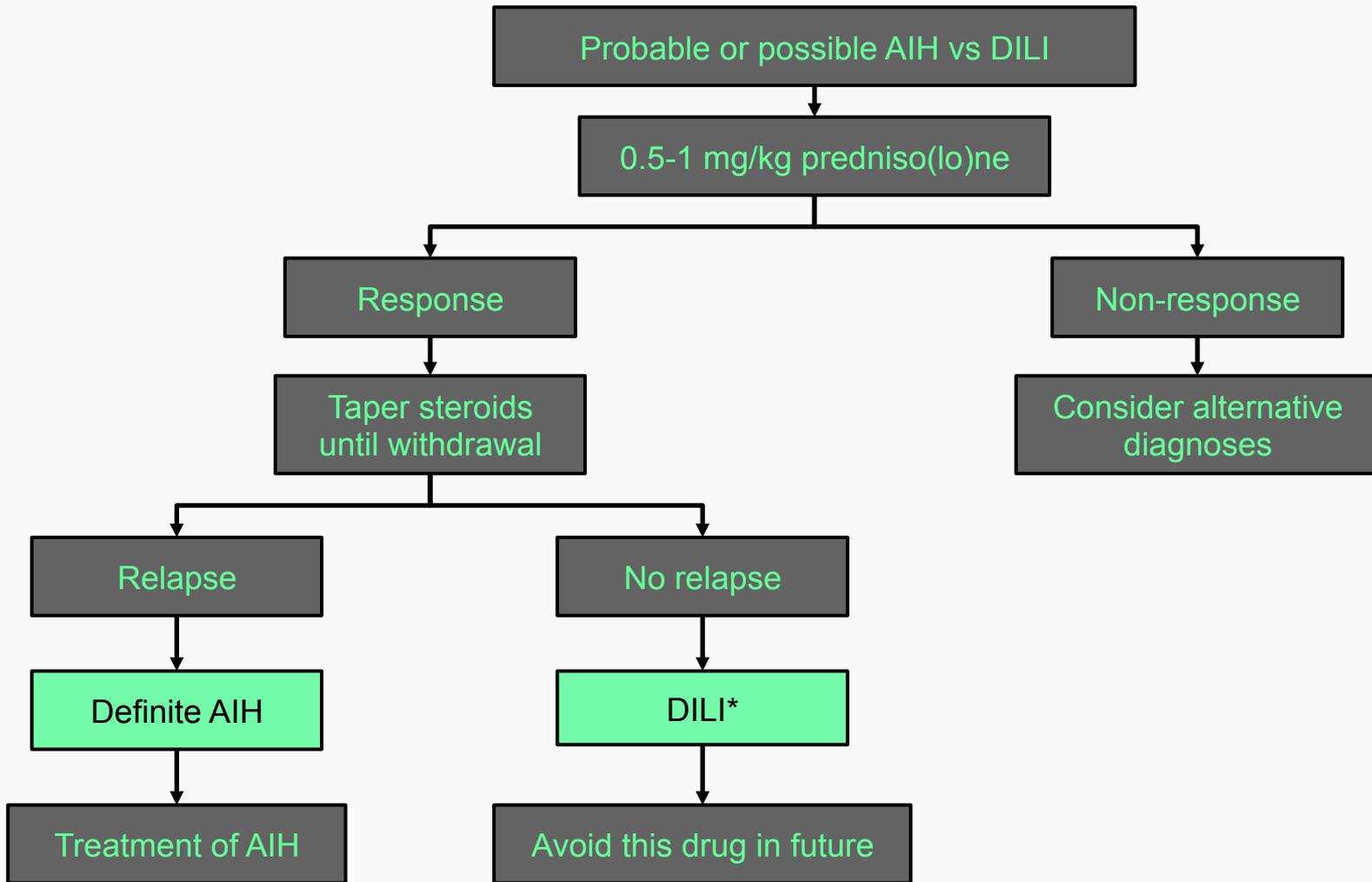
Gregorio et al. Clin Exp Immunol 1998

Auto-anticorps & hépatites médicamenteuses

AAN / AML	clométacine fénofibrate halothane paracétamol alpha-méthylidopa oxyphénisatine papavérine pyrimidol dihydralazine
ALKM1	isaxonine halothane
ALKM2	acide tiénilique

Homberg et al. Hepatology 1985

HAI vs DILI



*Long-term follow-up is advised in order not to miss a late relapse of AIH (e.g. 6 monthly for 3 years)
EASL CPG AIH. J Hepatol 2015;63:971–1004

HAI – Diagnostic différentiel

Révélation sous forme d'hépatite chronique	Révélation sous forme d'hépatite aiguë
<p>Hépatite B Hépatite B et D Hépatite C Hépatites médicamenteuses Maladie de Wilson Hémochromatose Déficit en α-antitrypsine Alcoolisme chronique Cirrhose biliaire primitive Cholangite sclérosante</p>	<p>Hépatite A Hépatite B, B-D Hépatite C Hépatite E Virus d'Epstein-Barr Virus herpès simplex Cytomégalovirus Hépatites médicamenteuses Maladie de Wilson</p>

HAI & maladies extra-hépatiques

Associations fréquentes	Associations rares (cas rapportés)
<p>Hypo- et hyperthyroïdie Polyarthrite et arthropathies Rectocolite hémorragique Rash cutané</p>	<p>Diabète insulino-dépendant Syndrome sec (Sjögren) Dermatite herpétiforme Maladie Coeliaque Maladie de Biermer Vitiligo Anémie hémolytique auto-immune Thrombopénie auto-immune Neutropénie Pleurésie Péricardite Pneumopathie interstitielle Myasthénie Neuropathie périphérique Glémérulonéphrite Acidose tubulaire Pyoderma gangrénosum Urticaire Myosite ...</p>

Connectivites et Hépatite Auto-immune

Au cours de l'HAI

- **Sclérodermie** **rare**
- **Arthrite rhumatoïde** **1 - 5 %**
- **Lupus systémique** **1 - 5 %**
- **Arthralgies** **50 %**
- **Ac antinucléaires** **70 %**
- **Facteur rhumatoïde** **<10%**

Score International d'HAI (2008)

Variable	Seuil	Points
AAN ou AML	$\geq 1/40$	1
AAN ou AML ou anti-LKM1 ou anti-SLA	$\geq 1/80$ $\geq 1/40$ positif	2*
IgG	$> N$ $> 1,1 N$	1 2
Histologie hépatique (nécessaire présence d'une hépatite)	Compatible avec HAI Typique d' HAI*	1 2
Absence d'hépatite virale	oui	2

≥ 6 : AIH probable, ≥ 7 : AIH affirmée

Hennes et al. Hepatology 2008

Les scores en pratique

- ◆ Pas d'application « mécanique »
- ◆ Ne se substitue pas aux critères habituels
- ◆ Aide aux cliniciens dans situations atypiques

Autres hépatites autoimmunes

HAI sans auto-anticorps

Non différente du type I

Czaja et al. Gastroenterology 1993

Intérêt du score d'HAI ?

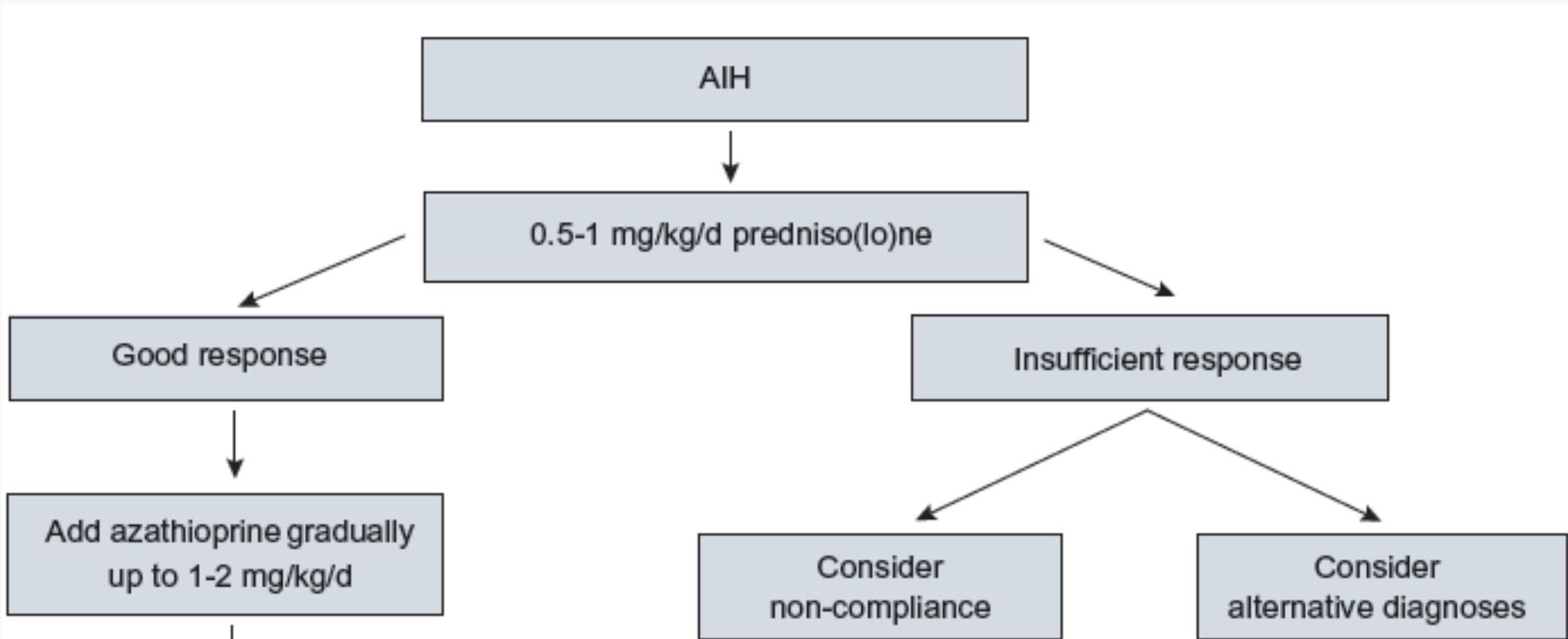
APS-1 (autoimmune polyendocrine syndrome type 1)

Anti-LM (CYP1A2)

HAI versus Lupus

Données	En faveur HAI	Commun	En faveur LES
Cliniques	-	Arthralgies	Polysérite
Biologiques	-	Hyper-yglob. ↗transaminases	Thrombopénie
Immunologiques	AML (actine) LKM1	AAN anticardiolipine	Anti-DNA natifs Antiribosom.
Histologiques	Hépatite d'interface Infiltrat lympho- plasmocytaire Cirrhose	-	Hépatite lobulaire

HAI : traitement (1)



HAI : traitement (2)

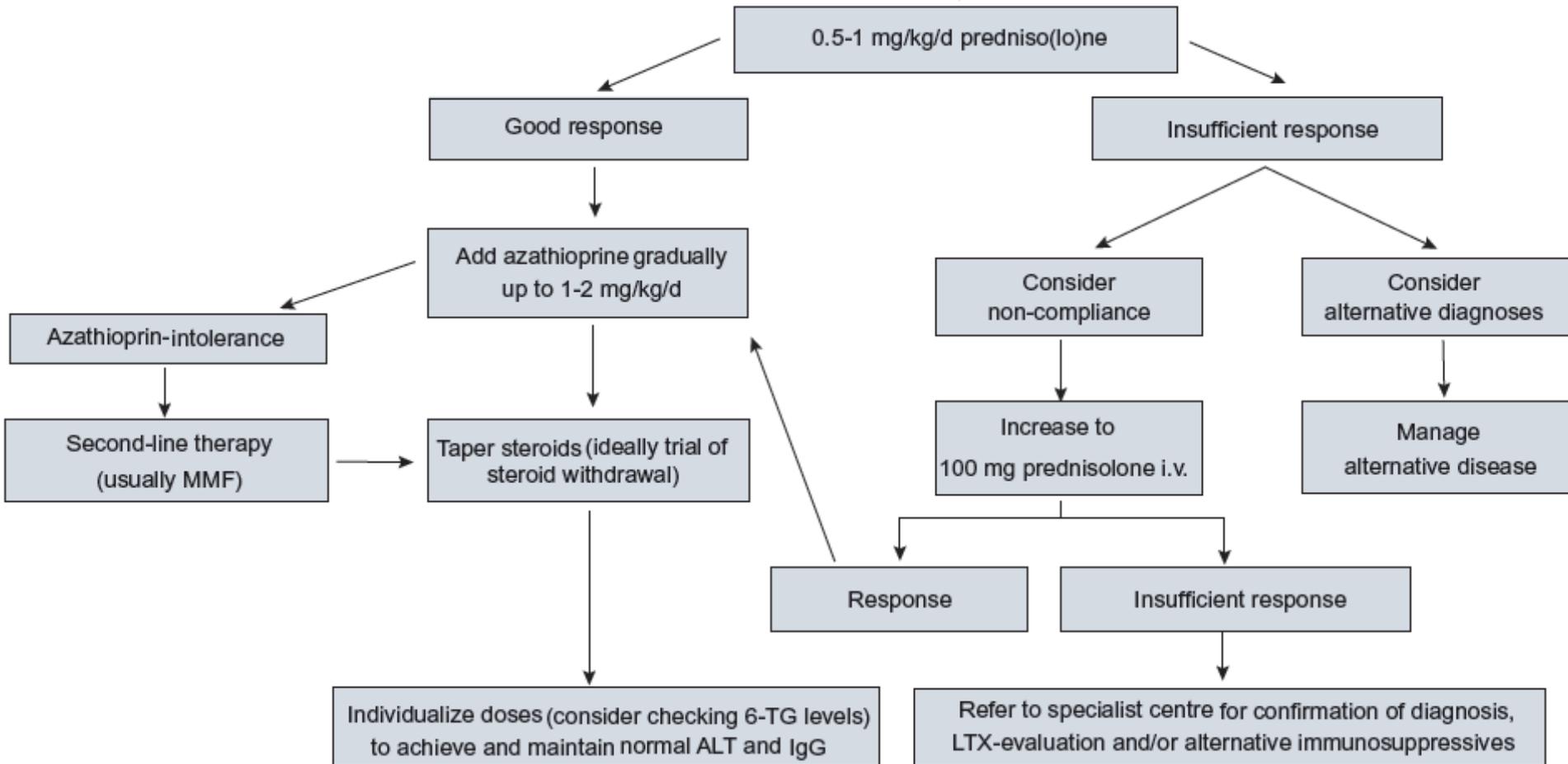
Exemple : adulte de 60 kg

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 according to body weight.

** ne pas débiter si bilirubine > 100 µmol/l

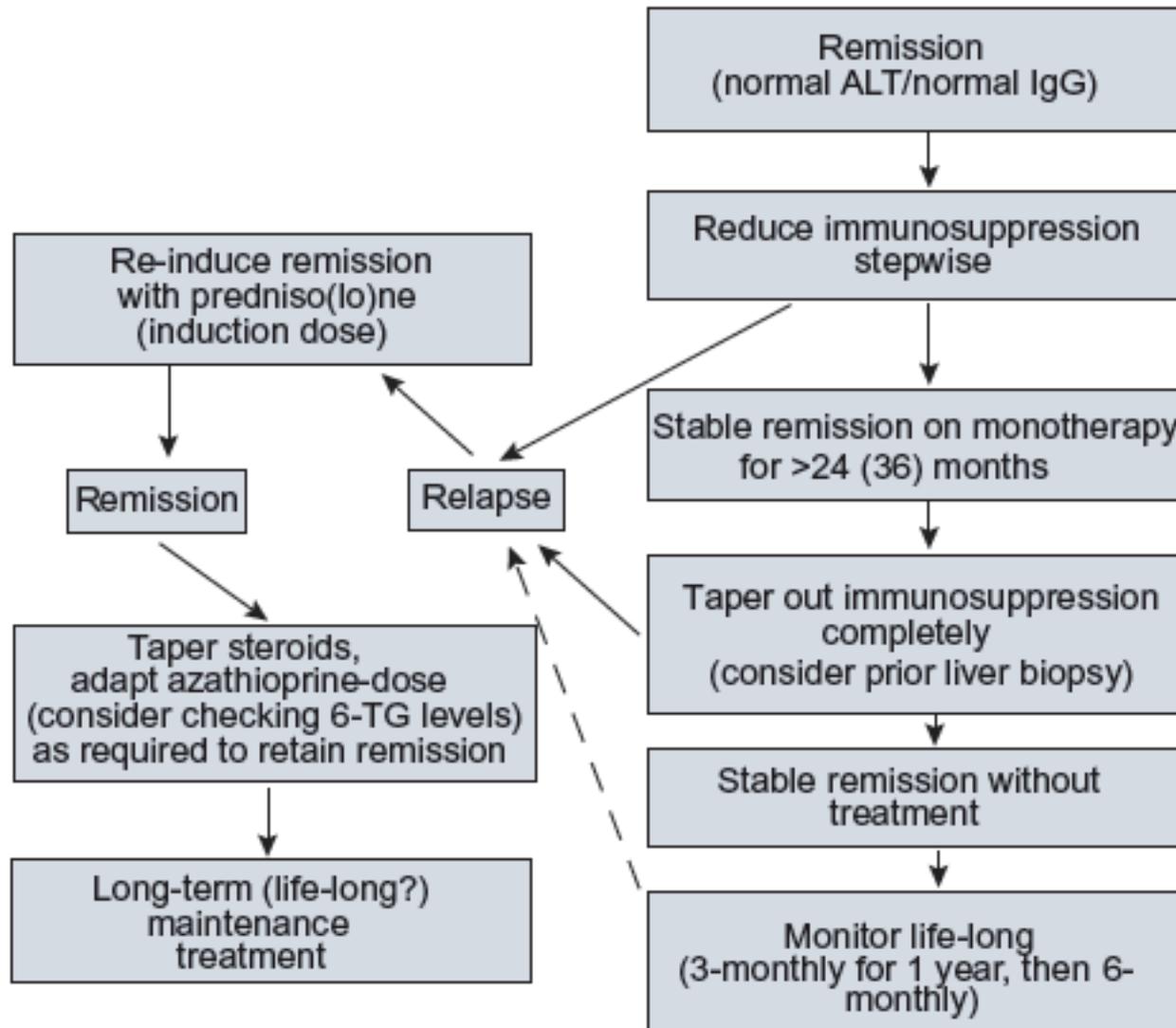
HAI : traitement (3)



HAI : traitement (4)

- Forme aiguë sévère (TP < 50%)
 - Référer à un centre de transplantation hépatique
 - Corticostéroïdes IV à forte dose (≥ 1 mg/kg/j)
- Forme aiguë non sévère et sans cirrhose
 - Intérêt du budésonide (bénéfice sur effets 2^{aires})¹
- Réponse au traitement
 - Rémission biochimique : normalisation des transaminases et des γ globulines
 - Rémission histologique : pas d'inflammation ou inflammation minime

HAI : traitement (5)



Rare

Cholangite sclérosante primitive

Cholangite Sclérosante primitive (CSP)

Epidémiologie

Homme 2/3

40 ans

Prévalence < 1/100.000

Association avec colite inflammatoire 2/3

Rectocolite hémorragique 87%

Maladies de Crohn 13%

2,5 à 7,5% des MICI

1 CSP pour 100 cirrhose alcoolique

CSP - Diagnostic

4 grands signes

1. Biologie : cholestase chronique
2. Histologie : cholangite fibreuse et oblitérante
3. Imagerie : anomalies des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques
4. Association à une autre maladie (RCH ou maladie de Crohn)

Diagnostic retenu si présence de 2 (dont histologie du foie ou imagerie) de ces 4 critères, en l'absence d'autre étiologie identifiable.

CSP - Histoire naturelle

Médiane de survie 9 - 12 ans

Farrant et al. Gastroenterology 1991

Evolution indépendante de la colite et de la CSP

Au cours d'un RCH la présence d'une CSP augmente de risque d'adénocarcinome colique (RR = 5)

Brentnall et al. Gastroenterology 1996

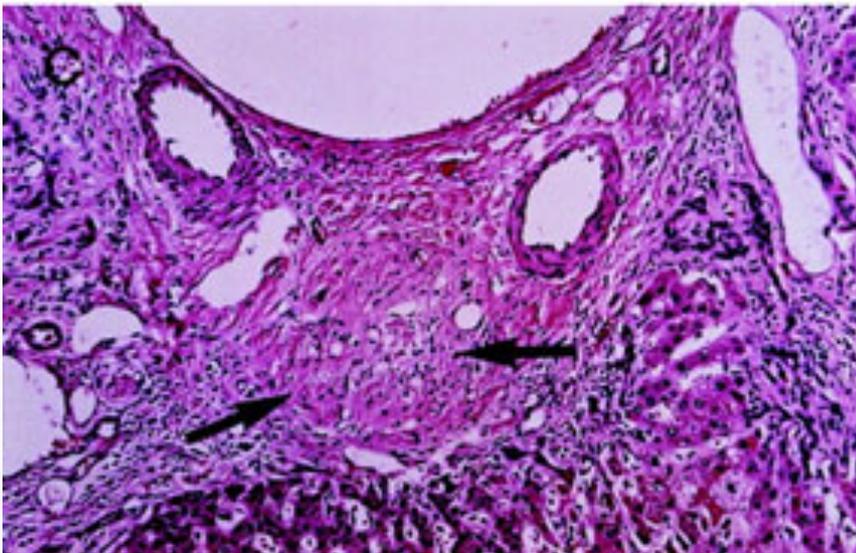
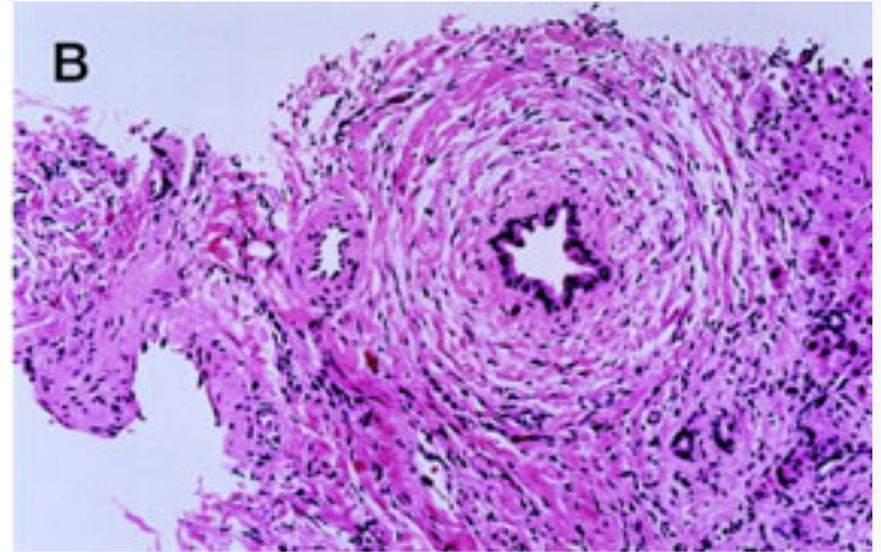
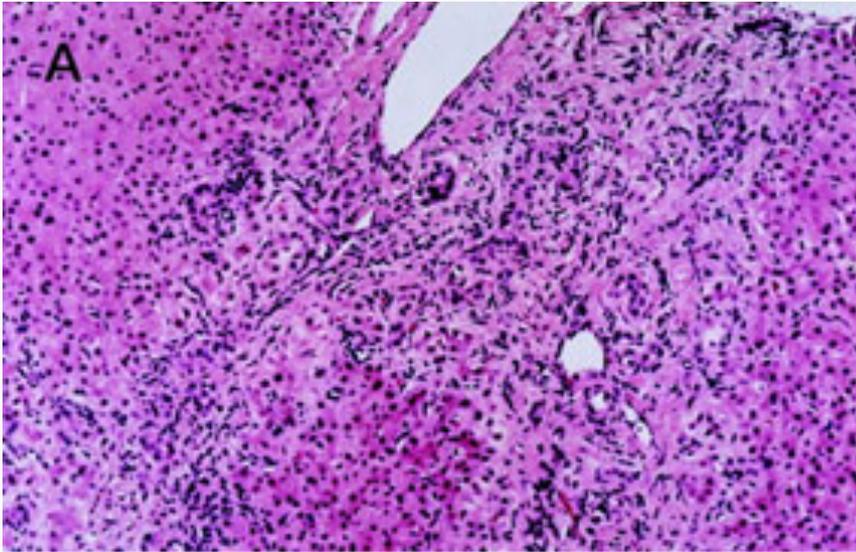
Cholangiocarcinome 10 – 15 % (autopsie : 0 – 42 %)

Rosen et al. Ann Surg 1991; Narumi et al. Hepatology 1995

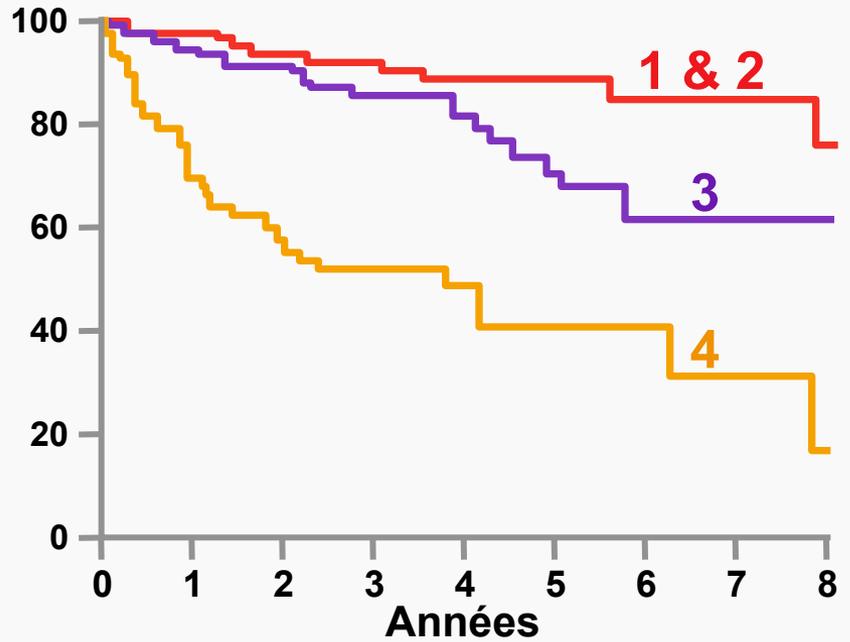
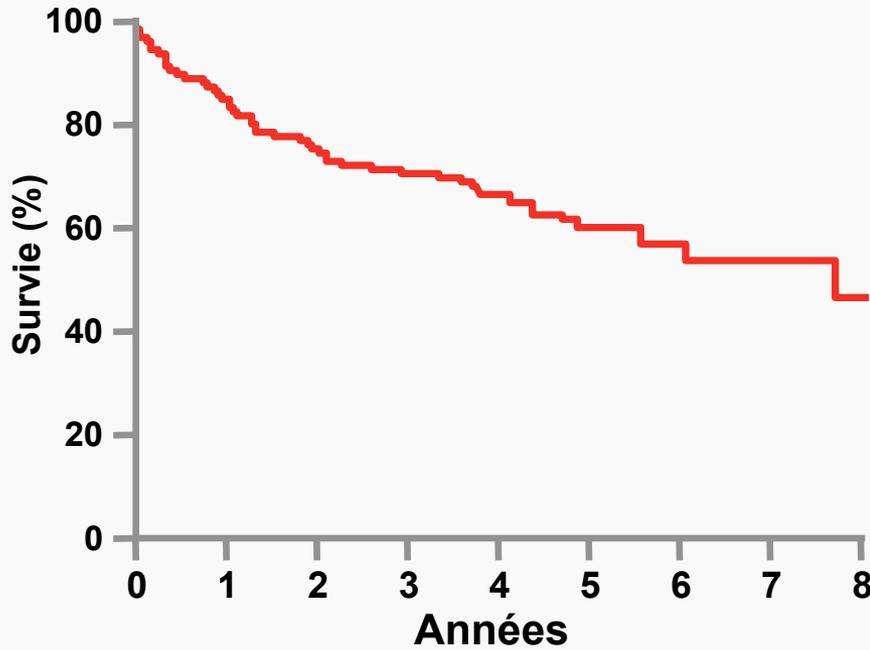
CSP - Anatomopathologie

Stade 1	Lésions épithéliales biliaires Infiltrat inflammatoire lymphocytaire et à PNN Prolifération néoductulaire Fibrose en « bulbe d'oignon »
Stade 2	Atteinte de la lame bordante Ductopénie
Stade 3	Septa fibreux entre les espaces portes Ductopénie, cholestase
Stade 4	Cirrhose

CSP – Anatomico-pathologie



Cholangite Sclérosante Primitive - Survie



CSP - Signes cliniques

Interrogatoire

Asymptomatique (sauf asthénie) 44%

Symptômes (56%)

douleurs abdominales 37 %

Ictère (30%)

Prurit (30%)

Fièvre (17%)

Ascite (4 %), Hémorragie digestive (4 %)

Délai entre premier signe et diagnostic : 52 mois

Examen clinique

Hépto-splénomégalie

Ictère rare (début)

Pas de signes d'insuffisance hépto-cellulaire

CSP - Examens complémentaires

Biologie

Cholestase, élévation modérée des ALAT

Élévation intermittente de la bilirubinémie

Hyper-gamma-globulinémie (30%) (IgM)

Hypo-albuminémie (MICI)

pANCA

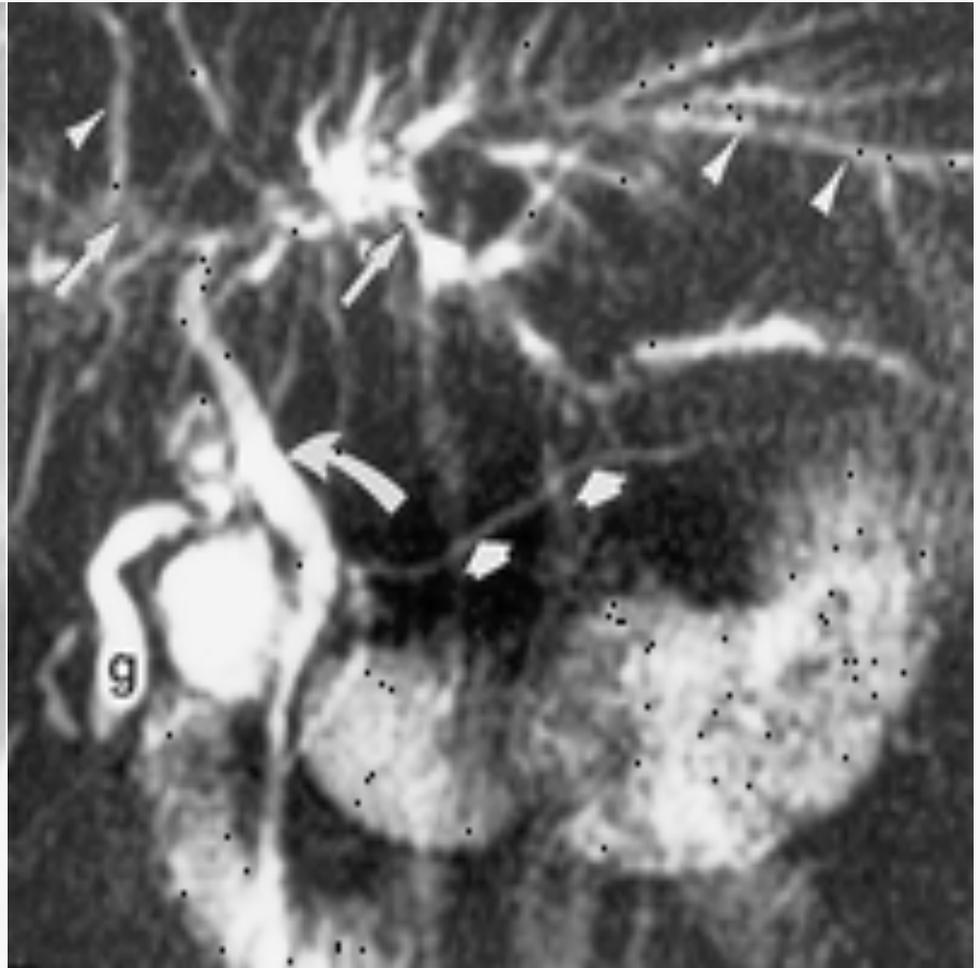
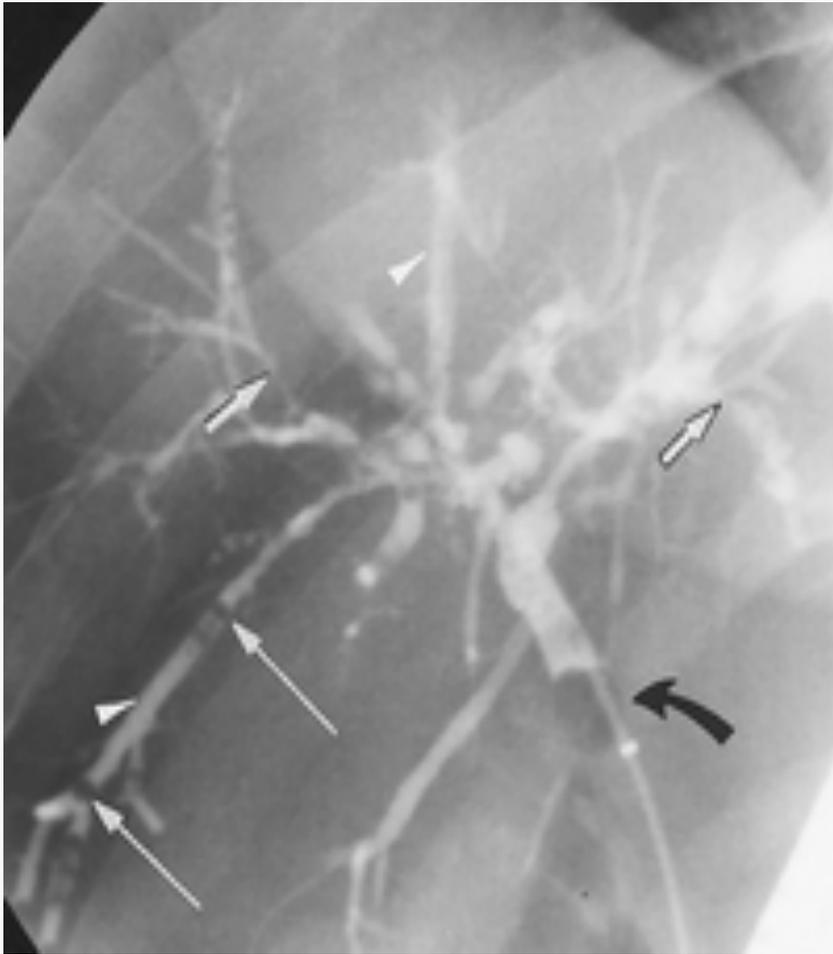
Examens morphologiques

Echographie

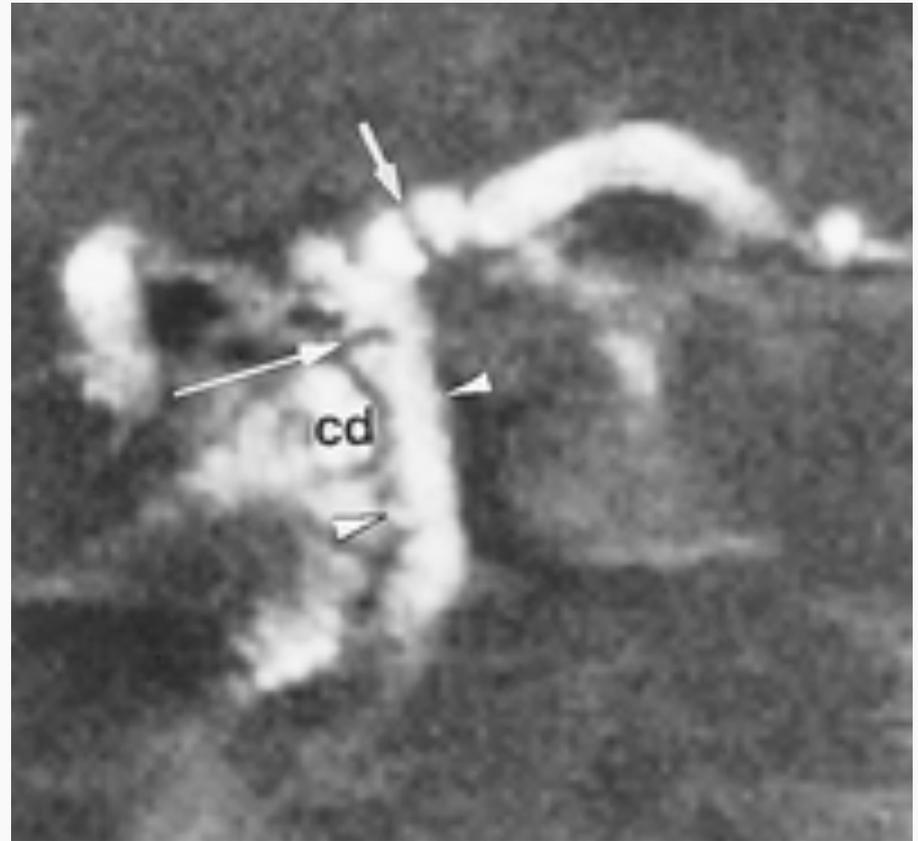
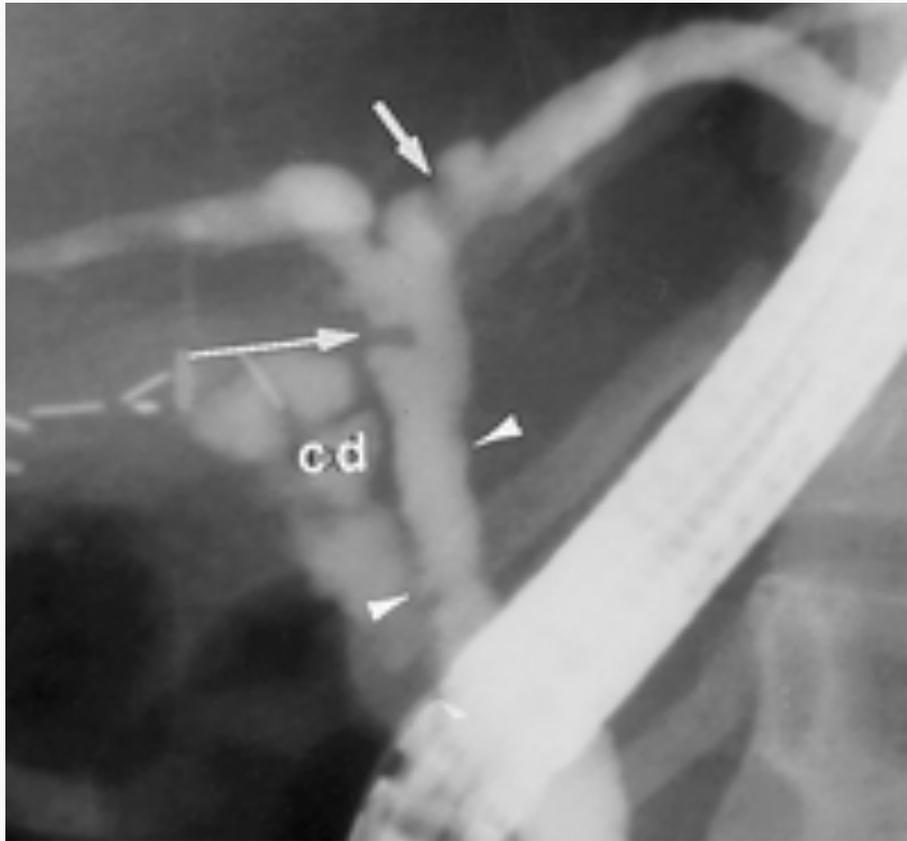
CPRE : Morbidité : 2 – 12 % (thérapeutique)

Bili-IRM : première intention

CSP- Diagnostic



CSP- Diagnostic



CSP - Diagnostic différentiel

Cholangiocarcinome

Biologique : Ca 19-9 (ACE)

Nichols et al. Mayo Clinic Proc 1993

Ca 19-9 + ACE x 40 : VPP 100% si > 400

Ramage et al. Gastroenterology 1995

Mutation Ki-Ras (bile)

Tomographie Fluoro-2- désoxyglucose (PET-scan) ?

Keiding et al. Hepatology 1998

CSP - Diagnostic - Conclusions

Le diagnostic de CSP est à évoquer devant toute anomalie chronique des tests hépatiques d'étiologie indéterminée

Les examens essentiels sont la bili-IRM, la PBH et la coloscopie avec biopsies

Deux tableaux particuliers peuvent correspondre à des CSP débutantes :

Cholangite sclérosante des petites VB

Forme mixte CSP-HAI

CSP - Traitement

Traitement médicamenteux (?)

Immunosuppresseur

Corticoïdes

Azathioprine

Ciclosporine

Méthotrexate

Pénicillamine

Acide ursodésoxycholique (AUDC)

Traitement endoscopique (dilatation +/- prothèse)

Transplantation

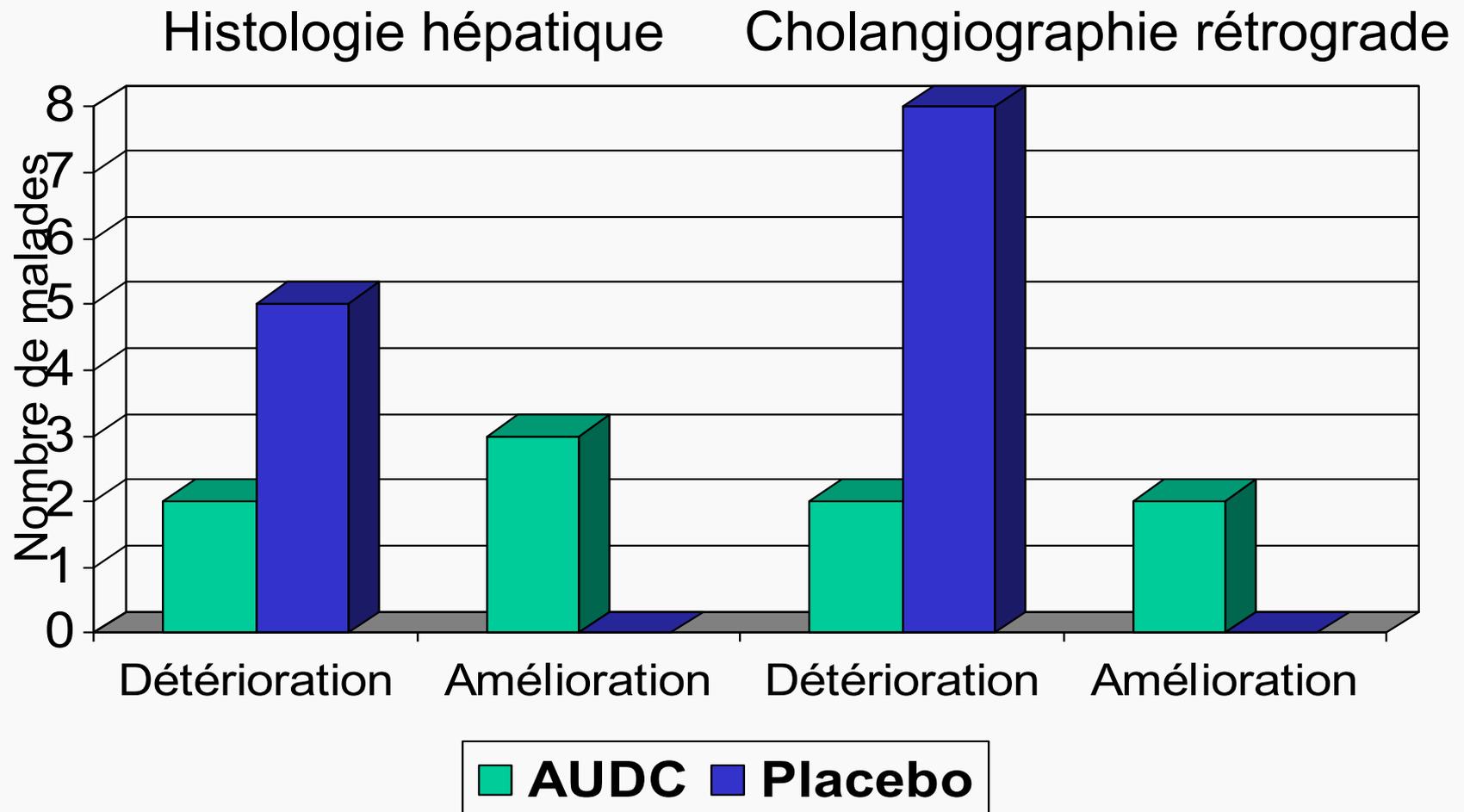
CSP & AUDC

AUDC (≤ 15 mg/kg/j) versus placebo

	n	Bénéfice AUDC / placebo		
		Biologie	Histologie	Survie
Beuers 1992	14	OUI	OUI	NON
Lo 1992	18	NON	NON	-
Van Thiel 1992	48	OUI	-	-
Stiehl 1994	20	OUI	OUI	-
De Maria 1996	59	NON	NON	-
Lindor 1997	105	OUI	NON	NON
Van Hoogstraten 1998	48	OUI	NON	NON

CSP & AUDC

AUDC à forte dose (20 mg/kg/j) pendant 2 ans



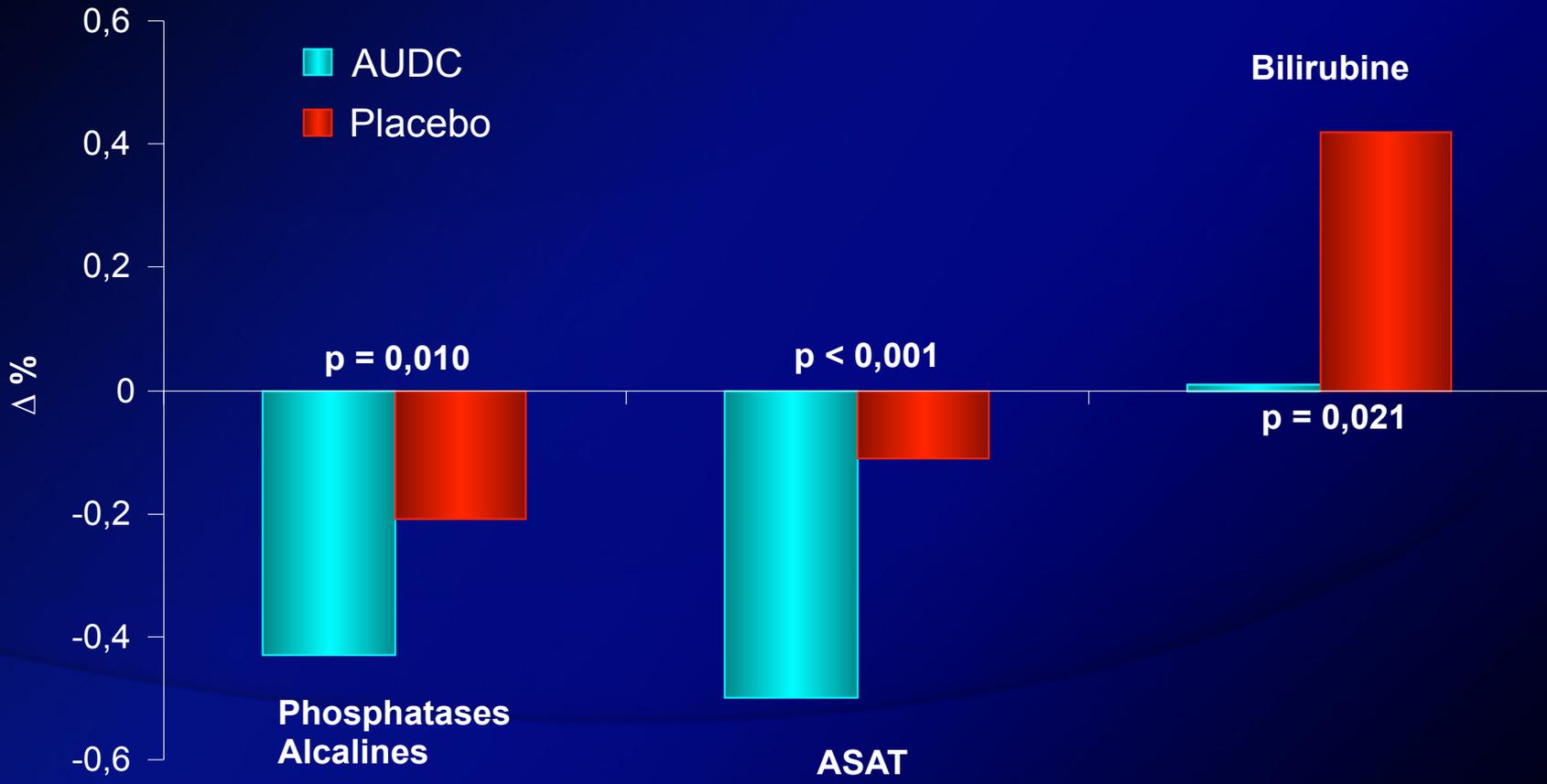
D'après Mitchell et al. *Gastroenterology* 2001

Cholangite sclérosante primitive : l'acide ursodésoxycholique à très forte dose est-il délétère ? (1)

- 150 cholangites sclérosantes primitives
- Stratification
 - Stades I ou II versus III ou IV
 - Varices œsophagiennes : oui versus non
 - Score Mayo Clinic : $< 1,5$ versus $\geq 1,5$
- Randomisation
 - Bras acide ursodésoxycholique (n = 76) : 28-30 mg/kg/j
 - Bras placebo (n = 74)
- Suivi prévu de 4 ans

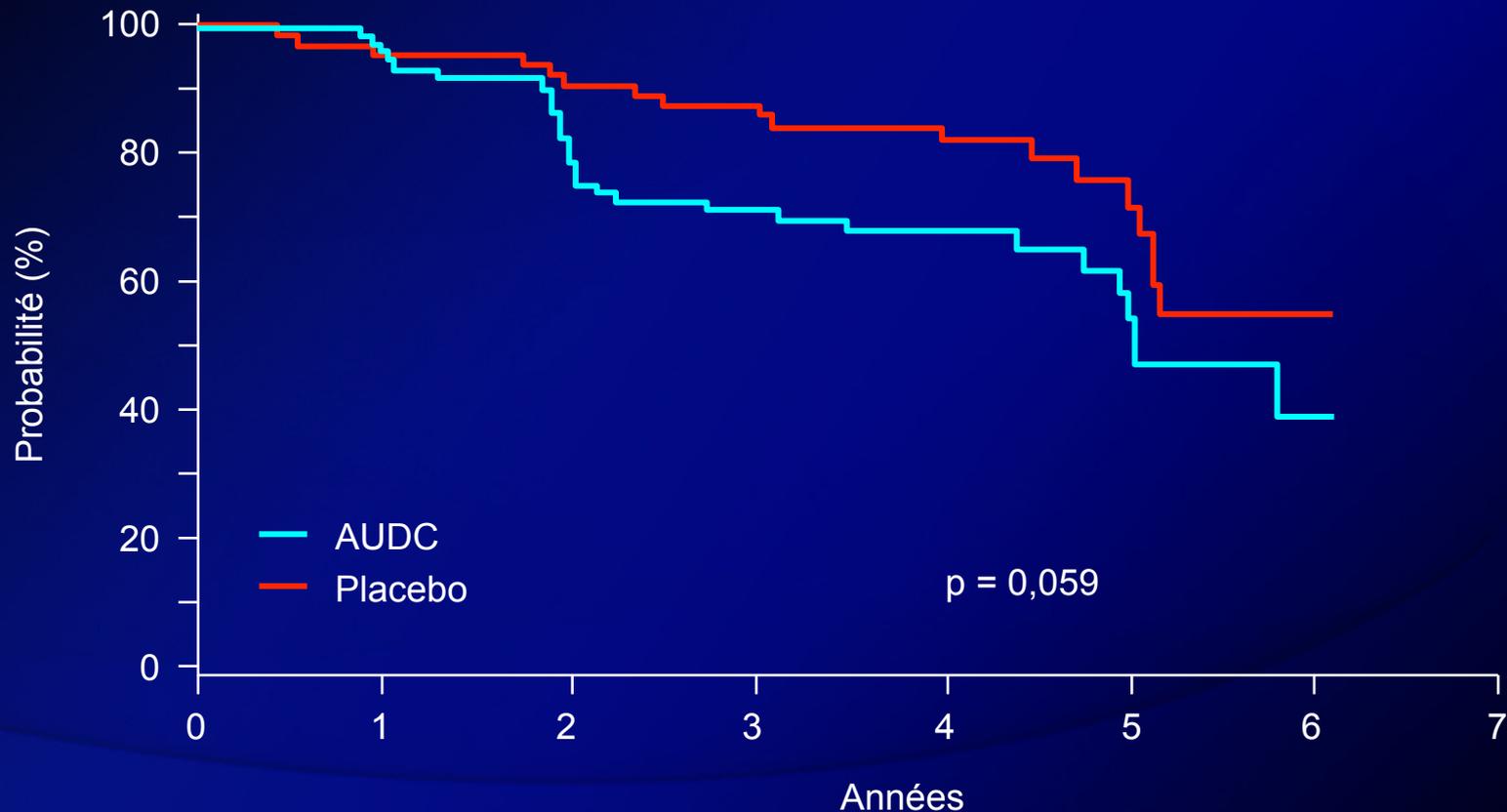
Cholangite sclérosante primitive : l'acide ursodésoxycholique à très forte dose est-il délétère ? (2)

Évolution des enzymes hépatiques entre le taux initial et à 36 mois en fonction du traitement



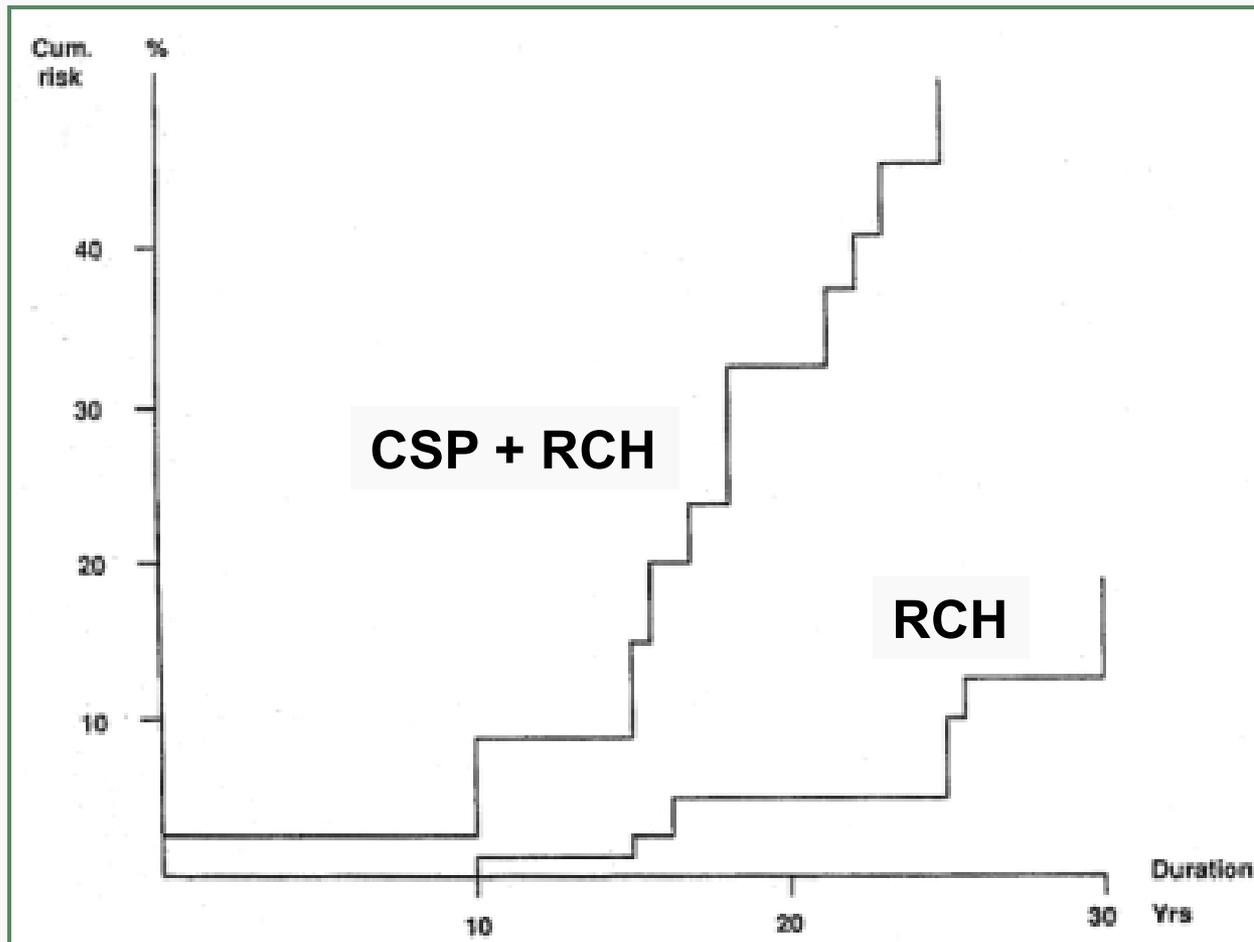
Cholangite sclérosante primitive : l'acide ursodésoxycholique à forte dose est-il délétère ? (3)

Survie sans transplantation hépatique ni complication (non ajustée)

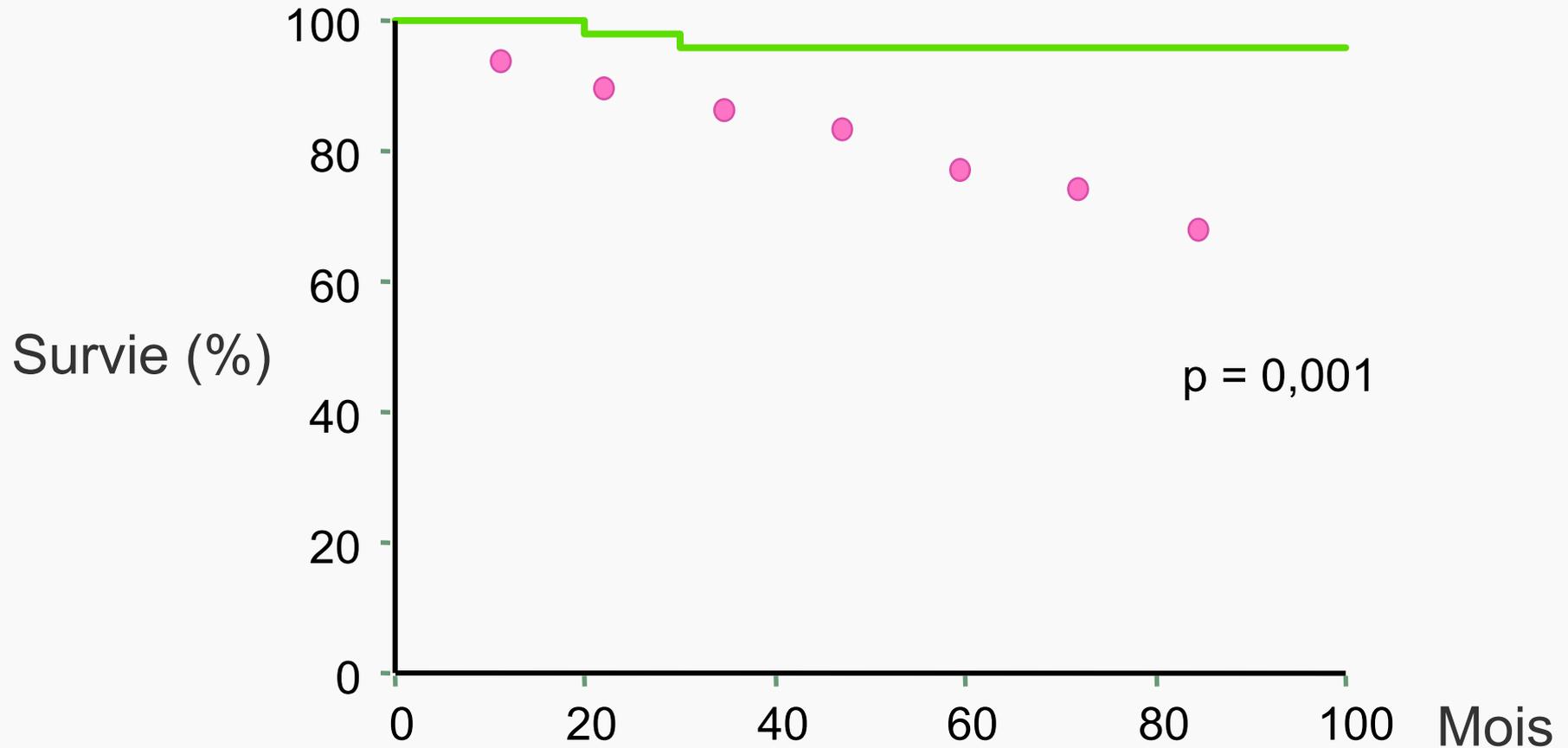


CSP et RCH

Augmentation du risque de cancer du colon



CSP : Effet de l'AUDC & des dilatations endoscopiques



Traitement CSP - Recommandations

AUDC : au moins 15/mg/kg/j

(20 mg/kg/j à doses progressives)

Traitements associés dans 2 circonstances :

Sténose unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la VBP: dilatation au ballonnet +/- prothèse biliaire temporaire

Arguments en faveur d'une HAI associée (hépatite d'interface d'activité marquée) : corticoïdes \pm azathioprine

CSP & transplantation hépatique

Indications habituelles :

Ictère prolongé avec bilirubinémie $> 100 \mu\text{mol/l}$

Score de Child Pugh B ou C

Episodes répétés d'angiocholite mal contrôlés
par les antibiotiques

Complication de la cirrhose (HTP)

Contre-indication habituelle : cholangiocarcinome connu

Surveillance de la CSP

Propositions

Tous les 6 mois : examen clinique, tests hépatiques simples, échographie, ACE

Tous les ans : imagerie des voies biliaires (bili-IRM)

Tous les 4 ans : ponction biopsie hépatique (?)

NB : au stade de cirrhose : surveillance habituelle

NB : surveillance de la (pan)colite

CSP - Brossage endobiliaire & cholangiocarcinome

Interprétation difficile de la cytologie en raison des modifications inflammatoires propres à la CSP

Sensibilité : 60%; Spécificité : 89%

VPP : 59%; VPN : 89%

Ponsioen et al. Endoscopy 1999

→ Nouvelles techniques endoscopiques : SpyGlass*

CSP - Conclusions (1)

La CSP reste une maladie hétérogène et mal connue.

Globalement, sa prise en charge et son traitement relèvent de la NON Evidence Based Medicine.

Seule la transplantation hépatique a une efficacité démontrée en terme de survie.

CSP - Conclusions (2)

L'acide ursodésoxycholique à doses fortes (≥ 20 mg/kg/j) pourrait être un traitement efficace dans les formes débutantes.

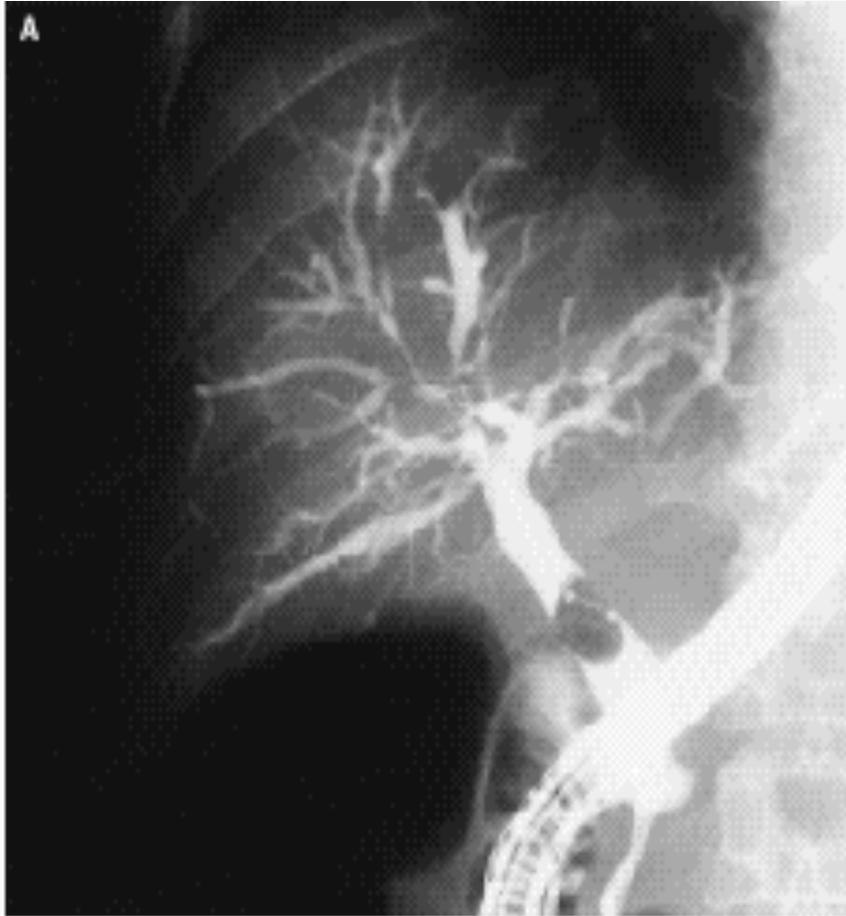
La combinaison avec un traitement immuno-suppresseur est probablement bénéfique lorsqu'une composante autoimmune est identifiée.

Le diagnostic précoce de la CSP devrait permettre une meilleure connaissance de la maladie et une amélioration de son pronostic à long terme.

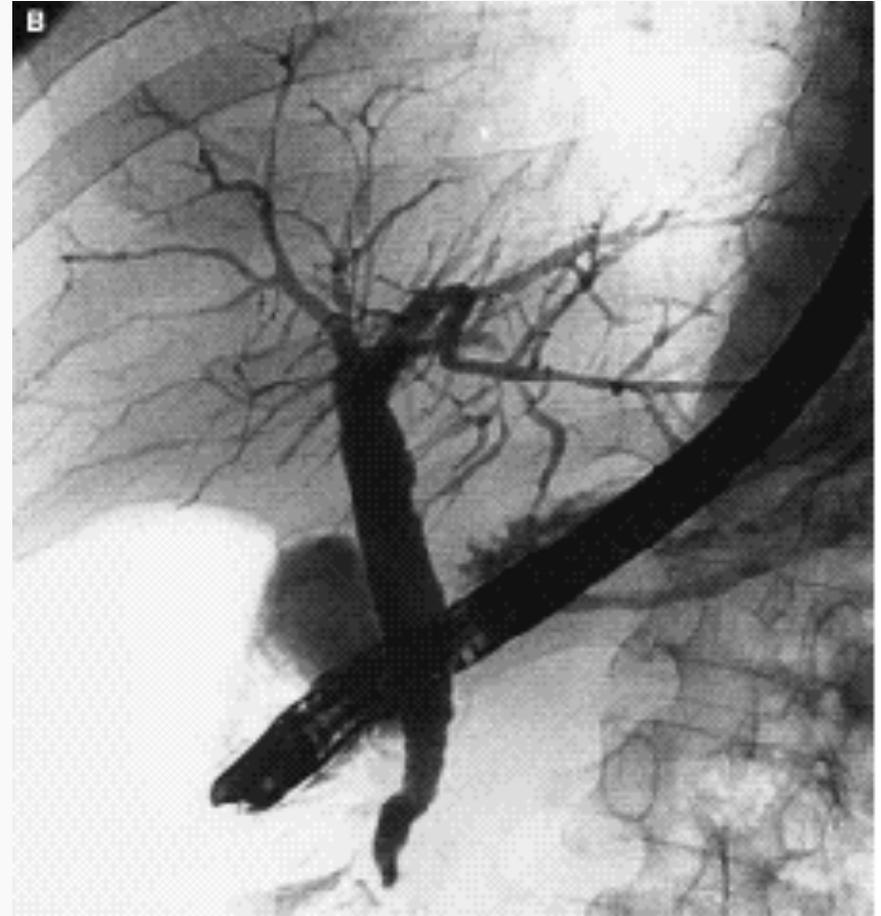
Cholangite à IgG4 (vs. CSP)

- Maladie rare
- Ictère chez un homme de plus de 60 ans
- IRM avec bili-IRM :
 - Atteintes des voies biliaires intra- et extra-hépatiques
 - Atteinte vésiculaire, pancréatique...
- Pas de MICI associée
- Biologie
 - Globulines (parfois ↗ IgE et hyperéosinophilie)
 - ↗ IgG4 (spécificité < 100%, significatif si > 140 mg/dl)

Cholangite IgG4 : Réponse aux Corticoïdes



Au diagnostic



Après 3 mois de corticoïdes + Aza.

Erkelens et al. Lancet 1999

Atteintes viscérales de la maladie à IgG4

Abdomen	Thorax	Tête et cou	SNC
Pancréas : pancréatite auto-immune I Biliaire : cholangite sclérosante et cholécystite Foie : HAI IgG4, pseudo-tumeurs inflammatoires Reins : IRC, néphrite interstitielle, pseudo-tumeurs Tube digestif Mésentère et épiploon Prostate et canaux déférents...	Pneumopathies interstitielles Pseudo-tumeurs inflammatoires Médiastinites Péricardites Mastites Thyroïdites	Dacryoadénite sclérosante Pseudo-tumeur de l'orbite Sialadénite chronique Syndrome de Mickulicz Rhinosinusite chronique	Hypophysite Pachyméningite Encéphalite

Traitement de la maladie à IgG4

- Maladie très cortico-sensible
- Schéma Mayo-Clinic ¹
 - Prednisone 40 mg/j pendant 4 semaines
 - Puis diminution de 5 mg/ semaine
 - Traitement total de 11 semaines
- Rémission dans 90% (complète 60%)
- Rechutes fréquentes (50% à 2 ans) mais cortico-sensibles

¹ Ghazale A et al. Gastroenterology 2008

Maladies « auto-immunes » du foie

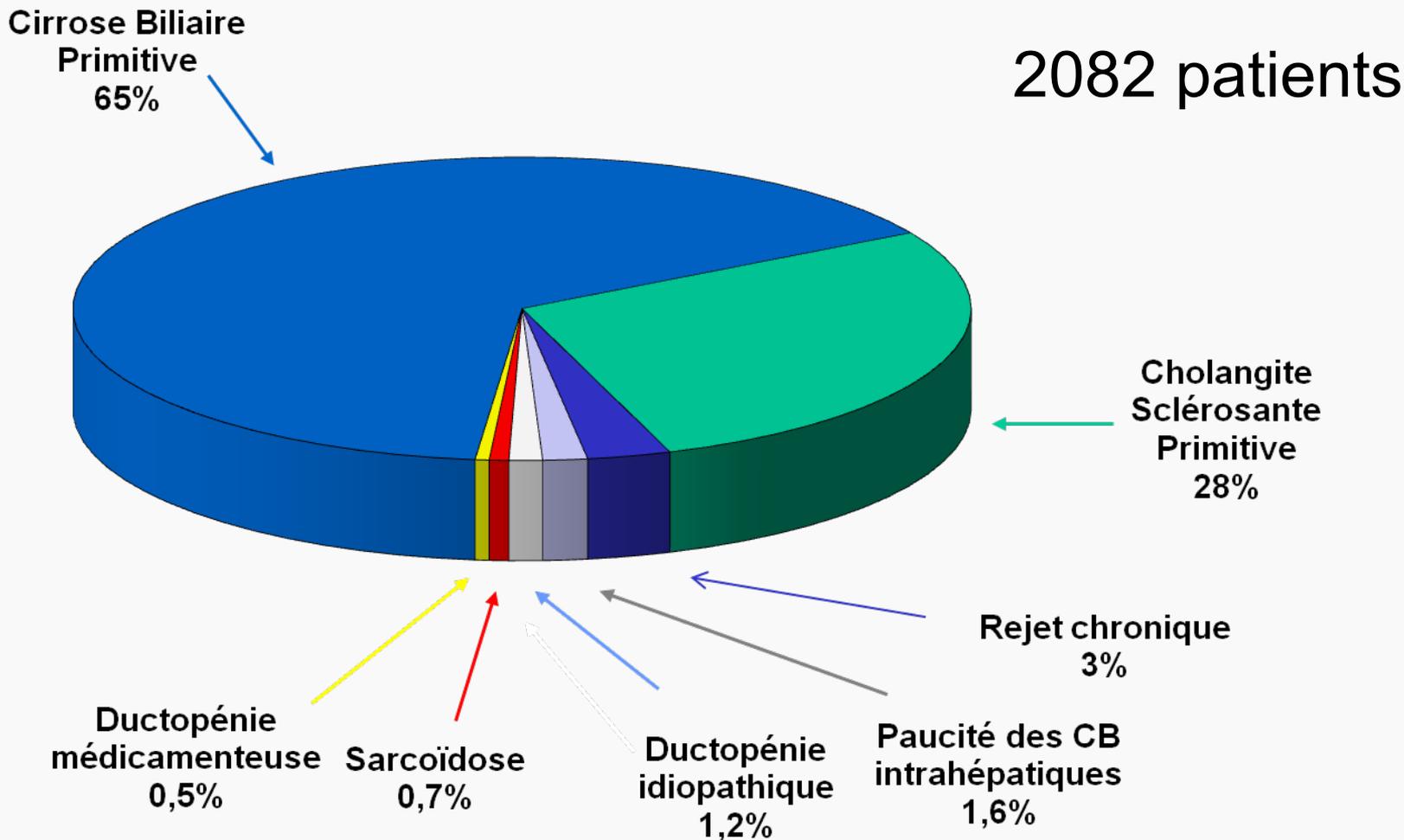
Atteinte de l'hépatocyte : HAI

Atteinte voies biliaires : CBP & CSP

Maladies « auto-immunes » du Foie

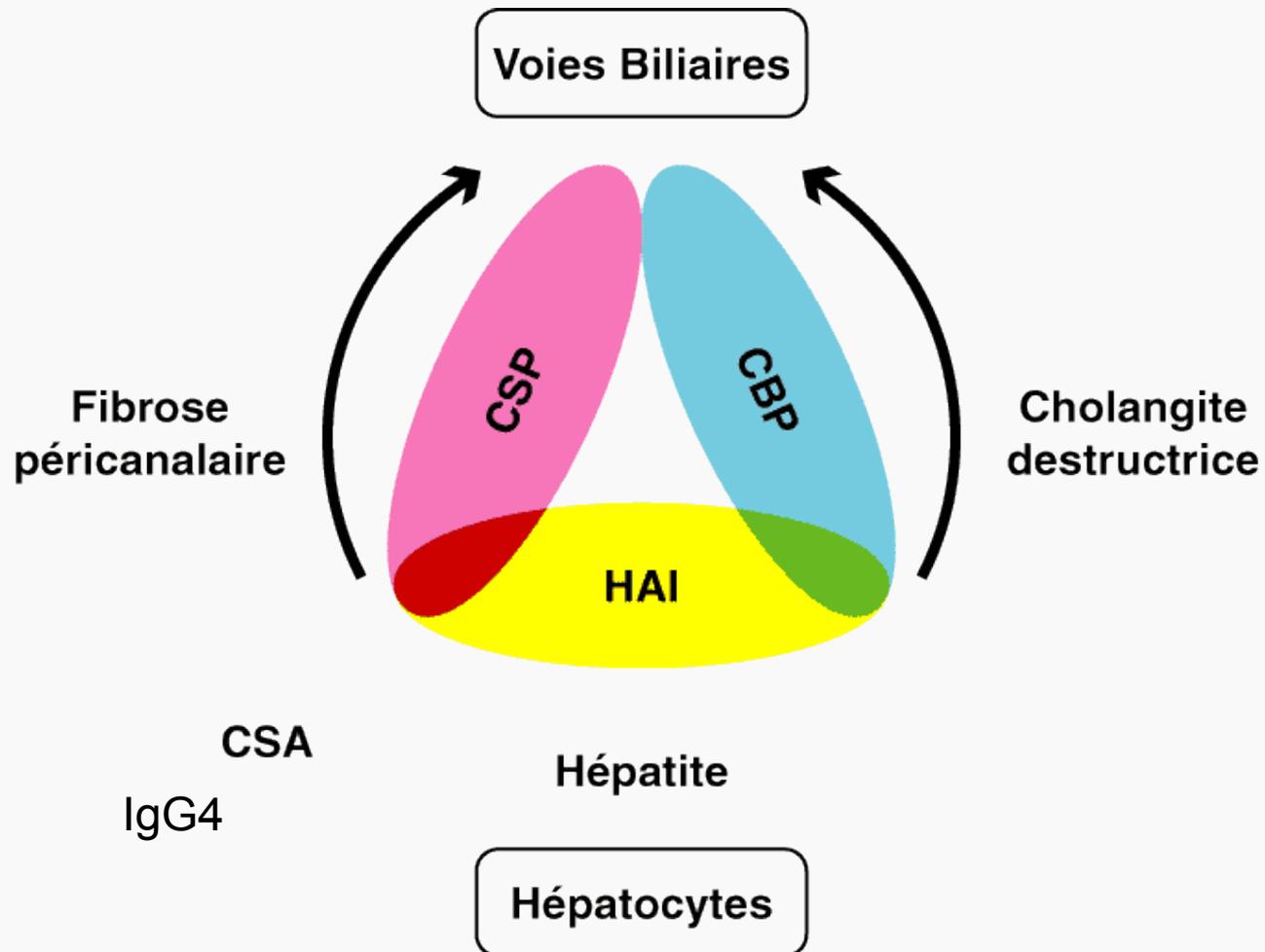
Caractéristiques	Auto - immunité classique	HAI	CBP	CSP
Prédominance féminine	oui	oui	oui	non
Enfants et adultes	oui	oui	non	oui
Auto AC « spécifiques »	oui	oui	oui	non
Association HLA	oui	oui	non	oui
Maladies associées autoimmunes	fréquentes	fréquentes	assez fréquentes	rares
Réponse au TT immunosuppresseur	bonne	bonne	faible	médiocre

Maladies des voies biliaires intra-hépatiques (Ludwig 1998 - Mayo Clinic)



Formes mixtes

Overlap Syndromes



Forme mixte CBP – HAI

Overlap Syndrome

Une hépatite autoimmune (HAI) peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une CBP

Les signes devant faire suspecter une HAI sont :

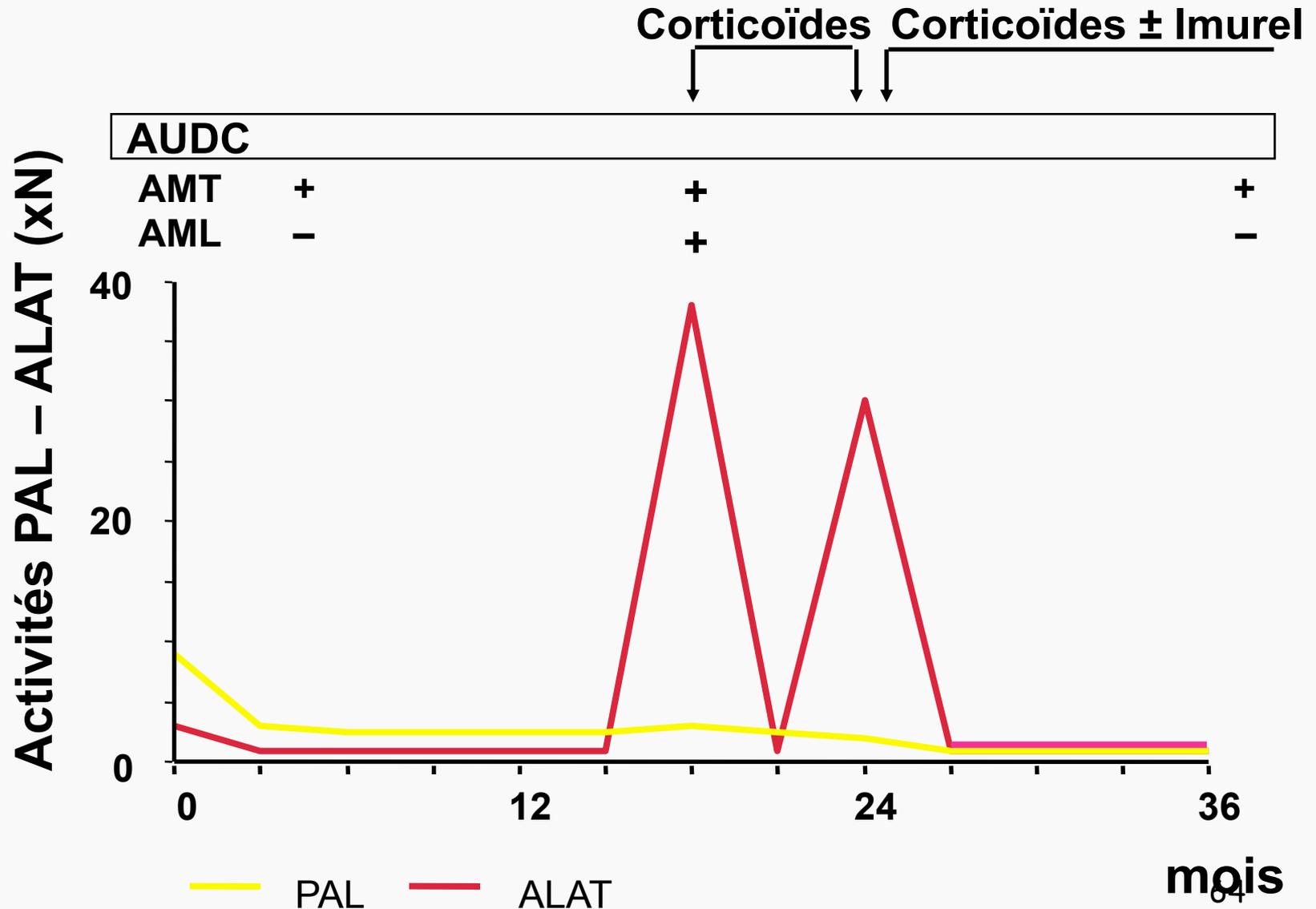
l'élévation des ALAT $> 5 \times N$

l'élévation des IgG $> 2 \times N$ ou la présence d'antimuscule lisse
des lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées

Définition stricte :

≥ 2 critères de CBP et ≥ 2 critères de HAI

Forme mixte successive CBP – HAI



Forme mixte CSP – HAI (1)

Association possible CSP – HAI

Critères classiques :

biologiques (ALT > 5 x N)

immunologiques (AML ⊕)

histologiques (hépatite d'interface marquée)

Score d'HAI ?

Prévalence exacte?

1,4 – 53,8 %

Plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune