

Hépatites auto-immunes au cours du lupus systémique :

Etude rétrospective et revue de la littérature.

Raphaële Mestiri, Marc Pineton de Chambrun, Jérémy Augustin, Alexis Mathian, Miguel Hie, Micheline Pha, Fleur Cohen-Aubart, Frédéric Charlotte, Julien Haroche, Du Boutin, Isabelle Brocheriou, Zahir Amoura.

Congrès SNFMI Montpellier Juin 2019



HEPATITE AUTO IMMUNE (HAI) - Généralités

- Maladie immunologique du foie la plus fréquente
 - 11% à 20% de tous les cas d'hépatite chronique dans les pays occidentaux

Czaja, Hepatol Baltim Md. 2002

- Prédominance féminine

Van Gerven, World J Gastroenterol. 2016

- Adolescence et ménopause
- Physiopathologie mal connue

HEPATITE AUTO IMMUNE

Diagnostic

- Peu symptomatique à fulminante
- Cytolyse, hyper bilirubinémie
- **Ponction biopsie hépatique :**
 - Lésions nécrotico inflammatoires :
 - Hépatite d'interface
 - Infiltrat lymphoplasmocytaire
 - Rosette
 - Score METAVIR

Score IAIHG simplifié 2008

Clinical feature	Points
ANA or SMA <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 1:40$ • ANA or SMA $\geq 1:80$ or LKM1 $\geq 1:40$ or SLA-positive 	+1 +2
Serum IgG <ul style="list-style-type: none"> • >upper limit of normal • >1.1 times upper limit of normal 	+1 +2
Histologic findings <ul style="list-style-type: none"> • Compatible with AIH • Typical of AIH 	+1 +2
Hepatitis viral markers <ul style="list-style-type: none"> • Negative 	+2
Aggregate score without treatment <ul style="list-style-type: none"> • Definite AIH • Probable AIH 	≥ 7 ≥ 6

Hennes, Hepatol Baltim Md. 2008

HEPATITE AUTO IMMUNE - Traitement

- **Progression rapide vers cirrhose** en l'absence de traitement
 - 40% de décès dans les 6 mois suivant le diagnostic

Feld, Hepatol Baltim Md. 2005

- **Grande sensibilité aux corticoïdes ++**

- **Recommandations actuelles :**

- **Induction : prednisone** 1mg/kg/j \pm azathioprine
 - Jusqu'à normalisation du bilan hépatique
- **Entretien : azathioprine** 1 à 2mg/kg/j \pm prednisone faible dose
 - Jusqu'à 2 ans après normalisation du bilan hépatique +/- biopsie hépatique

EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015

- **Taux de survie à 20 ans >80%**

Roberts, Gastroenterology, 1996

LUPUS SYSTEMIQUE et FOIE

- **Anomalies du bilan hépatique fréquentes :**

- Touchant jusqu'à 60% des patients lupiques au cours de l'évolution de leur maladie

Runyon Am J Med. 1980

- Souvent considérées à tort comme spécifique du lupus

- Causes les plus fréquentes :

- **Hépatotoxicité médicamenteuse**
- **Hépatite virale concomitante**
- **Stéato hépatite non alcoolique favorisée par les stéroïdes**

- **Hépatite auto-immune au cours du lupus :**

- Association rare et méconnue, pas de large cohorte de patients

OBJECTIFS DE L'ETUDE

- **Décrire les HAI au cours du lupus systémique :**
 - Caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques
 - Complications
 - Evolution sous traitement
- **Comparer ces données à celles d'une revue de la littérature.**

MATERIELS ET METHODES

Étude rétrospective monocentrique descriptive

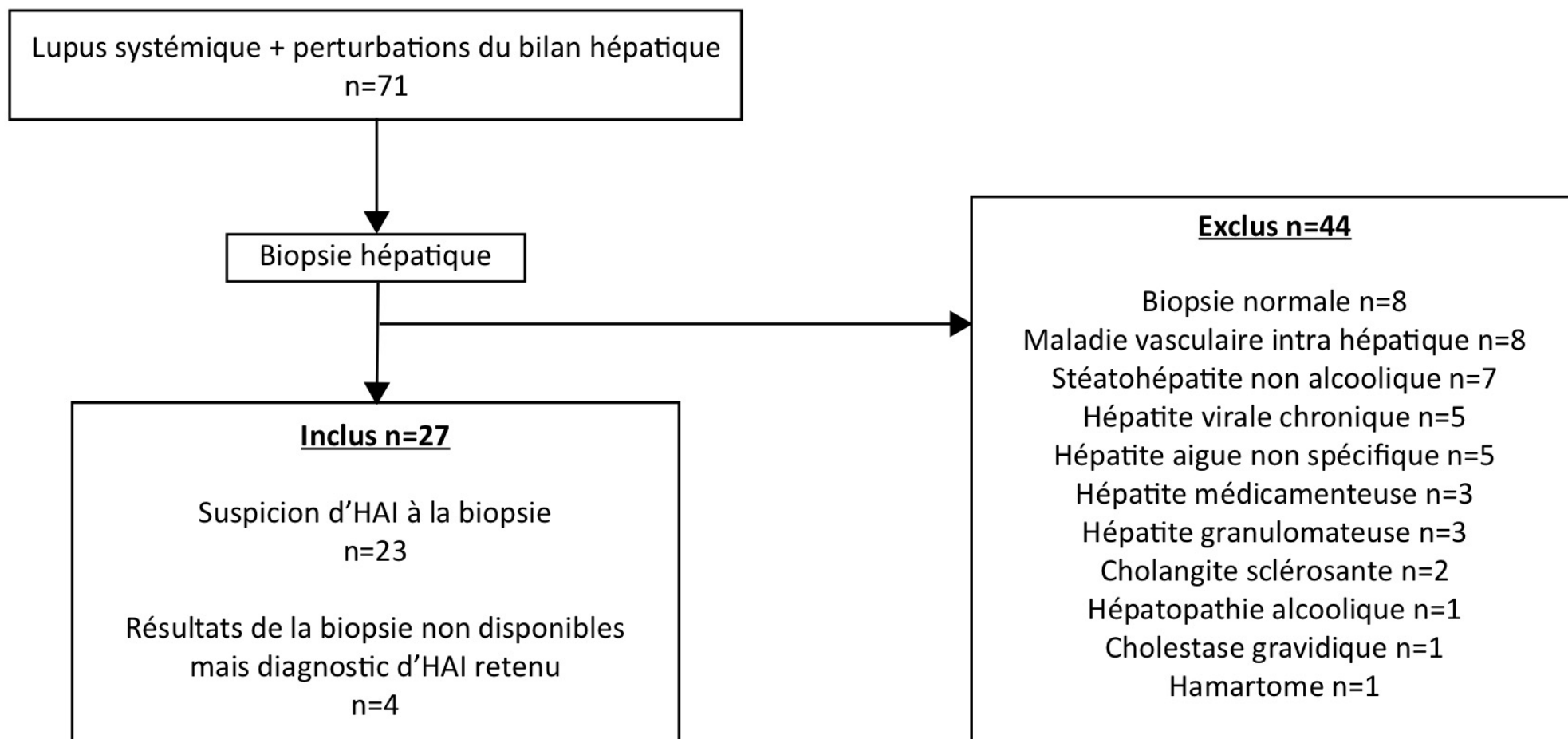
- Patients pris en charge entre 1981 et 2018
- Service de Médecine Interne 2 - Pitié-Salpêtrière
- **Critères d'inclusion :**
 - 1) âge > 18 ans,
 - 2) diagnostic de lupus systémique selon les critères ACR
 - 3) diagnostic d'HAI prouvé ou suspecté à la biopsie hépatique
- Base de données pour recherche par mots clés :
 - du service de médecine interne
 - du service d'anatomopathologie (classification ADICAP)

MATERIELS ET METHODES

Revue de la littérature

- Base de données MEDLINE, recherche par mots clés
- Critères de sélection des publications :
 - Période de 1990 à mai 2018
 - Cas cliniques ou séries
 - Langue anglaise ou française
 - Critères d'inclusion :
 - Diagnostic de lupus systémique
 - Diagnostic d'hépatite auto-immune avec ou sans preuve histologique

RESULTATS - Diagramme de flux



RESULTATS - Démographie

Table 1. Caractéristiques démographiques de la population d'étude		
Variable	*	n = 27
Femme		27/27 (100)
Poids, kg		59,9±12,9
Taille, cm	24	160,9±7,4
IMC, kg/m ²	24	22,6±4,3
Age au diagnostic du lupus, ans		32,3±17,1
Age au diagnostic de l'hépatite, ans		35,8±17,5
Durée de suivi, ans		9 [4-15]
Diagnostic lupus et hépatite concomitant		13/27 (48)
Diagnostic lupus puis hépatite		11/27 (40,7)
Diagnostic hépatite puis lupus		3/27(11,1)

RESULTATS – Lupus systémique (1)

Table 2. Lupus systémique : caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques		
Variable	*	n = 27
Manifestations cliniques		
Atteinte articulaire		24/27 (88,8)
Atteinte cutanée		17/27 (62,9)
Atteinte rénale		8/27 (29,6)
Atteinte pleuropéricardique		6/27 (22,2)
Atteinte neurologique		4/27 (14,8)
Scores		
SLEDAI2K au diagnostic du lupus		9 [6-11]
SLEDAI2K au diagnostic de l'hépatite		6 [3-10]
SLEDAI2K en fin de suivi		2 [0-3]

RESULTATS

Lupus systémique (2)

Données immunologiques	*	n=27
Anticorps anti-nucléaires \geq 1/160		27/27 (100)
Anticorps anti-ADN natifs		23/27 (85,2)
Anticorps anti-nucléosomes	26	14/26 (53,8)
Anticorps anti-ENA		16/27 (59,2)
Anti-RNP		11/27 (40,7)
Anti-SSA		10/27 (37)
 Anti-SM		8/27 (29,6)
Anti-SSB		2/27 (7,4)
Anti-Histone		2/27 (7,4)
Anti-Ribosome P		2/27 (7,4)
Anti-PCNA		1/27 (3,7)
Anticorps anti-ACL IgG		11/27 (40,7)
Anticorps anti-ACL IgM		5/27 (18,5)
Anticorps anti-B2GP1 IgG		1/27 (3,7)
Anticorps anti-B2GP1 IgM		0/27 (0)
Anticoagulant circulant		2/27 (7,4)
Fraction C3 au diagnostic, g/L		0,87 [0,56-1,25]
C3 diminué		11/26 (42,3)
Fraction C4 au diagnostic, g/L		0,13 [0,09-0,21]
C4 diminué		16/26 (61,5)

RESULTATS – Hépatite auto immune (1)

Table 3. Hépatite auto-immune : caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques

Variable	*	n = 27
Manifestations cliniques		
Douleurs abdominales		2/27 (7,4)
Hépatomégalie		6/27 (22,2)
Ictère		4/27 (14,8)
Ascite		1/27 (3,7)
Encéphalopathie		0/27 (0)
Données biologiques		
Aspartate aminotransférase, LSN	26	5 [3-10,1]
Alanine aminotransférase, LSN	26	5,4 [2-14,4]
g-glutamyltranspeptidase, LSN	25	5,3 [2,9-8,4]
Phosphatases alcalines, LSN	25	1,3 [0,7-2,2]
Bilirubine totale, µmol/L	23	20 [7-44]
Taux de prothrombine, %	21	83 [70-97]
Plaquettes, G/L	23	227 [122-292]

Données immunologiques	
Anticorps anti-muscle lisse \geq 1/80	14/27 (52)
Anticorps anti-LKM1	0/27 (0)
Anticorps anti-LC1	0/27 (0)
Anticorps anti-SLA	3/27 (11,1)
Anticorps anti-mitochondries de type M2	1/27 (3,7)
Gammaglobuline, g/L	21,7 [15,6-35,9]

Données histologiques		
Biopsie	23	23/27 (85,2)
Hépatite d'interface		17/23 (73,9)
Infiltrat lymphoplasmocytaire		16/23 (69,6)
Rosette		3/23 (13)
Signes biliaires		4/27 (17,4)
Stéatose		7/27 (25,9)
Classification METAVIR initiale	18	
A1		3/18 (16,7)
A2		7/18 (38,9)
A3		8/18 (44,4)
F0		4/18 (22,2)
F1		6/18 (33,3)
F2		2/18 (11,1)
F3		4/18 (22,2)
F4		2/18 (11,1)
Compatible	23	10/23 (43,4)
Typique	23	13/23 (56,5)

RESULTATS

Hépatite auto immune (2)

Scores diagnostiques	27	
Score international des HAI (1999)		15 [12-18]
Diagnostic certain		13/27 (48,1)
Diagnostic probable		9/27 (33,3)
Score international des HAI (2008)		7 [6-8]
Diagnostic certain		19/27 (70,4)
Diagnostic probable		4/27 (14,8)

RESULTATS

Traitement

Table 4. Traitements, complications et devenir de la maladie hépatique		
Variable	*	n = 27
Traitement		
Hydroxychloroquine		25/27 (92,6)
Durée, mois	25	76 [35,5-152,5]
Prednisone		25/27 (92,6)
Dose maximale, mg/j	25	45 [20-60]
Durée, mois	25	95 [37-156]
Budésonide		2/27 (7,4)
Méthotrexate		2/27 (7,4)
Azathioprine		20/27 (74)
Dose, mg/j	20	112,5 [100-150]
Durée, mois	20	52,5 [28,5-107,7]
Mycophénolate mofétil		7/27 (25,9)
Durée, mois	7	48 [6-123]
Cyclophosphamide		8/27 (29,6)
Dose cumulée, grammes	8	6 [1,3-13]
Rituximab		2/27 (7,4)

RESULTATS - Evolution

Données biologiques en fin de suivi		
Alanine aminotransférases, LSN	27	0,8 [0,4-1,6]
g-glutamyltranspeptidase, LSN	26	1,3 [0,4-3,6]
Phosphatases alcalines, LSN	26	0,57 [0,4-0,9]
Bilirubine totale, µmol/L	27	4 [4-12]
Albumine, g/L	25	39 [34,7-45]
Gammaglobulines, g/L	24	16,9 [12,2-21,4]
Complication		
Varices œsophagiennes		3/27 (11,1)
Hémorragie digestive		0/27 (0)
Ascite		2/27 (11,1)
Encéphalopathie		0/27 (0)
Carcinome hépatocellulaire		0/27 (0)
Rechute		6/27 (22,2)
Cirrhose		3/27 (11,1)
Transplantation hépatique		0/27 (0)
Décès au cours suivi		1/27 (3,7)

RESULTATS – Selon profil immunologique

Table 5. Caractéristiques des HAI selon profil immunologique		
	AML- (n=13)	AML+ (n=14)
Diagnostic		
LES=HAI	6	7
LES>HAI	4	7
HAI>LES	3	0
Histologie		
Hépatite d'interface	6	11
Infiltrat lymphoplasmocytaire	8	8
Rosette	1	2
Compatible	5	5
Typique	5	8
Score diagnostique 2008		
Certain	9	10
Probable	3	1
Evolution		
Rechute	3	3
Cirrhose	1	2

RESULTATS – Revue de la littérature

- 87 patients dont 23 patients issus dans la plus grande cohorte

Lim, Arthritis Care Res. 2016

- Quelques hommes, ratio F/H de 27,5
- Diagnostic lupus et HAI concomitant (36,7%) ou HAI précédant le lupus (34.7%)
- Anticorps anti-muscles lisses les plus fréquents, anti-LKM1 (n=3)
- 68/77 patients avec données histologiques, ont une biopsie évocatrice d'HAI
- Association de corticoïdes et d'azathioprine, évolution favorable
- Cirrhose (n=7), CHC (n=1), décès (n=1)

DISCUSSION – Association HAI et Lupus

- **Diagnostic difficile**

- **Éléments cliniques et biologiques communs aux deux maladies :**

- Polyarthrite présente chez 16% des HAI isolées

Lim, Arthritis Care Res. 2016

- AAN voire d'anti-ADN rapportée au cours d'HAI isolées

Czaja, Hepatol Baltim Md. 1997

- Anomalies du BH, AAN et hypergammaglobulinémie fréquentes au cours du lupus

- **Risque de sur diagnostiquer une HAI selon les critères de l'IAIHG 2008 :**

- Présence d'AAN (2 points si $\geq 1/160$)
- Présence d'une hypergammaglobulinémie (2 points si $\geq 1,1$ fois la LSN)
- Absence d'hépatite virale (2 points)
- = Score 6 avant réalisation d'une biopsie hépatique = diagnostic probable

DISCUSSION – Hépatite lupique

- Anomalies du bilan hépatique (cytolyse) asymptomatique concomitante à une exacerbation de lupus et normalisées après corticothérapie.

Zheng, Chin Med J. 2013 ; Adiga, Am J Med. 2017

- **Hépatite chronique séronégative au cours du lupus ne veut pas dire hépatite lupique !**

- 13% de formes séronégatives d'HAI

Manns Gastroenterology 2001

- Dans notre étude, la plupart des manifestations hépatiques au cours du lupus entre dans le cadre des critères diagnostiques de l'HAI même en l'absence d'anticorps

- **Recours à la biopsie hépatique indispensable ++**

DISCUSSION – Limites de l'étude

- Etude monocentrique rétrospective
- Prise en charge étalée sur 40 ans avec une hétérogénéité probable (diagnostic et traitement)
- Pas de comparaison possible à une cohorte appariée d'HAI non associées à un lupus mais aux données publiées dans la littérature.

CONCLUSION

- L'association lupus systémique et hépatite auto-immune existe et doit être évoquée
- **Hépatite chronique au cours du lupus :**
 - Éliminer causes virales, médicamenteuses, stéatosiques ...
 - **Anticorps des HAI**
 - **Biopsie hépatique +++**
- **Pertinence du diagnostic d'HAI au cours du lupus :**
 - Choix du traitement : azathioprine
 - Dépistage cirrhose et carcinome hépatocellulaire

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Table 5. Revue de la littérature hépatite auto-immune au cours du lupus systémique

Auteur	Année	n	F/H	Chronologie	Anticorps HAI	Histologie HAI	Traitement	Devenir
Lim (16)	2016	23	23/0		AML + (n=8)	HI (n=16) ; ILP (n=5) ; Rosette (n=2) Signes biliaires (n=6) Cirrhose (n=4)	CT / AZA	Rémission (n=15/19) Cirrhose (n=4/19)
Beisel (19)	2014	6	6/0	LES = HAI	AML+	Évocatrice SP ; Cirrhose (n=2)	CT (n=6) / AZA (n=5) / HCQ (n=3) / CYC (n =2) / MMF (n=1)	Rémission 1 CHC
El-Shabrawi (20)	2014	1	1/0	HAI > LES				
Takahashi (21)	2013	6		LES > HAI		Évocatrice SP		Rémission
Koshy (22)	2012	1	1/0					Décès IH aigue
Chattopadhyay (23)	2011	1	1/0	LES = HAI	AML +	HI ; ILP ; Rosette	CT	Rémission
Efe (24)	2011	4	4/0			Évocatrice SP	CT / AZA	
Deen (25)	2009	4	3/1	HAI > LES		Évocatrice SP	CT / AZA / HCQ	Rémission
Choi (26)	2008	1	1/0	HAI > LES	LKM1 +	HI ; ILP ; Rosette		Rémission
Chowdhary (27)	2008	6				Évocatrice SP (n=4)		
Takahashi (28)	2007	1	0/1	HAI > LES			CT	Rémission
Liu (29)	2007	1	1/0	LES = HAI		Évocatrice SP	CT / AZA	Rémission
Irving (30)	2007	4		LES > HAI	AML+ (n=2) LKM1 (n=1)	Évocatrice SP ; Signes biliaires (n=1)		
Irving (30)	2007	9		HAI > LES	AML+ LKM1 + (n=1)	Évocatrice SP		

Abréviations : F/H : femme / homme ; LES : lupus érythémateux systémique ; HAI : hépatite auto-immune ; LES = HAI : diagnostic concomitant ; LES > HAI : le diagnostic de LES précède celui d'HAI ; HAI > LES : le diagnostic d'HAI précède celui de LES ; AML : anti muscle lisse ; LKM1 : liver kidney microsomal ; Évocatrice SP : évocatrice sans précision ; HI : hépatite d'interface, ILP : infiltrat lympho plasmocytaire ; HCS : hépatite chronique avec activité sévère ; HAS : hépatite aigue sévère ; AZA : azathioprine ; CT : corticothérapie ; CYC : cyclophosphamide ; EP : échanges plasmatiques ; HCQ : hydroxychloroquine ; MMF : mycophenolate mofetil ; IH : insuffisance hépatique ; CHC : carcinome hépatocellulaire

Table 5 (suite). Revue de la littérature hépatite auto-immune au cours du lupus systémique

Auteur	Année	n	F/H	Chronologie	Anticorps HAI	Histologie HAI	Traitement	Devenir
Usta (31)	2007	1	1/0	LES = HAI		IH ; ILP ; HCS	CT / AZA	Stable
Kaw (32)	2006	1	1/0					Rémission
West (33)	2006	1	1/0	HAI > LES	AML+	Évocatrice SP	CT/AZA puis HCQ/MMF	Cirrhose
Tojo (34)	2004	5	5/0	LES = HAI		HAS (n=1) / HCS (n=3) Cirrhose (n=1)	CT	Rémission
Yamasaki (35)	2004	1	1/0	LES = HAI		Cirrhose	CT	Rémission
Iwai (36)	2003	1	1/0	LES = HAI		ILP	CT	Rémission
Yoon (37)	2003	2	2/0	LES = HAI				
Matsumoto (38)	2000	2		LES > HAI		Évocatrice SP		
Mackay	1999	1	1/0					Progression
Satoh (39)	1997	2						Rémission
Kooy (40)	1996	1		LES > HAI		Non évocatrice	CT	Rémission
Suzuki (41)	1993	1	1/0	LES > HAI			EP	Rémission

Abréviations : F/H : femme / homme ; LES : lupus érythémateux systémique ; HAI : hépatite auto-immune ; LES = HAI : diagnostic concomitant ; LES > HAI : le diagnostic de LES précède celui d'HAI ; HAI > LES : le diagnostic d'HAI précède celui de LES ; AML : anti muscle lisse ; LKM1 : liver kidney microsomal ; Évocatrice SP : évocatrice sans précision ; HI : hépatite d'interface, ILP : infiltrat lympho plasmocytaire ; HCS : hépatite chronique avec activité sévère ; HAS : hépatite aiguë sévère ; AZA : azathioprine ; CT : corticothérapie ; CYC : cyclophosphamide ; EP : échanges plasmatiques ; HCQ : hydroxychloroquine ; MMF : mycophénolate mofetil ; IH : insuffisance hépatique ; CHC : carcinome hépatocellulaire

Score IAIHG 1999

Alvarez, Hepatol. 1999

Clinical feature	Score
Female gender	+2
ALP:AST ratio	
• <1.5	+2
• 1.5–3.0	0
• >3.0	-2
Serum globulin or IgG above normal	
• >2.0	+3
• 1.5–2.0	+2
• 1.0–1.5	+1
• <1.0	0
ANA, SMA, LKM1	
• >1:80	+3
• 1:80	+2
• 1:40	+1
• <1:40	0
Illicit drug use history	
• Positive	-4
• Negative	+1

Average alcohol intake daily	
• <25 g/day	+2
• >60 g/day	-2
Histologic findings	
• Interface hepatitis	+3
• Lymphoplasmacytic infiltrate	+1
• Rosette formation	+1
• None of the above	-5
• Biliary changes	-3
• Other changes	+2
Other autoimmune disease	+2
AMA positivity	-4
Hepatitis viral markers	
• Positive	-3
• Negative	+3
Aggregate score without treatment	
• Definite AIH	>15
• Probable AIH	10–15