

Hépatites auto-immunes (HAI) et cirrhose biliaire primitive (CBP)

HAI : définition

Les HAI sont des affections chroniques du foie de nature nécro-inflammatoire, d'étiologie inconnue, associées à des auto-anticorps et à une hypergammaglobulinémie. Ce sont des affections rares : leur prévalence est de 0,1 à 1,2 cas pour 100 000 habitants ; elles représentent moins de 6 % des hépatites chroniques en France. Elles peuvent débuter à tout âge, prédominant chez la femme (sexe ratio : 4/1) et sont souvent associées à d'autres maladies auto-immunes.

Le diagnostic est essentiel

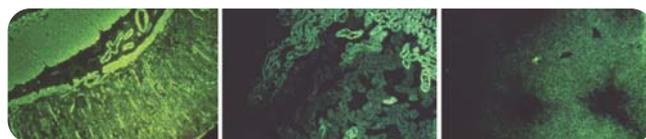
- Pour instaurer le traitement (corticothérapie et/ou immunosuppresseur) : non traitée, une HAI peut évoluer rapidement vers la cirrhose.
- Pour établir le diagnostic différentiel entre une origine virale ou auto-immune de l'hépatite : le traitement par interféron d'une HAI peut être fatal ; il en est de même d'un traitement immunosuppresseur d'une hépatite virale.
- Distinguer les HAI des autres atteintes auto-immunes du foie : formes cholestatiques [CBP, cholangite sclérosante primitive (CSP), cholangites auto-immunes, syndrome de chevauchement (overlap syndrome)] et formes cytolytiques [hépatite C avec manifestations auto-immunes]. Au final, le diagnostic d'HAI est un diagnostic d'exclusion.

HAI - Quels anticorps prescrire ?

Les auto-anticorps à rechercher sont les suivants : Ac anti-nucléaires (ANA), Ac anti-muscle lisse (ASMA) de spécificité anti-actine, Ac anti-LKM1 (anti-microsomes du foie et du rein ou *liver kidney microsoms*), Ac anti-cytosol (LC1), Ac anti-antigène soluble du foie (SLA), Ac anti-mitochondries (AMA) pour exclure une CBP.

En premier lieu, il convient de demander des Ac anti-tissus, détectés en immunofluorescence indirecte (IFI) sur lame constituée de 3 coupes de tissus de rat (foie, rein, estomac : triple substrat), et des Ac anti-SLA (non détectés sur triple substrat, recherchés entre autres par immunodot). Après dépistage des Ac anti-tissus (identification selon l'aspect de fluorescence, cf photos) et titrage en IFI, leur spécificité doit être confirmée : pour les Ac anti-muscle lisse s'ils sont à un titre > 1/160^e, il faut confirmer la spécificité anti-actine sur cellules HEp-2 colchicinées ou sur lignée cellulaire VSM47 ; pour

les Ac anti-LKM1, anti-LC1 et AMA, après titrage, la confirmation de leur spécificité peut se faire par immunodot.



Aspect de l'estomac typique des anti-muscle lisse

Aspect du rein typique de l'anti-LKM

Aspect de foie typique des anti-cytosol

Les HAI sont classées en 3 types selon les anticorps identifiés :

- **type I (ANA, ASMA) : 80 % des cas**
- **type II (LKM1 et/ou LC1) : 10 %**
- **type III (SLA) : 10 %** [assimilée par certains auteurs à l'HAI de type I].

HAI de type I

Elle survient entre 10 et 25 ans (80 % de sexe féminin) ou entre 40 et 65 ans (65 % de sexe féminin). Son début est aigu dans 20 % des cas ou insidieux (le diagnostic peut n'être posé qu'au stade de cirrhose). Elle est suspectée devant une altération de l'état général, une aménorrhée, des arthralgies, des myalgies, une diarrhée... L'hépatomégalie est fréquente (70 %) et peut être le seul signe clinique. Elle est souvent associée à d'autres MAI : thyroïdite auto-immune, Biermer, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde (PR), etc. Au plan biologique, les transaminases sont augmentées (10 à 20N), les γ GT et les PAL modérément augmentées ; il existe une hypergammaglobulinémie très marquée (IgG > 30 g/L) et elle est associée à la présence d'ASMA de type actine.

HAI de type II

La maladie est essentiellement pédiatrique : elle survient dans 50 % des cas avant 15 ans (90 % de sexe féminin). Elle est associée à la présence d'Ac anti-LKM1 dans 85 % des cas et d'Ac anti-LC1 dans 30 % des cas. Les Ac anti-LC1 peuvent être isolés dans 10 % des cas.

Le début est aigu, évocateur d'une hépatite virale, et la progression vers la cirrhose est rapide. Les MAI associées sont similaires à celles liées à l'HAI I, mais le diabète de type 1 et le vitiligo sont plus fréquents et la PR plus rare.

L'hypergammaglobulinémie est moins marquée que dans l'HAI de type 1 (rarement > 30 g/L), avec fréquemment un déficit en IgA ; les transaminases sont augmentées.

HAI de type III

Elle est caractérisée par la présence d'Ac anti-SLA, mais ne diffère pas des HAI de type I ; son individualité est controversée. Les AAN et ASMA de type actine peuvent être présents.

Syndrome de chevauchement HAI/CBP : Overlap syndrome

Relativement fréquent (5 à 10 % des CBP), il comporte au moins 2 critères de CBP et 2 critères d'HAI, qui peuvent se succéder ou se superposer.

Critères diagnostiques de l'HAI et de la CBP (International Autoimmune Hepatitis Group)

Critères de CBP	PAL > 2N et/ou GGT > 5N depuis plus de 6 mois
	Ac anti-mitochondrie de type M2 > 1/40°
	Cholangite destructrice lymphocytaire
Critères d'HAI	Cytolyse hépatique : ASAT ou ALAT > 5N
	IgG > 2N
	Ac anti-muscle lisse de spécificité anti-actine > 1/80°
	Lésions inflammatoires périportales et lobulaires marquées

Auto-anticorps des HAI et virus de l'hépatite C (VHC)

Au cours de l'hépatite virale C, les ANA sont retrouvés dans 40 à 70 % des cas, les Ac anti-LKM1 dans 3 à 5 % des cas, les ASMA dans 15 à 65 % des cas, les Ac anti-SLA dans 0 à 10 % des cas, les anti-LC1 et les AMA dans 0 à 2 % des cas. Compte tenu de la prévalence importante des infections par le VHC en France comparée à celles des HAI, lorsqu'un autoanticorps des HAI est détecté, il est le plus souvent associé à une infection par le VHC.

Cirrhose biliaire primitive

Parmi les maladies des canaux biliaires, on distingue la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive. La CBP est une maladie chronique cholestatique de cause inconnue, associant la présence d'anticorps anti-mitochondries (AMA) à des lésions histologiques peu spécifiques (destruction des canalicules biliaires ; inflammation, nécrose et cirrhose au stade terminal). De fait, les AMA sont d'une grande utilité au diagnostic, car ils sont retrouvés dans 95 % des CBP.

La prévalence de la CBP est de 10-15/100 000 habitants ; elle touche principalement les femmes (7 cas/10) entre 50 et 65 ans.

Au plan clinique, elle est caractérisée par une cholestase chronique qui évolue en 3 phases : la première, pré clinique, est asymptomatique ; la phase 2 associe prurit et asthénie, sans ictère, et éventuellement, des xanthomes cutanés dus à l'hypercholestérolémie secondaire à la cholestase prolongée. Un amaigrissement progressif est fréquent ; la maladie évolue vers un ictère, une hépatosplénomégalie et, en phase terminale, une cholestase importante et une cirrhose.

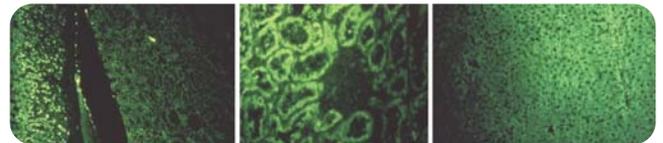
Au plan biologique, le bilan hépatique est perturbé avec augmentation importante des γ GT, des PAL, hyperbilirubinémie et élévation modérée des transaminases. Les gammaglobulines sont moins augmentées que dans les HAI, mais l'élévation des IgM est nette. Les ANA sont positifs dans 30 à 50 % des cas

(fluorescence membranaire, dots nucléaires).

La CBP est souvent associée à la sclérodermie (CREST), au syndrome de Gougerot-Sjögren et à la thyroïdite d'Hashimoto.

Quand déclencher le dépistage et le titrage des AMA ?

En cas de prescription du clinicien ou à la suite du dépistage d'ANA avec image cytoplasmique typique des AMA sur cellules HEp-2. Le dépistage et le titrage des AMA s'effectuent par IFI sur triple substrat (rein-foie-estomac de rat) :



ESTOMAC : fluorescence des cellules pariétales gastriques
REIN : fluorescence des tubules, absence de fluorescence des glomérules
FOIE : fluorescence mate, granulaire du cytoplasme des hépatocytes

Si le titre est > 1/40°, il faut typer les AMA, par immunoblot, ELISA, ou Western Blot, en cherchant à identifier les AMA de type 2 ou M2, seuls associés à la CBP.

Les AMA M2 ont une valeur diagnostique pour la CBP à un titre > 1/80°. Ils permettent le diagnostic différentiel entre la CBP et les autres cholestases intrahépatiques. Ils peuvent être détectés précocement, avant même l'apparition des symptômes. Les titres des AMA, principalement des IgG, ne sont pas corrélés à l'intensité de la maladie ni à son pronostic.

Après transplantation hépatique, des AMA de type M2 détectés en typage peuvent persister mais être négatifs en IFI. Des AMA détectés en IFI et négatifs en typage M2 correspondent souvent à des hépatites virales C.

Les autres anticorps de la CBP

Les ANA sont positifs dans 30 à 50 % des CBP. Les Ac anti-GP210 (fluorescence membranaire sur cellules HEp-2) en sont très spécifiques, mais ils ne sont retrouvés que dans 30 % des CBP et sont plutôt de mauvais pronostic. Les Ac anti-SP100 (fluorescence de type dots nucléaires sur cellules HEp-2) sont retrouvés dans 10 à 40 % des CBP. D'autres ANA sont aussi parfois détectés : Ac anti-SSA/Ro 60, anti-SSA/Ro 52, anti-SSB/La, anti-centromères, anti-Scl70,... de manière non spécifique.

Les Ac anti-mitochondries de type 10, sont retrouvés dans 2 % des cas de CBP, mais en sont assez spécifiques. Ils sont dépistés en IFI sur triple substrat, avec une fluorescence seulement sur les tubules distaux sur rein (cellules pariétales négatives sur l'estomac).

Carole Emile, d'après une communication de Stéphanie François, Biomnis Paris.