

Hépatite auto-immune associée au syndrome de CREST

Autoimmune hepatitis and CREST syndrome

N. Ngo Mandag¹, M. Van Gossum¹, F. Rickaert² et M. Golstein³

Services de ¹Gastroentérologie, ²Anatomopathologie, ³Rhumatologie, C.H.U. Saint-Pierre, Site César De Paepe

RESUME

Nous rapportons un cas d'hépatite auto-immune et de syndrome de CREST chez une patiente de 59 ans adressée pour un ictère progressif. L'originalité de ce cas clinique réside dans l'association rare de ces deux maladies auto-immunes.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 528-31

ABSTRACT

We report the case of an autoimmune hepatitis in a 59-year old woman who was referred for a progressive jaundice. The patient had an history of CREST syndrome.

The particularity of this case report is the rare association between these two autoimmune diseases.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 528-31

Key words : *autoimmune hepatitis, CREST syndrome*

CAS CLINIQUE

Une femme de 59 ans d'origine belge nous est adressée pour un ictère progressif évoluant depuis une quinzaine de jours. Elle signale des urines acajou, des selles décolorées et un prurit important. Dans ses antécédents, on retient : un syndrome de CREST diagnostiqué 5 ans auparavant dans un contexte de nécrose digitale (présence d'anticorps anti-centromères à 1/320, anomalies pathognomoniques de la capillaroscopie et de la manométrie œsophagienne), un cancer du sein gauche traité par curiethérapie en 1970, une hypertension artérielle, une œsophagite de grade A. Son traitement à domicile comprend : irbésartan 75 mg, rabéprazole 10 mg, chlorhydrate de tramadol 200 mg, chlorhydrate de buflonédil 300 mg, bromazépan 6 mg. La patiente ne consomme pas d'alcool.

L'examen clinique montre un ictère franc, une absence de pyrexie et des tégangiectasies tronculaires. On note également une discrète sensibilité de l'hypochondre droit mais sans Murphy ni hépatomégalie. La rate n'est pas palpable et on ne décèle pas d'ascite.

L'exploration biologique révèle une activité sérique des aminotransférases augmentées avec des

GOT à 1.073 UI/l (N < 31) et des GPT à 1.341 UI/l (N < 31). La bilirubinémie totale est à 23,6 mg/dl (N < 1) et la directe à 22,4 mg/dl (N < 0,4) ; les GGT sont à 567 UI/l (N : 5-39) et les phosphatases alcalines (PAL) à 886 UI/l (N < 240) ; le PTT et l'albumine sont abaissés respectivement à 61 % et 2,6 g/dl (N : 70-120 et 3,8-5). On observe en outre : un fer sérique à 183 µg/dl (40-150), une saturation en transferrine à 68 % (VN : 20-60 %), une ferritine à 4.154 µg/l (VN : 10-120) et une hypergammaglobulinémie à 17 % (N : 9-15). La céruloplasmine et le cuivre sanguin sont normaux. Les sérologies virales et bactériennes sont négatives. Le bilan immunologique montre la présence d'un facteur antinucléaire titré à 1/640 de type centromère ; les anticorps anti-mitochondries, anti-muscles lisses et anti-LKM1 sont négatifs. L'échographie hépatobiliaire et la RMN du foie sont normales. Sur le plan étiologique, il n'y a pas de consommation d'alcool, pas de prise de médicaments hépatotoxiques, pas de causes infectieuses, métaboliques, obstructives ou néoplasiques permettant d'expliquer cette cytolyse aiguë. En revanche, la présence d'anticorps antinucléaires et un antécédent de maladie auto-immune laissent suspecter une hépatite auto-immune.

Une ponction-biopsie du foie est réalisée et son histologie montre un infiltrat inflammatoire portal riche

en plasmocytes, de nombreuses lésions d'hépatite d'interface et une fibrose septale. Il n'y a pas de lésions des canaux biliaires. Au sein des lobules, la nécrose est marquée, péricentrolobulaire avec des plages de collapsus de la trame réticulinique ; des hépatocytes ballonnés disposés en rosette sont associés à des thrombi biliaires. Il n'y avait ni granulome ni surcharge ferrique ou cuivrique.

Un traitement par 60 mg de prednisolone par jour est débuté et la patiente évolue favorablement avec une normalisation de la bilirubine et des aminotransférases après deux mois.

DISCUSSION

L'hépatite auto-immune est une atteinte inflammatoire du parenchyme hépatique secondaire à une réaction auto-immune ciblée sur les hépatocytes. L'incidence de cette affection est de 1,9/100.000/an avec une prédominance féminine¹.

On distingue 2 types d'hépatites auto-immunes : le type I (80-90 %) préférentiellement rencontré chez la femme jeune et caractérisé par la présence d'anticorps anti-muscle lisse (AML) ou d'anticorps anti-Actine qui, détectés par technique Elisa, offrent une plus grande sensibilité que les AML et par la présence d'anticorps anti-nucléaires (FAN) ; le type II (4-15 %) rencontré surtout chez l'enfant entre 2 et 14 ans avec des anticorps dirigés contre le reticulum endoplasmique : anticorps anti-microsomes des cellules hépatiques ou rénales (anti-LKM) et, dans 20 % des cas, des anticorps anti-cytosol (anti-LC1 ou *Liver Cytosol 1*). On peut également observer des anticorps anti-cytokératines (anti-SLA ou *Soluble Liver Antigen*) ou des anticorps contre les récepteurs des asyglycoprotéïnes (ASGPR). Ces derniers anticorps ne sont pas caractéristiques d'une type d'hépatite auto-immune et ne sont détectables que dans certains laboratoires spécialisés

L'étiologie exacte reste inconnue, supposant la participation de facteurs génétiques (HLA-DR3, DR4), parfois de facteurs viraux (virus de l'hépatite C). Le mode de présentation est variable : il existe des formes asymptomatique, chronique, aiguë ou fulminante. Une grille de score diagnostique a été établie par le groupe international des hépatites auto-immunes et est reprise dans le Tableau 1. Elle permet de poser un diagnostic de certitude ou de probabilité sur base de critères cliniques, biologiques, étiologiques, génétiques et histologiques^{2,3}. Dans le cas de notre patiente, le score diagnostique était de 21 permettant un diagnostic de certitude.

Le but du traitement est de limiter l'activité de la maladie et les rechutes ultérieures de manière à diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et ses complications.

Un traitement est nécessaire en cas :

- d'hépatite subaiguë avec un taux de transaminases entre 5 et 10 fois la normale et des gammaglobulines

Tableau 1 : Grille de score diagnostique du groupe international des hépatites auto-immunes.

Paramètres	Points
Sexe Femme/homme	2/0
Biochimie Ratio PAL/ALAT : > 3/< 3 Gammaglobulines ou Ig G (nx limite sup à la normale) > 2/1,5-2/1-1,5/< 1	-2/2 3/2/1/0
Autoanticorps FAN, AML, ou LKM1 > 1 : 80/1 : 40/< 1 : 40 Ac antimitocondries positifs/négatifs	3/2/1/0 -2/0
Marqueurs viraux IgM anti-VHA, Hbs Ag ou IgM anti-HBc+ Anti VHC + par Elisa ou RIBA ARN VHC + par PCR Infection active par un autre virus Marqueurs viraux précédents négatifs	-3 -2 -3 -3 3
Autres facteurs étiologiques Utilisation récente d'un médicament hépatotoxique ou une exposition à des produits sanguins : oui/non	-2/1
Consommation moyenne d'alcool Homme < 35 g/j, femme < 25 g/j Homme 35-50 g/j, femme 25-40 g/j Homme 50-80 g/j, femme 40-60 g/j Homme > 60 g/j, femme > 60 g/j	2 0 -1 -2
Facteurs génétiques Autre maladie auto-immune chez le patient ou chez un patient au 1 ^{er} degré Haplotype HLA B8-DR3 ou DR4	1 1
Histologie Hépatite chronique active avec <i>piecemeal necrosis</i> Atteinte lobulaire et nécrose en " pont ", nécrose en " pont " sans atteinte lobulaire Aspect de cellules en " rosette " Présence d'un infiltrat plasmocytaire prédominant ou marqué Atteinte biliaire Autre type d'atteinte (granulome, surcharge ferrique ou cuivrique) Réponse à la corticothérapie : Réponse complète Aucune réponse Rechute	3 2 1 1 -1 -3 2 -2 3
Score > 15 avant traitement et > 17 après traitement = diagnostic considéré comme certain. Score entre 10 et 15 avant traitement et entre 12 et 17 = diagnostic probable. ALAT : alanine aminotransférase ; Ig : immunoglobulines ; LKM : microsomes du foie et du rein ; VHA : virus hépatite A ; VHC : virus hépatite C ; PCR : <i>polymerase chain reaction</i> ; Elisa : <i>enzyme-linked immunosorbant assay</i> ; RIBA : <i>recombinant immuno assay</i> ; PAL : phosphatases alcalines ; FAN : facteur antinucléaire ; AML : ac antimuscle lisse ; HLA : <i>human leukocyte antigen</i> ; ARN : acide ribonucléique.	

supérieures à 2 fois la normale ;

- de signes cliniques invalidants ;
- d'une atteinte histologique modérée à sévère définie par le degré d'atteinte inflammatoire et de nécrose.

Les formes fulminantes et les cirrhoses secondaires décompensées sont des indications de transplantation hépatique. Une activité histologique ou biologique minime peut ne pas justifier de traitement dont l'efficacité sur la survie n'est pas démontré dans ce cas.

Le Tableau 2 reprend les différentes modalités de traitement. La corticothérapie est le traitement de base. On peut également l'associer précocement à l'azathioprine dans le but de réduire les doses de cortisone. On parle de réponse complète soit en cas d'une amélioration clinique et biologique dans l'année et soutenue durant 6 mois avec un traitement d'entretien et/ou une diminution d'activité à la biopsie, soit en cas d'une amélioration symptomatique et une diminution de 50 % des transaminases le premier mois et une diminution de moins de deux fois la normale après 6 mois avec un traitement d'entretien et/ou une biopsie présentant une activité réduite. Dans 65 % des cas, on a une rémission à 18 mois et à 36 mois dans 80 % des cas.

	Monothérapie Prednisolone (mg/j)	Bithérapie	
		Prednisolone (mg/j)	Azathioprine (mg/j)
1 ^{ère} semaine	60	30	50
2 ^{ème} semaine	40	20	50
3 ^{ème} semaine	30	15	50
4 ^{ème} semaine	30	15	50
Maintenance >> END POINT	20	10	50

20 % des patients ne répondent pas au traitement par corticoïdes et azathioprine et l'absence de bénéfice thérapeutique s'observe habituellement dans les 3 premiers mois.

D'autres immunosuppresseurs tels que 6-mercaptopurine, cyclosporine, tacrolimus et mycépholate mofétil (MMF) peuvent être utilisés en deuxième intention.

L'acide ursodésoxycholique (12-15 mg/kg), associé à la corticothérapie, est utile dans les syndromes mixtes avec cholestase biologique^{4,5}.

D'autres pathologies auto-immunes peuvent être associées : le lupus érythémateux disséminé, le diabète, la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie cœliaque.

Le syndrome de CREST anciennement connu sous le nom de " syndrome de Thierberge et Weissenbach " est une forme clinique de sclérodermie systémique limitée⁶. Il associe une calcinose cutanée (calcifications en image de grappe de raisins), une sclérodactylie, un phénomène de Raynaud, une atteinte de la motilité œsophagienne et la présence de télangiectasies.

C'est une maladie rare, à prédominance féminine avec un pic entre 40-50 ans. La physiopathologie exacte reste inconnue et plusieurs mécanismes physiopathologiques sont évoqués, à la fois génétiques, environnementaux, vasculaires et immunologiques.

Biologiquement, dans plus de 50 à 70 % des cas, des anticorps reconnaissent les protéines du centromère des chromosomes⁷. Les autres examens complémentaires à réaliser sont : une radiographie des mains afin de rechercher des dépôts calciques, une capillaroscopie permettant de démontrer la présence de capillaires pathologiques et enfin une manométrie œsophagienne. Le pronostic vital de cette affection est bon si on excepte la très rare et tardive complication que constitue l'hypertension artérielle pulmonaire. Un bilan cardiologique fera donc partie du bilan. L'autre complication est de nature fonctionnelle avec le risque de nécrose digitale qui peut conduire à des amputations. Le syndrome de CREST est plus fréquemment associé à la cirrhose biliaire primitive qu'à l'hépatite auto-immune⁸.

CONCLUSION

L'association d'une hépatite auto-immune et d'un syndrome de CREST est rare. Nous rapportons un nouveau cas où le CREST précède l'hépatite de 5 ans. Dans les cas précédemment décrits, la chronologie d'apparition entre ces deux pathologies est variable⁹⁻¹¹. Le diagnostic de l'une suggérerait donc la recherche de l'autre. Les anticorps anti-centromères présents dans les deux pathologies semblent être impliqués dans leur pathogénie et jouent un rôle central pour le diagnostic^{11,12}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boberg KM : Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002 ; 6 : 347-59
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi L *et al.* : International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis hepatitis. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 929-38
3. Carpenter HA, Czaja AJ : The role of histologic evaluation in the diagnosis and manage of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2002 ; 6 : 397 : 417
4. Czaja, AJ, Freese, DK : Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002 ; 36 : 479
5. Heathcote J : Treatment strategies for autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 (Suppl 3) : S630-2
6. Meyer O : CREST syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 2002 ; 153 : 183-8
7. Fritzler MJ, Kinsella TD : The CREST syndrome : a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980 ; 69 : 520-6
8. Kourakis G, Glinavu A, Karatzas G : Primary biliary cirrhosis accompanied by CREST syndrome. *South Med J* 2002 ; 95 : 1058-9
9. Ishikawa M, Okada J, Shibuya A, Kondo H : CREST syndrome (calcinosis cutis, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and telangiectasia) associated with autoimmun hepatitis. *Intern Med* 1995 ; 34 : 6-9
10. Marie I, Levesque H, Tanvoux JL *et al.* : Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis : a new overlap syndrome ? *Rheumatology (Oxford)* 2001 ; 40 : 102-6

11. Yabe H, Noma K, Tada N, Mochizuhi S, Nagano M : A case of CREST syndrome with progressive liver damage.
Intern Med 1992 ; 31 : 69-73
12. Devars du Mayne JF, Yeni P, Harlé X, Chagnon JP, Boulanger F, Brion N : Hépatite chronique active avec syndrome de CREST incomplet : intérêt des anticorps anti-centromères.
Gastroenterol Clin Biol 1982 ; 6 : 949

Correspondance et tirés à part :

M. VAN GOSSUM
C.H.U. Saint-Pierre, Site César De Paepe
Rue des Alexiens 11
1000 Bruxelles
E-mail : Marc_vangossum@stpierre-bru.be

Travail reçu le 7 novembre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 20 avril 2007.