



Cas Clinique

Hépatite Auto-immune Compliquée de Cirrhose et de Carcinome Hépatocellulaire : Première Observation à Brazzaville

Rody Stéphane Ngami, Marlyse Ngalessami, Clausina Philestine Ahoui Apendi, Jile Florient Mimiesse, Arnaud Mongo-Onkoko, Ngala Akoa Itoua-Ngaporo, Deby Gassaye, Blaise Irénée Atipo Ibara, Alain Bougouma, Jean Rosaire Ibara

RÉSUMÉ

Service de Gastroentérologie,
CHU de Brazzaville.
Université Marien Ngouabi.

Mots clés. Hépatite auto-immune,
cirrhose, carcinome
hépatocellulaire, brazzaville.

Nous rapportons chez une patiente de 19 ans un cas d'hépatite auto-immune (HAI) de type 1 diagnostiquée en 2016, compliquée de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Elle était traitée par du Prednisolone et l'Azathioprine pendant 2 ans puis par du Budesonide. Après 3 ans, elle a présenté des signes de cirrhose et un nodule hépatique avec un effet wash-out. En absence de transplantation hépatique, le traitement a été médicamenteux, le Budésônide a été arrêté. Nous avons noté une régression des symptômes. Rare en Afrique sub saharienne, l'HAI existe au Congo Brazzaville. L'évaluation de la fibrose doit être systématique car le Budesonide peut être néfaste au stade de fibrose avancée.

INTRODUCTION

Les hépatites auto-immunes (HAI) constituent un groupe d'affections caractérisées par les lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto-anticorps, la sensibilité aux corticoïdes [1-5]. Elles sont rarement décrites en Afrique sub-saharienne où les cytolyses aiguës et chroniques font d'abord penser aux hépatites virales et médicamenteuses [6]. Si en Occident le diagnostic et la prise en charge des HAI et ses complications sont bien codifiées, en Afrique sub-saharienne, le déficit du plateau technique ne permet que le traitement médicamenteux.

Nous rapportons le premier cas d'hépatite auto-immune (HAI) diagnostiquée à notre connaissance dans le service de Gastroentérologie du CHU de Brazzaville et ce, dans le but de décrire ses aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

OBSERVATION

Il s'est agi d'une patiente célibataire sans enfant, âgée de 19 ans qui avait présenté en 2016 un ictère d'intensité modérée, associé à un prurit généralisé, des urines foncées et des selles parfois blanchâtres. L'examen somatique était normal. Les transaminases étaient élevées aux dépens des amines amino-transférases (ALAT) à 11 fois la normale, les aspartates amino-transférases (ASAT) à 7 fois la normale. Les phosphatases alcalines (PAL) étaient élevées à 4 fois la normale, la gamma glutamine transpeptidase (GGT) à 5 fois la normale. Les anticorps Ac anti VIH, anti VHA, Ac anti VHC, Ac anti VHE, Ac anti HBc et l'AgHBs étaient négatifs. Le dosage des IgG étaient positifs. Les

Ac anti-nucléaires, anti-LKM1, anti-SLA et anti-cytosol étaient négatifs. Les Ac anti-muscles lisses type anti-actine étaient positifs. Les Ac antimitocondries étaient négatifs. Les Ac anti transglutaminases étaient négatifs. Le typage HLA n'avait pas été réalisé.

L'échographie abdominale initiale a mis en évidence une hépatomégalie homogène, la vésicule biliaire, le pancréas, les voies biliaires intra et extra hépatiques étaient d'aspect normal. La ponction biopsie hépatique ainsi que la Bili-IRM n'étaient pas réalisées.

Le diagnostic d'hépatite auto-immune de type 1 a été retenu et la patiente a été initialement mise sous régime hyposodé, Prednisone 20 mg/jour seul en traitement d'attaque puis prednisolone à 10 mg et 5 mg par jour en association avec l'Azathioprine 100 mg/jour. L'évolution était marquée par la régression de l'ictère, la diminution progressive des ALAT à 2-3 fois la normale.

La combothérapie Prednisolone Azathioprine a été arrêtée en juillet 2018, remplacée par le budesonide à 9 mg/j pendant 2 mois puis à 3 mg/j.

En janvier 2019, elle a présenté une aggravation de l'ictère avec prurit, une ascite, des douleurs abdominales diffuses, une fièvre à 38,9°C, une altération de l'état général (AEG), un état apathique avec une lenteur de l'idéation évoquant une encéphalopathie hépatique, une ascite à liquide citrin.

Sur le plan biologique, il y avait une thrombopénie à 49 000/mm³, une hypo albuminémie à 20 g/L sans hypergammaglobulinémie, un taux de prothrombine à 24%, un facteur V à 28%. La bilirubine totale était à 112

mg/L dont la conjuguée à 94 mg/L, les PAL à 3N, la GGT à 5N, les ASAT à 7N, les ALAT à 5 N, la CRP à 48 mg/L, la créatinine à 18 mg/L, l'ionogramme sanguin était normal. Le liquide d'ascite était riche en leucocytes (4900/mm³ avec 55% de PNN), pauvre en albumine à 18 mg/L. L'alphafoetoprotéine était élevée à 220 ng/L pour une valeur normale inférieure à 3 ng/L.

Le scanner abdominal a mis en évidence une splénomégalie homogène, une veine porte perméable de calibre normal et une hépatomégalie à contours irréguliers avec un nodule unique de 5 cm x 3.8 cm du segment VIII, se rehaussant de manière hétérogène au temps artériel avec « Wash-out » au temps portal.

L'IRM hépatique n'avait pas été réalisée.

L'endoscopie digestive haute a montré des varices œsophagiennes grade II. Les biopsies duodénales n'avaient pas révélé d'atrophie villositaire.

Le diagnostic retenu a été celui d'une décompensation ictéro-oedemato-ascitique d'une cirrhose classée CHILD PUGH C à 14, score de Meld à 33, compliquée d'encéphalopathie hépatique, d'infection du liquide d'ascite, de probable syndrome hépatorénal et de nodule de CHC.

Après l'arrêt du Budesonide, la patiente a été traitée par Ceftriaxone 1g/jour, perfusion de sérum albumine 40g/jour, Propranolol 20 mg/jour et acide Ursodesoxycholique à 15mg/kg/jour.

L'évolution a été marquée par la régression de l'ictère, la régression de l'apathie, de l'ascite, la diminution de la bilirubine totale à 74 mg/L (bilirubine conjuguée à 48 mg/L), des ASAT mais à 2,5N et la normalisation des ALAT, de la créatinine à 8 mg/L. L'analyse biologique de contrôle du liquide d'ascite était normale au 3^{ème} jour du traitement.

En attendant une éventuelle transplantation hépatique, la patiente est revue tous les 3 à 6 mois avec les examens biologiques et une échographie abdominale. Les lésions hépatiques sont stables.

DISCUSSION

Les HAI se voient chez les sujets de tous âges avec deux pics de fréquence (entre 10 et 30 ans et à la ménopause), prédominant chez les femmes [1-5]. La prédominance féminine pourrait s'expliquer par l'influence hormonale des œstrogènes [2].

La prévalence est différente selon les pays, de 10 à 17 cas pour 100 000 habitants en Europe [4], peu étudiée en Afrique sub saharienne [5, 6] où l'insuffisance des moyens diagnostiques peut sous estimer leur fréquence. Des études sur le sujet en Afrique centrale n'ont pas été retrouvées.

Dans notre cas, le diagnostic a été retenu après avoir éliminé les hépatites virales A, B et C, les hépatites médicamenteuses ou toxiques. L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie de cause inconnue, déclenchée par les facteurs environnementaux sous l'influence des facteurs génétiques [3, 4]. Chaouali en Tunisie, Lemoine et Corpechot en France, Luong en Suisse [2, 3, 4, 5] ont

rapporté des cas d'HAI déclenchée par les virus des hépatites A et C, les médicaments (antibiotiques et anti inflammatoires). Le HLA DR3 est incriminé dans les formes sévères tandis que le HLA DR4 est en responsable des formes mineures [4]. Il n'a pas été possible d'étudier le système HLA à Brazzaville.

Chez notre patiente, le diagnostic a été évoqué devant l'ictère et confirmé par la positivité des anticorps anti muscles lisses de type actine. Les manifestations cliniques de l'HAI sont polymorphes [1-11], dominées par l'ictère, le prurit réalisant une hépatite aigue commune ou une hépatite fulminante. Les lésions hépatiques peuvent évoluer de manière asymptomatique (1/3 cas) et se révéler par les complications telles que la cirrhose [4]. Dans certaines régions d'Afrique comme le Congo, les croyances stipulent que l'ictère ne se soigne pas en milieu hospitalier mais par les tradithérapeutes, ce qui contribue souvent au retard diagnostique.

Son diagnostic est retenu après avoir éliminé les autres causes d'hépatite [1, 2] et repose sur l'élévation des transaminases, la positivité d'auto-anticorps spécifiques et l'histologie du foie qui montre une nécrose hépatocytaire parcellaire et péri portale, un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire réalisant une hépatite d'interface [1, 3, 8]. Lorsque le diagnostic n'est pas évident, on utilise les critères du groupe international sur l'hépatite auto-immune (IAIHG) pour faire le diagnostic [3,4].

Ces anticorps sont les antinucléaires, anti muscles lisses de type actine, anti LKM 1 (Liver Kidney microsome type 1), anti cytosol (détectés par la technique d'immunofluorescence indirecte) et les Ac anti SLA (Soluble Liver Antigen), détectés par la méthode Elisa ou Western Blot [1, 3, 4]. Parfois, le diagnostic repose sur la seule positivité des Ac anti SLA [1].

En fonction de l'âge et du type d'anticorps détectés, on distingue les HAI de type 1 (adultes, positivité des Ac anti actine, anti SLA) des HAI de type 2 (enfants, (exceptionnellement après la puberté, Ac anti LKM1 et anti cytosol). Chez notre patiente, il s'agit d'une HAI de type 1.

Les hépatites auto-immunes peuvent être associées à d'autres maladies auto-immunes [2, 4, 12, 13] comme la cholangite biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP), la maladie cœliaque, la thyroïdite d'Hashimoto, le diabète sucré de type 1, le vitiligo, le lupus systémique... En cas d'HAI sévère, il est recommandé de faire systématiquement une bili-IRM pour éliminer une CSP [4].

Nous n'avons pas trouvé d'autres pathologies auto-immunes chez notre patiente.

Notre patiente avait été mise sous prednisolone puis prednisolone et azathioprine. En raison des effets secondaires systémiques de la corticothérapie, le Budesonide avait été prescrit en remplacement. La prednisolone seule ou en association avec un immunosuppresseur (azathioprine ou mycophenolate mofétil) constitue le traitement des HAI [13, 14]. Elle est utilisée en traitement d'attaque à la

dose initiale de 20-50 mg/jour. L'azathioprine ou le mycophénololate mofétil est un traitement de fond [2, 3, 4, 13] permettant l'arrêt des corticoïdes.

Lorsqu'une combothérapie prednisolone et azathioprine est réalisée, on donne 10 mg/j de prednisolone. La corticothérapie est généralement arrêtée après deux ans de traitement à la suite de la normalisation des aminotransférases [10, 14]. L'azathioprine ou le Mycophénololate mofétil doit être poursuivi aux doses respectives de 50-200Mg/j et 1-2 g/j en général toute la vie [13]. Les HAI de type 1 répondent bien aux traitements immunosuppresseurs alors que celles de type 2 résistent à ce traitement [1, 3, 4, 9, 10].

En cas de mauvaise tolérance ou de mauvaise réponse à la prednisolone, le budésone est efficace seule ou en association avec l'azathioprine [14]. Il est cependant contre indiqué en cas d'hépatite sévère ou de cirrhose à cause d'une efficacité moindre et de nombreux effets délétères [3, 4, 15].

La transplantation hépatique [2, 4, 9] est indiquée en cas d'hépatite fulminante ou de cirrhose. L'indication de transplantation hépatique a été retenue chez notre patiente mais l'intervention n'est pas disponible à Brazzaville.

Nous avons noté une normalisation des ALAT mais une persistance d'augmentation des ASAT probablement en rapport avec une fibrose hépatique. Définie par la normalisation des aminotransférases, la disparition des lésions histologiques [4, 15, 16], la guérison est de 80% en 1 à 3. La persistance des anomalies histologiques résiduelles est prédictive de survenue de la cirrhose [3, 4].

La récurrence est fréquente (40-70%) à l'arrêt du traitement médical ou en cas d'inobservance du traitement [15]. Après transplantation hépatique, la récurrence est de 10-35% malgré le traitement immunosuppresseur, la survie est de 90% à 5 ans, 75% à 10 ans. Des HAI de Novo après transplantation ont aussi été décrites [4].

Luong B et coll [4] en Suisse ont décrit une survie moyenne à 10 ans ne dépassant pas 10%. Ces données sont contraires à celles de Ben Jeddi et coll en Tunisie [16] qui décrivent une meilleure survie de l'ordre de 80% à 10 ans.

Pour Pullen en Grande Bretagne [11], la mortalité est de 40-80% en absence de traitement. Elle était de 13,6% en Tunisie chez des patients sous traitement.

Après 3 ans de suivi et malgré une normalisation des ALAT, notre patiente a présenté une cirrhose et un nodule unique de CHC. L'évolution « rapide » constatée pourrait s'expliquer par un début de la maladie plus ancien mais initialement asymptomatique comme décrit dans la littérature [2, 3, 4]. Les symptômes survenus chez notre patiente étaient probablement en lien avec une hépatite chronique sévère voire une cirrhose. Dans ce contexte, le Budésone qui est contre indiqué en cas de Cirrhose car de métabolisme hépatique [2, 3, 4, 9, 15] a pu aggraver le tableau clinique expliquant l'aggravation des symptômes moins d'un an après son début.

Il est ressort qu'une évaluation de fibrose par l'histologie doit être systématique pour une meilleure évaluation en vue d'un traitement adapté.

CONCLUSION

Une hépatite chez un sujet jeune de sexe féminin doit faire évoquer et rechercher une hépatite auto-immune afin d'aboutir à un diagnostic précoce et réduire le risque de complications souvent graves. L'évaluation des lésions histologiques doit être systématique avant de commencer le traitement surtout pour le Budésone car il peut être néfaste sur le foie. La transplantation hépatique reste le traitement de choix mais non disponible dans de nombreux pays.

RÉFÉRENCES

- Zeitoun J-D, Chryssostalis A, Lefèvre J. In Hépatologie Gastroentérologie Chirurgie viscérale. 5ème édition. Paris : Vernazobres Grego. 2017, p 352-3. KB
- Chaouali M, Kochkar R, Tezeghenti A, Messadi A, Azalez M. B et al. Hépatite auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients. Rev Fran lab 2017 ; 491 : 60-6.
- Lemoine S, Wendum D, Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : aspects diagnostiques et thérapeutiques. Hepato-Gastro&Oncologie digestive 2016 ; 23 (7) : 637-52.
- Luong B. K, Juillerat J, Ducommun J. hépatite auto-immune. Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 831-5.
- Corpechot C, Chazouillères O. Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques. Rev Méd Int 2010 ; 13 : 606-14
- Diallo I, Mbaye P. S, Ndiaye B, Thioup A, Diop Y et al. Les hépatites auto-immunes au Sénégal : étude retrospective à l'Hôpital Principal de Dakar. J Afr Hépatogastroentérol 2013 ; 7 : 134-8.
- Murunga E, Andersson M, Van Rensburg C. Autoimmune hepatitis : a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected patients. Scan J Gastroenterol 2016 ; 51 : 7.
- Lahence M, Oumnia N, Chiali N, Benzaghoul L. Hépatites auto-immunes de l'adulte. Expérience d'un service de médecine interne algérien. J Afr Hépatogastroentérol 2013 ; 7 : 220-4.
- Pariante A. Hépatite auto-immune : prise en charge thérapeutique. Gastroentérol Clin Biol 2003 ; 27 : 13-9.
- Pullen R. A clinical Review of autoimmune hepatitis. Med Surg Nursing 2019 ; 28 (1) : 42-7.
- Chazouillères O. Un cas d'hépatite auto-immune. Gastroenterol Clin Biol. 2010 ; 33 : 36-43.
- Mestiri R, Pineton De Chambrun M, Augustin J, Mathian A, Hie M. Hépatites auto-immunes au cours du lupus systémique : étude retrospective et revue de la littérature. Rev Med Interne 2019 ; 40 : 88-9.
- Lalej R, Nadir S, Alaoui R. Maladie cœliaque et hépatite auto-immune de type 2 : rapport d'un cas et revue de la littérature. J Afr Hépatogastroentérol décembre 2013 ; 7 : 225-7.
- Sharzeli K, Ann Huang M, Schreibman I R, Brown K, A. Mycophenolate Mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant conventional therapy. Can Jr of Gastroenterology 2010 ; 24 (10) : 588-92.
- Kenneth R, S, Teresa G. Budesonide for the treatment of autoimmune hepatitis. Annals of pharmacotherapy 2011 ; 45 (9) : 1144-50.
- Mayika Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamaoto R, Ikeda H et coll. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. British Journal of Gastroenterology 2005 ; 43 : 951-7.
- Ben Jeddi H, Kchir H, Dhoucha C, Dhilel I, Dabbebi H et coll. Facteurs prédictifs de survie et de récurrence au cours de l'hépatite auto-immune : à propos d'une série tunisienne monocentrique. Rev med Interne 2018 ; 39 (2) : 145.