

**16^{ème} Congrès Algérien de Rhumatologie de la Ligue Algérienne Antirhumatismale « LAAR », 20 et 22 Mai 2016,
Alger – Hôtel Aurassi**

1er Cours Africain sur la Sclérodermie Systémique Alger, 21 mai 2016



Foie et sclérodermie

Cas cliniques

D.Hakem, N. Slimani, A Berrah

Service de Médecine Interne

Hôpital Dr Mohammad-Lamine Debaghine, CHU de Bab-El-Oued, Alger

Cas clinique

- BD, 50 ans, G7P7, consulte pour un ictère cholestatique apparu depuis deux ans (d'installation progressive).
- Suivie depuis 5 ans pour Sclérodermie dans sa forme limitée avec des anticorps anti-centromères (+) à de taux significatifs .
- Affection régulièrement suivie.
 - Un phénomène de Raynaud des deux mains depuis 9 ans.
 - Sans troubles trophiques associés et aspect capillaroscopique évocateur d'une sclérodermie active avec mégacapillaires et hémorragies unguéales
 - RGO sous IPP
 - Bilan cardiovasculaire, pulmonaire, tous les 6 mois.
- Thérapeutique : amlodipine 5mg/j et Oméprazole 20mg/j, et RHD

Données cliniques

- Asthénie importante
- Ictère cutanéomuqueux franc.
- Prurit généralisé féroce
- Il n'y a pas de signes d'HTP, ni de signes de décompensation hépatique.
- Sclérose cutanée , Rodnan modifié : 21
- Sclérodactylie.
- Etat hémodynamique stable :TA : 110/70 mmHg ,Dyspnée (-)
- Râles sous crépitants aux deux bases pulmonaires

Bilan de 1ère intention

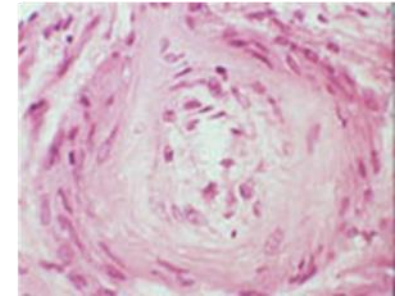
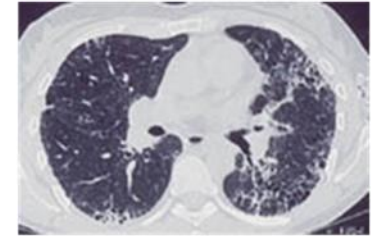
- La crase sanguine, l'hémogramme, la glycémie, la fonction rénale , et ionogramme sanguin sont sans anomalies. VS à 40 et CRP_{US} : 20
- Tests hépatiques : ALAT : 40, ASAT : 45, PAL : 10 LSN et GGT : 180 BC : 20 TP à 70
- Taux de protides , EPP : absence de bloc béta-gamma, albumine à 35g/l
- Sérologies virales :HVB,HVC,HIV, sont négatives
- Echographie abdominale couplée au doppler : exclut un obstacle des VBEH ; discrète augmentation de la glande hépatique sans dystrophie hépatique et sans image suspecte, pas de signes d'H.T.P, absence de thrombose du système porte
- Thorax de face et de profil : infiltrats des bases, ICT à 0.50
- ECG : RS à 70 bat./mn, sans signes de surcharge ni de troubles de l'excitabilité
- ETT : la VimT: 2.5, PAPS à 30, pas de dysfonction du VG, péricarde sec, VCI non dilatée

Quels diagnostic évoquez-vous?

Quels examens pratiquez-vous ?

Quelle thérapeutique proposez-vous ?

Quelle surveillance préconisez-vous ?



Quels sont les diagnostics à évoquer ?

- Cirrhose biliaire primitive (Syndrome de Reynolds)
- Cholangite sclérosante primitive ou secondaire.
- Sarcoidose
- Hépatite auto-immune
- Cholangite médicamenteuse
- Cholangite néoplasique (lymphome, mastocytose, histiocytose....)

Quels examens par acliniques pratiquez-vous ?

- Scanner abdominal
- Cholangio IRM hépatique
- Dosage de l'alpha foeto protéine
- Bilan immunologique
- Ponction biopsie hépatique

Bilan immunologique :

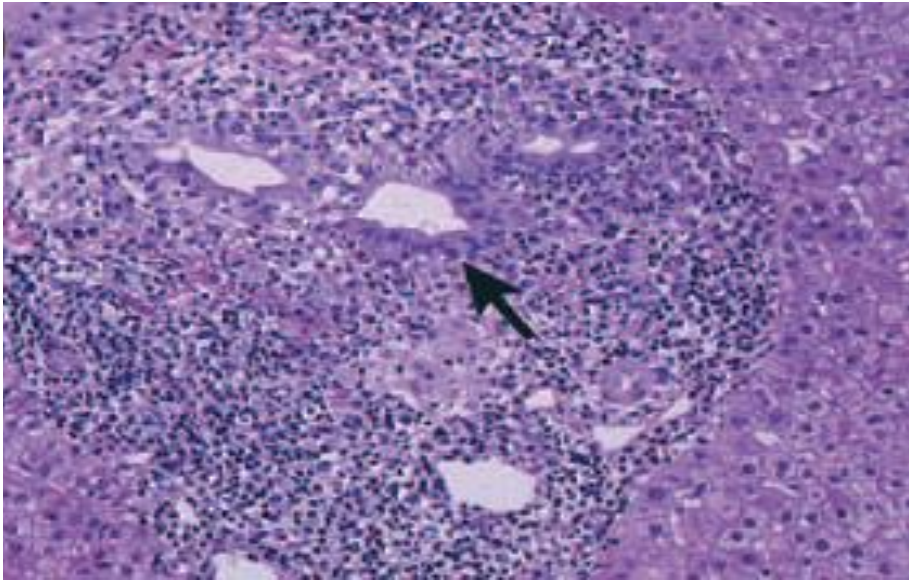
- Facteurs antinucléaires 1/160
- Anticorps anti mitochondries 1/80 de type M2
- Anticorps anti-LKM (négatifs)
- Anticorps anti gp 210 positifs

Quelle thérapeutique instituez vous?

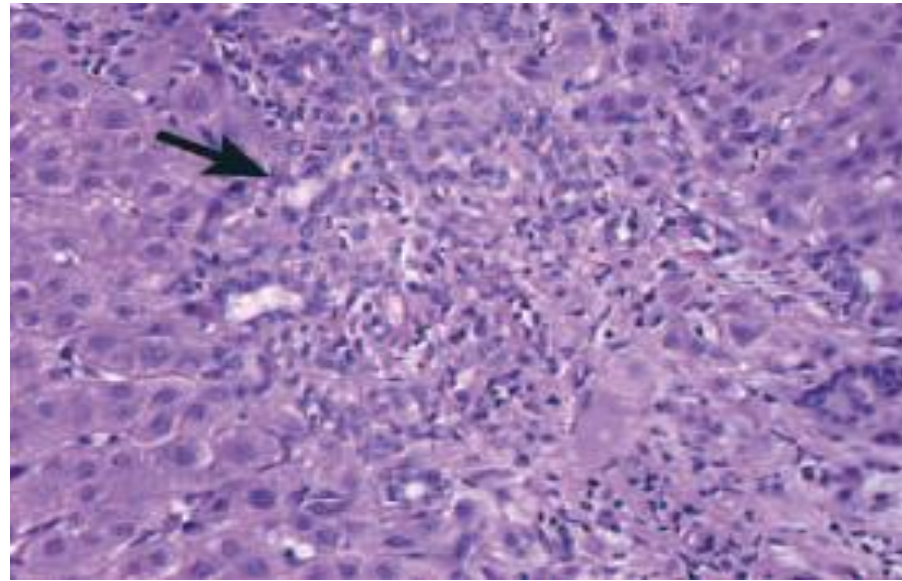
- Le diagnostic de CBP a été retenu selon les critères AASLD 2009 :
 - Cholestase sérique franche et persistante (> 6mois)
- Acide ursodésoxycholique : AUDC « ursolvon » 200 mg X 3 /j
- Prévention de l'ostéoporose par supplémentation vitamino calcique voire des biphosphonates (après examen stomatologique)

Quelle sera votre de surveillance ?

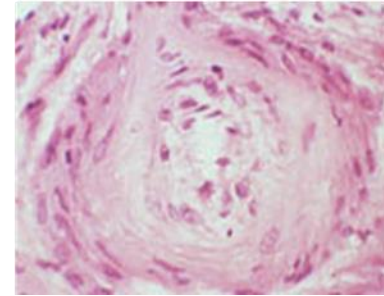
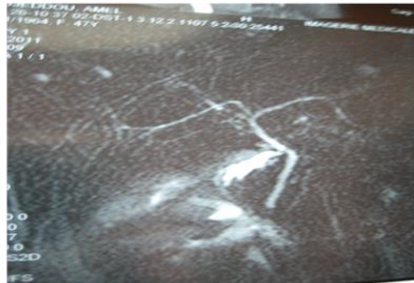
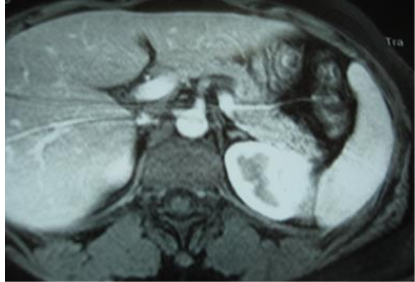
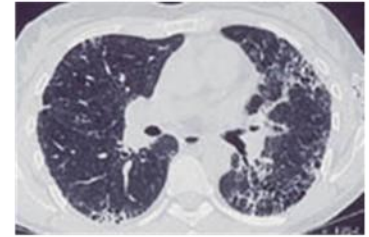
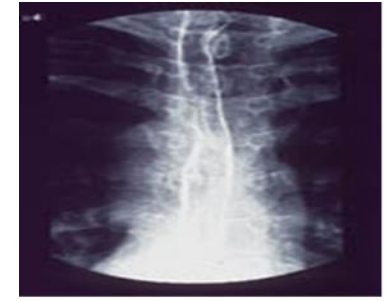
- Evaluation de la réponse thérapeutique par des tests hépatiques :
- Taux de bilirubine , PAL , GGT/3 –6 mois
- Dépister les complications (HTP ,cirrhose, hépato-carcinome, thrombose porte) et risque d'hypertension porto-pulmonaire à la phase de cirrhose



Stade 1 : lésion de cholangite granulomateuse



Stade 2 : réaction ductulaire péri portale



Profil évolutif

Après une année de traitement une régression partielle des anomalies des tests hépatiques

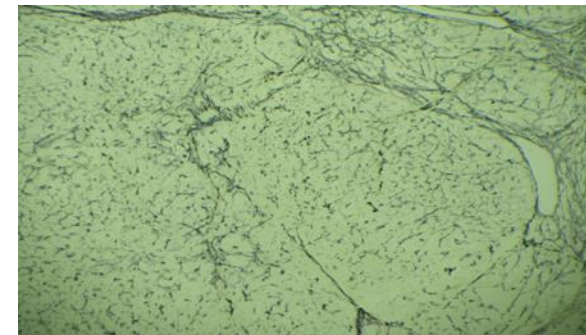
Persistance d'un subictère

Perte de poids de 10%

Cholestase biologique : fluctuante et persistante avec PAL entre 3N et 5N
ASAT est à 2N et la bilirubine à 15 microm et TP fluctue entre 60 et 70;
Absence de syndrome de malabsorption

A quoi vous pensez-vous ?

- Observance sous optimale.
- Syndrome de chevauchement avec une HAI (ALT, IgG, anticorps, PBH).
- Dysthyroïdie (TSH).
- Maladie cœliaque.
- Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) : IRM, PBH



Données histologiques

- Infiltrats inflammatoires d'intensité variable des espaces portes avec quelques plasmocytes associée à une réaction ductulaire
- Cholangite lymphocytaire et des granulomes épithéloïdes
- Lésions d'hépatite d'interface d'intensité moyenne
- Aspect morphologique en faveur d'un syndrome chevauchement associant CBP et HAI avec nécrose lobulaire et périportale modérées et fibrose portale avec quelques septa

Commentaires

Low-dose naltrexone for pruritus in systemic sclerosis. Frech T, Novak K, Revelo MP, Murtaugh M, Markewitz B, Hatton N, Scholand MB, Frech E, Markewitz D, Sawitzke AD; International Journal of Rheumatology, Volume 2011, Article ID 804296, 5 pages
doi:10.1155/2011/804296

Cirrhose biliaire primitive et sclérodermie systémique (syndrome de Reynolds): à propos de huit nouveaux cas. Apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires. D Launay¹, M Hebbar¹, A Janin², E Hachulla¹, P.Y. Hatron¹ and B Devulder¹ Revue de Médecine Interne

W. J. Cash, D. R. McCance, I. S. Young et al., "Primary biliary cirrhosis is associated with oxidative stress and endothelial dysfunction but not increased cardiovascular risk," Hepatology. Research, vol. 40, no. 11, pp. 1098–1106, 2010.

T. Kumagi and E. J. Heathcote, "Primary biliary cirrhosis," Orphanet Journal of Rare Diseases, vol. 3, no. 1, article 1, 2008.

CPB et nouvelle terminologie

- Cholangite Biliaire Primitive
- Désormais, la cirrhose biliaire primitive sera connue sous le nom de cholangite biliaire primitive.
- Description plus précise (terme de cirrhose inappropriée celle-ci étant une complication de la maladie) et maintien de l'acronyme actuel (CBP)

Recommandations 2009 de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

Le diagnostic de CBP peut être établi si au moins 2 des critères suivants sont présents* :

- 1) signes biochimiques de cholestase reposant principalement sur l'activité sérique des PAL ;
- 2) présence d'AAM ;
- 3) lésion de cholangite destructrice non suppurée des canaux biliaires interlobulaires.

* Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.

Recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) **

Le diagnostic de CBP peut être formellement porté chez un adulte ayant

- une élévation inexplicée des PAL et une recherche d'AAM positive
- (la biopsie n'étant réservée dans cette situation qu'à l'évaluation du stade de la maladie).
- À noter qu'il n'existe pas de consensus concernant le seuil critique d'activité des enzymes hépatiques pour le diagnostic de CBP.

** EASL EAftSotL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51: 237-67.

Le diagnostic de CBP ne nécessite pas de PBH dans 90 % des cas.

PBH en cas de CBP

- La ponction-biopsie hépatique (PBH) n'est pas nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas.
- En revanche, elle demeure indispensable en cas de forme atypique, c'est-à-dire d'absence d'AAM (CBP « séronégative ») ou d'augmentation inhabituelle des transaminases ($> 5 N$) ou des IgG sériques ($> 20 \text{ g/L}$) pouvant suggérer un syndrome de chevauchement (HAI présent dans 10% des cas), ou de toute autre pathologie hépatique suspectée +++.
- La PBH garde toute sa place dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et en particulier du degré d'activité inflammatoire, de la fibrose et de la paucité biliaire.

+++ Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.

TABLE 1. INDICATIONS FOR LIVER BIOPSY.

- Diagnosis, grading, and staging of alcoholic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, or autoimmune hepatitis
 - Grading and staging of chronic hepatitis C or chronic hepatitis B
 - Diagnosis of hemochromatosis in index patient and relatives, with quantitative estimation of iron levels
 - Diagnosis of Wilson's disease, with quantitative estimation of copper levels
 - Evaluation of the cholestatic liver diseases primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis
 - Evaluation of abnormal results of biochemical tests of the liver in association with a serologic workup that is negative or inconclusive
 - Evaluation of the efficacy or the adverse effects of treatment regimens (e.g., methotrexate therapy for psoriasis)
 - Diagnosis of a liver mass
 - Evaluation of the status of the liver after transplantation or of the donor liver before transplantation
 - Evaluation of fever of unknown origin, with a culture of tissue
-

Diagnostic de la Cholangite Biliaire Primitive

- Deux des trois critères suivant :
 - Ac anti mitochondrie >1/40
 - Phosphatases alcalines > 1,5 x LSN depuis 6 mois
 - Histologie compatible : cholangite non infectieuse, lésions des canaux biliaires

- Pas de corrélation entre titre AAM et sévérité de la maladie
- Ac anti Nucléaire (Sp100 et gp210) : maladie plus sévère
- L'anticorps anti-gp 210 est associé à une évolution plus sévère (La recherche de cet anticorps doit être systématique lors de la prise en charge initiale d'une CBP)

Risques évolutifs CBP et alternatives thérapeutiques en cas de réponse médiocre à l'AUDC : peut-on extrapoler à la ScS ?

- La CBP est associée à un risque plus élevé de cancer (13 %)

Boonstra K, Pays-Bas, EASL 2013, Abs. 922 actualisé

- L'acide obeticholique est efficace dans les CBP ne répondant pas à l'AUDC

Nevens F, et al. EASL 2014, Abs. O168 actualisé

- Place des autres traitements : MTX, AZA, budésonide + AUDC, fibrates

EASL 2011 Rautiainen H et al. abstract 1311 actualisé

- Risques d'ostéoporose à prendre en considération :
Supplémentation vitamino-calcique

Données de la littérature sur ScS et atteintes hépatiques

- Prévalence 1% : sous estimée ? Prévalence de la CBP dans la ScS (?)

- Dans la CBP la prévalence de la ScS varie de 3 à 17%

Look G et al, Am J Gastroenterol 1997, ;92 : 763-71

- La CPB apparait comme l'hépatopathie la plus fréquente : Sd Reynolds

Marie I et al, autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? Rheumatology 2001; 40 : 102-6

- Les anticorps anti-centromères sont les plus souvent associés à ce syndrome (pathogénicité de ces anticorps dans la genèse des canaux biliaires non démontrée)

Evaluation non invasive de la fibrose et ScS

- Dans la CBP Fibrotest[®], Fibroscan[®] vs biopsie
- Courbes AUROC pour fibrose F3/F4

Munteanu M, Paris, AASLD 2013, Abs. 1207, actualisé

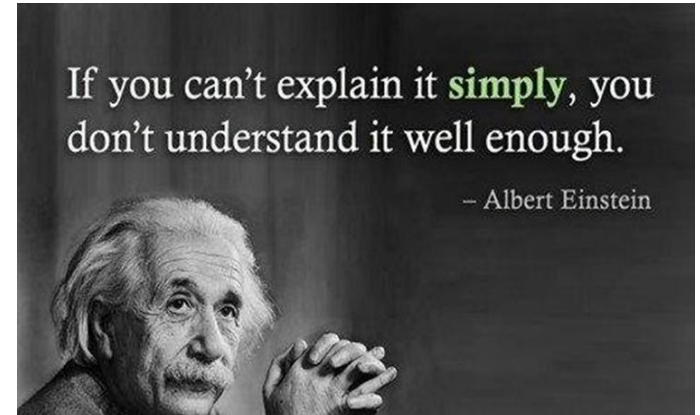
Traitement prurit rebelle malgré AUCD

- Cholestyramine: 16g/j 4 doses à distance >2h AUCD
- Rifampicine: 600 mg/j
- Sertraline : 75-100 mg/j
- Antagonistes opioïdes :
 - Naloxone : (perfusion IV : 0,2-0,4 µg/kg par minute)
 - Nalméfène (2mg x 2/j jusqu'à 20 mgx2/j)
 - Naltréxone : 50mg/j jusqu'à 50mgx2/j
- Autres
 - Dronabinol (Marinol® 5mg)

Index d'activité de la sclérodermie systémique

- Une étude EUSTAR a été menée pour proposer des critères d'activité de la ScS (Iudici M, et al. CO-43).
- Un index reposant sur 10 critères est proposé :
 - Aggravation du score de fibrose cutanée
 - Aggravation cardio-pulmonaire
 - Score de Rodnan >18
 - Présence d'ulcères digitaux
 - Crépitations tendineuses
 - VS >50
 - CRP >1mg/L
 - DLCOc <70%.....
- Cet index semble plus performant que l'index EScSG 2001.....

Take home messages



- Atteinte hépatique et ScS : binôme non fortuit
- Prurit : penser à une atteinte hépatique dans les formes anictériques (ne pas rattacher tout prurit à l'atteinte cutanée de la ScS !)
- Registre EUSTAR : atteinte hépatique n'apparaît pas clairement dans les évaluations (?)
- Impact de l'atteinte hépatique sur le pronostic global de la ScS ?
- Perspective : Initier un travail focalisé sur les atteintes hépatiques de la ScS (GFRS)!