



# Hépatites autoimmunes de l'enfant

---

Dominique Debray  
Hépatologie Pédiatrique  
Hôpital Necker-enfants malades, Paris

16 Mai 2013

# Hépatites auto-immunes de l'enfant

---

- Maladies inflammatoires chroniques du foie
- Le plus souvent associées à des manifestations d'auto-immunité
- Sensibles au traitement corticoïde.
  
- Causes inconnues :
  - Gènes de susceptibilité : CMH : HLA DR3 (DRB1\*1301,DRB1\*0301, DRB3\*0101) et C4A
  - Non CMH : CTL A4 et Aire

# Principales formes cliniques chez l'enfant

---

- 1- HAI classique de type 1 et 2 (marqueurs sérologiques)  
+cas particulier : cholangite sclérosante autoimmune
  
- 2- Hépatite à cellules géantes associée à une AHAI
  
- 3-HAI sans marqueurs spécifiques
  - Hépatite + (hypo)aplasie médullaire
  
- 4- Cas particulier : Hépatite "de novo" post-transplantation hépatique

# 1-Hépatites auto-immunes classiques

---

- Deux types :
  - Type 1 (75-80%): Ac anti-muscle lisse (SMA) et/ou antinucléaires (ANA)
  - Type 2 (20-25%) : Ac anti-LKM1 et/ou anti-LC1
- Fréquence chez l'enfant?
  - en augmentation
  - 50% des causes d'hépatite chronique de l'enfant
  - 40% des HAI 1 et 80% des HAI 2 diagnostiquées dans l'enfance
- Répartition variable selon l'âge:
  - Type 1 : 2/3 des HAI du grand enfant ; Pic en période pré-pubertaire
  - Type 2 : 2/3 des HAI du petit enfant
- Prédominance féminine : 9F/1M

# *1- Hépatites auto-immunes classiques*

---

- **Circonstances de découverte variables**
  - 40% : début aigu mimant une hépatite virale aiguë avec ictère; parfois IHA, hépatite fulminante (type 2)
  - 25%-40% : début insidieux; fatigue, cytolyse +- ictère; maladie autoimmune extrahépatique
  - 10% : cirrhose et complications de l'HTP

**Toute cytolyse doit faire évoquer la possibilité d'une HAI**

# 1- Hépatites auto-immunes classiques

---

- Antécédents familiaux d'auto-immunité : 40%

	HAI 1	HAI 2
<b>Maladies AI associées</b>	<b>20-25%</b>	<b>20-25%</b>
• Arthrite chronique juvénile	+	0
• Thyroïdite	+	+
• Colite ulcéreuse	+	+/-
• DID	0	+
• Vitiligo	+	+
• Glomérulonéphrite	+	+
• APECED	0	+

# 1- Hépatites auto-immunes classiques

## Diagnostic différentiel

Révélation sous forme d'hépatite chronique

Hépatite B

Hépatite B et D

Hépatite C

Stéato-Hépatite (NASH)

Hépatites médicamenteuses

Maladie de Wilson

Cholangite sclérosante

Révélation sous forme d'hépatite aiguë

Hépatite A

Hépatite B, B-D

Hépatite C

Hépatite E

Virus d'Epstein-Barr

Virus herpès simplex

Cytomégalovirus

Hépatites médicamenteuses

Maladie de Wilson

**Toute hépatite aiguë non liée au virus A est  
une HAI jusqu'à preuve du contraire**

# *1- Hépatites auto-immunes classiques*

---

## **Diagnostic**

- **Hypergammaglobulinémie: inconstante**
- **Déficit partiel en IgA (type 2)**
- **Diminution du C4**
- **Anticorps anti-tissus à titre significatif**
- **Histologie hépatique**

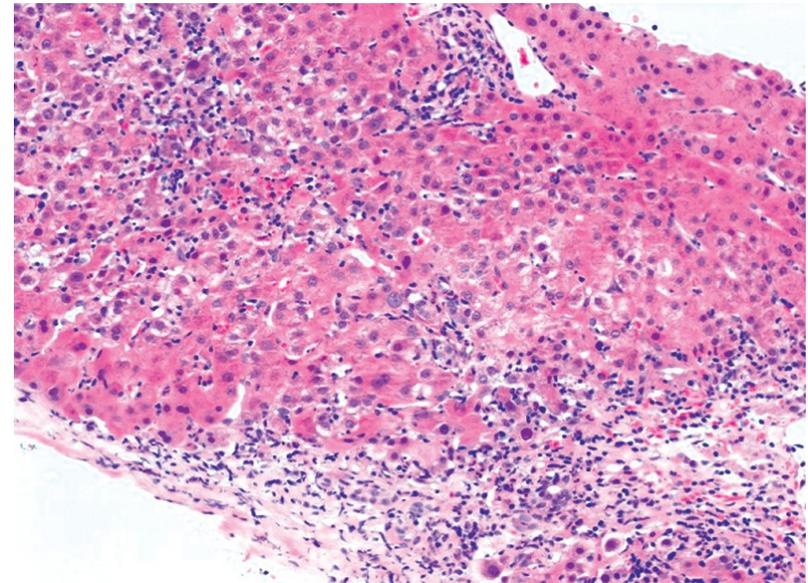
### **Indication de la Biopsie:**

- **confirmation du diagnostic**
- **signes biliaires ?**
- **cirrhose?**

# HAI : Aspect histologique

---

- Lésions inflammatoires portales et périportales et nécrose de la zone périportale (lame bordante)
  - Lymphocytes: prédominance de CD8+
  - Plasmocytes et PN
- Fibrose portale en ponts
- Cirrhose  
(30 à 50% des cas au diagnostic)



## Score International d'HAI (1999)

• Sexe	masculin	0	• Auto-Ac	> 1/80	+3	
	féminin	+2		1/80	+2	-
• M. auto-immune associée		+2		1/40	+1	
• Prise de médicament	non	-4		< 1/40	0	
	oui	+1	• Anticorps anti-mitochondries +		-4	—
• Alcool	> 60 g/j	-2	• Histologie :			
	< 25 g/j	+2	– nécrose parcellaire		+3	
• Marqueurs viraux	neg	+3	– infil. lympho-plasmo		+1	
	pos	-3	– rosettes		+1	
• $\gamma$ -globulines	> 20 g/l	+3	– aucun de ces signes		-5	
	15–20 g/l	+2	– "signes biliaires"		-3	
	10–15 g/l	+1	– autres signes		-3	
	< 10 g/l	0	• Autres marqueurs :			
• Pa/ALAT ou AST	< 1,5 N	+2	– autre autoanticorps		+2	
	1,5–3 N	0	– HLA DR3 ou DR4		+1	
	> 3 N	-2				
			<b>Dg certain : &gt; 15 ; probable : 10 à 15</b>			
			• Traitement	réponse complète	+2	
				rechute à l'arrêt	+1	
			<b>Dg certain : &gt; 17 ; probable : 12 à 17</b>			

Sensibilité : 90%; spécificité : 61%

**non adapté à l'enfant+++**

# *1- Hépatites auto-immunes classiques*

---

## Principes du traitement

- « Traitement d'attaque " = corticoïdes
- « Traitement d'entretien" prolongé= prévention des rechutes
- Tentative d'arrêt après rémission prolongée

# 1- Hépatites auto-immunes classiques

---

## ○ **Traitement d'attaque**

- Prednisone : 2 mg/ kg/ j (max 60 mg/j)
- + Azathioprine : 1,5 -2 mg/kg/jr
  - Rémission le plus souvent (80%): délai moyen 6-10 sem

## ○ **Traitement d'entretien** : Cortico + Aza

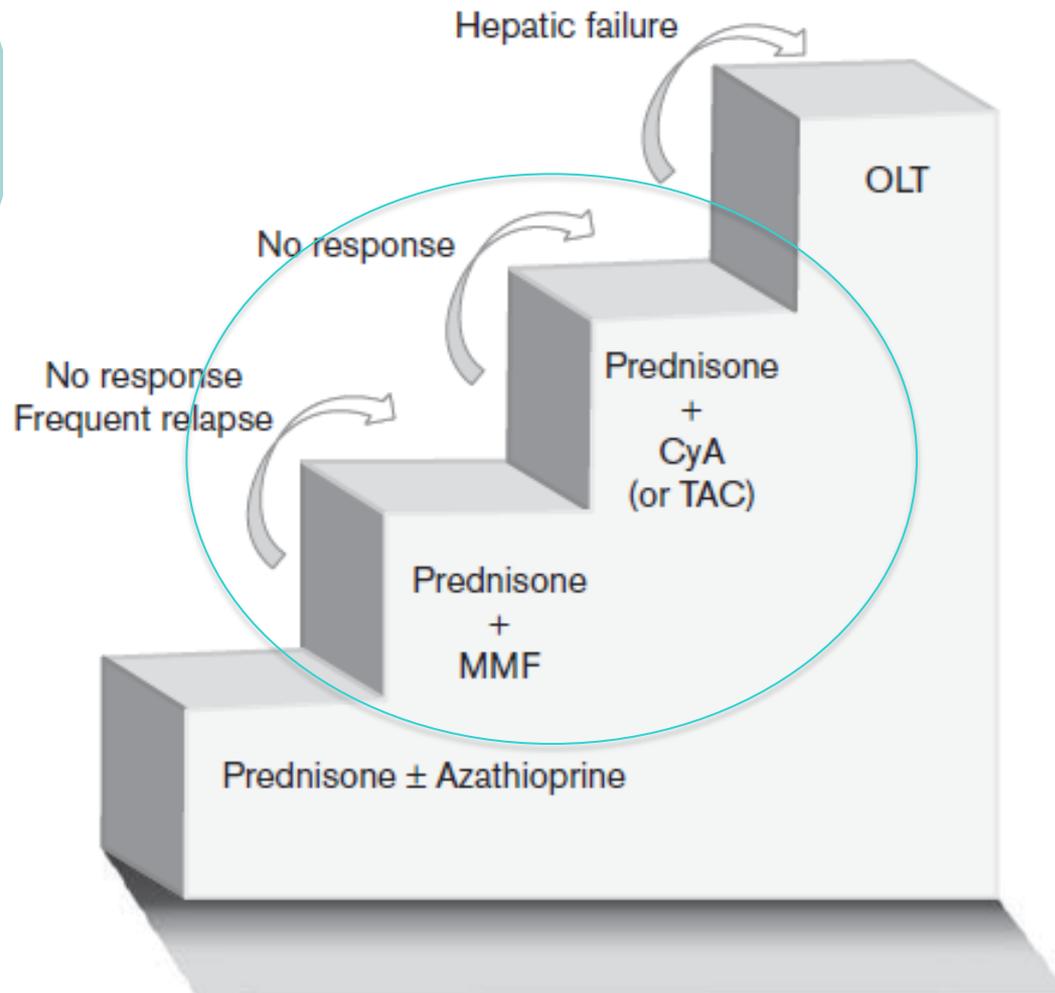
- Décroissance progressive de la corticothérapie: de 5 mg / 4 - 6 semaines jusqu'à 0,5 mg/kg /j puis diminution progressive; 1 jour/2
- Maintien dose minimale efficace (transa N) pendant 5 ans
- Monothérapie par AZA ? possible si type 1; rarement possible si type 2

## CRITÈRES DE RÉPONSE AU TRAITEMENT INITIAL

---

Définition	Critères
Rémission	Absence de symptômes Bilirubine et gamma globulines N Transaminases <b>N</b> Histologie normale ou inflammation minime sans hépatite d'interface
Échec	Aggravation clinique, biologique et histologique malgré une bonne observance Augmentation des transaminases 2 fois Apparition d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie
Réponse incomplète	Amélioration partielle des éléments cliniques, biologiques et histologiques Rémission non atteinte après 3 ans de traitement.

# Alternative thérapeutique en cas d'échec



TH à (10%) :

- Formes aiguës fulminantes
- cirrhose décompensée,
- HTAP

- 2-3% des indications de TH  
chez l'enfant

# Rémission prolongée (> 3 ans) = tentative d'arrêt du traitement

---

- Pas de consensus; pas d'evidence-based data
- **Ce que l'on sait :**
  - Rechute fréquente si traitement < 2 ans
  - L'absence d'autoanticorps sériques (ou leur présence) et la rémission histologique: non prédictifs de l'absence de rechute à l'arrêt du traitement
- **Ce que l'on fait :**
  - Diminution progressive des corticoïdes (sur 5 ans) jusqu'à arrêt
  - Puis poursuite azathioprine en monothérapie au moins 1 an.
  - Biopsie hépatique avant arrêt ??
- **Résultats :** (série Bicêtre : arrêt du traitement chez 33/133 patients)
  - Rechute : 16 (50%); après 3 à 24 m
  - Rémission : 17 (50%) ; suivi 0,5 à 20 ans; m 5 ans

# 1- Hépatites auto-immunes classiques

## En résumé....

---

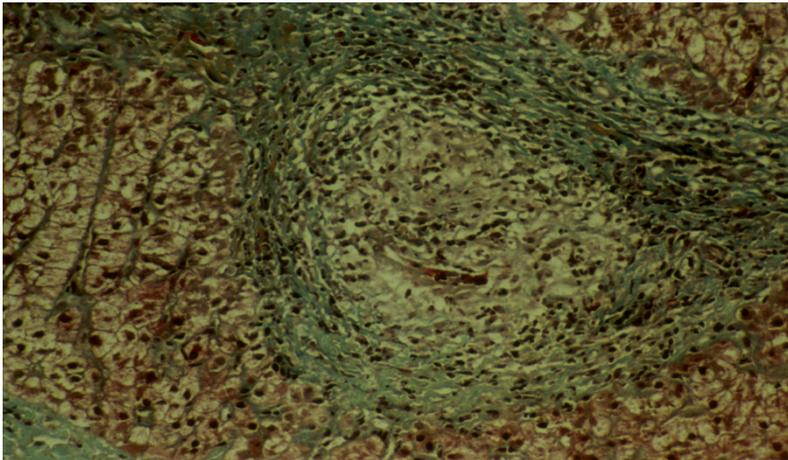
	<b>HAI 1</b>	<b>HAI 2</b>
<b>Age</b>	adolescent	NRS-petit enfant
<b>Début</b>	« chronique »	souvent aigu (+-IHA)
<b>Cirrhose au diagnostic</b>	fréquente	plus rare
<b>Hypergammaglobulinémie</b>	++++	+ / ++
<b>Auto-Ac</b>	ANA; SMA pANCA, SLA, ASPGR	LKM1, LC1
<b>Lésions biliaires</b>	possible	absente

## *Cas particulier*

---

### ***Cholangite sclérosante auto-immune***

*(sclerosing cholangitis overlap syndrome ou ASC).*



# *Cholangite sclérosante auto-immune*

---

- Prévalence égale à celle des HAI de type 1
- Forme la plus fréquente des cholangites sclérosantes de l'enfant
- 25 à 50% des enfants avec « HAI type 1++ » : atteinte biliaire simultanée ou retardée

# ***Cholangite sclérosante auto-immune***

---

Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study.

- 55 enfants ayant une « HAI » : 46 type 1; 9 type 2
- Cholangiographie systématique
  - Type 1 : 26/46 (56%) CS = ASC; 20/46 = HAI
  - Type 2 : 1/9 (11%) ASC; 8/9 = HAI
- Suivi ASC
  - Progression des lésions biliaires : 8/27
  - Survie à 7 ans de 100%
  - Transplantation hépatique : 15%

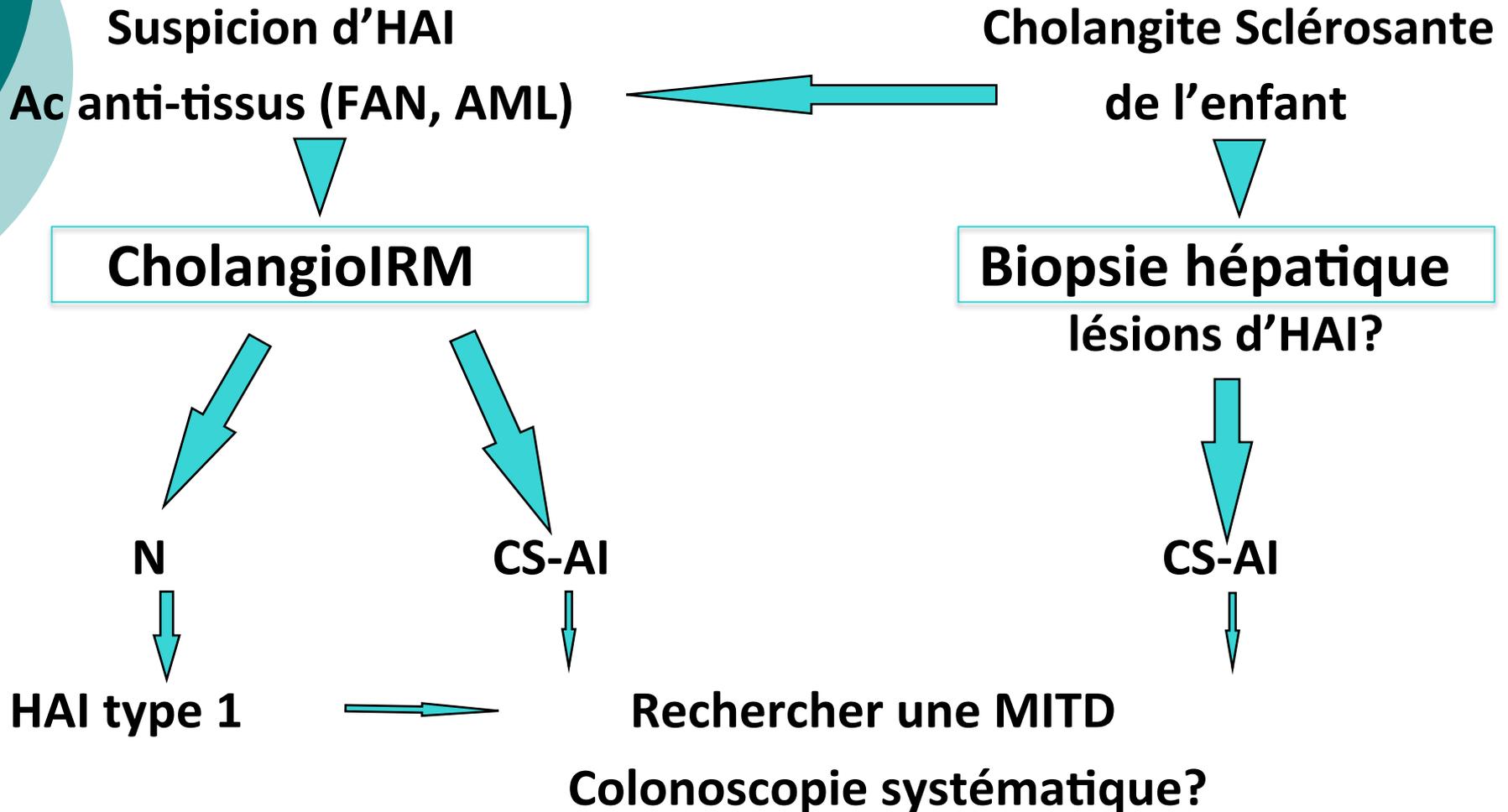
# Cholangite sclérosante auto-immune

	Type 1 AIH	ASC
Median age in year	11	12
Females (%)	75	55
Mode of presentation (%)		
Acute hepatitis	47	37
Acute liver failure	3	0
Insidious onset	38	37
Complication of chronic liver disease	12	26
Associated autoimmune diseases (%)	22	48
Inflammatory bowel disease (%)	20	44
Family history of autoimmune disease (%)	43	37
Abnormal cholangiogram (%)	0	100
ANA/SMA (%)	100	96
Anti LKMI (%)	0	4
pANCA (%)	45	74
Anti SLA (%) <sup>1</sup>	58	41
Increased IgG level (%)	84	89

	AIH	ASC
Bilirubin (nv < 20 micromol/L)	35 (4-306)	20 (4-179)
Albumin (nv > 35 g/L)	35 (25-47)	39 (27-54)
AST (nv < 50 IU/L)	333 (24-4830)	102 (18-1215)
INR (< 1.2)	1.2 (0.96-2.5)	1.1 (0.9-1.6)
GGT (nv < 50 IU/L)	76 (29-383)	129 (13-948)
AP (nv < 350 IU/L)	356 (131-878)	303 (104-1710)

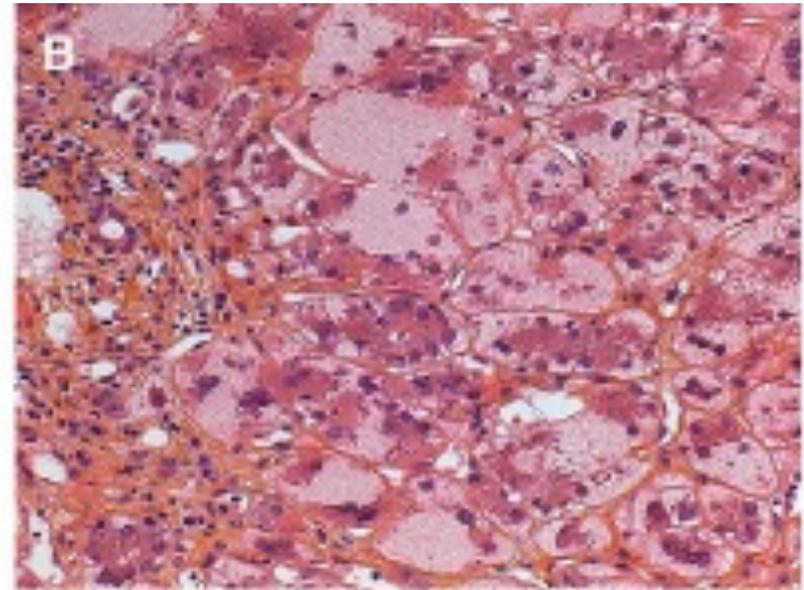
Interface hepatitis (%)	66	35
Biliary features (%)	28	31
Cirrhosis (%)	69	15

# Attitude Diagnostique



## 2- Hépatite à cellules géantes + AHAI

---



## *2- Hépatite à cellules géantes + AHAI*

---

- Forme clinique du nourrisson < 2 ans
- Marqueur d'autoimmunité :
  - Hypergammaglobulinémie inconstante
  - Ac anti-tissus le plus souvent absents
  - AHAI : coombs positif de type IgG + complément
- Pas de prédominance féminine
- ATCD familiaux 30%: psoriasis, uvéite, crohn, thyroidite, DID
- AHAI peut précéder l'atteinte hépatique : 30%
- Formes graves d'hépatite: IHA; DC et/ouTH (40%); récurrence après TH.

## 2- Hépatite à cellules géantes + AHAI

---

G Miaggore *et al.* J Pediatr 2011;159:127-32.

**N = 16**

Age 1ers symptômes	6 m (2,5 - 17)
Age au diagnostic	9 m (4 - 17)
Ictère	14
Pâleur	9
Fièvre	8
Hépatomégalie	16
Splénomégalie	6

## 2- Hépatite à cellules géantes + AHAI

---

G Miaggore *et al.* J Pediatr 2011;159:127-32.

### Examens biologiques :

Hb	6,7 g/dl (4,6 - 11,5)
Rétic	207 000
ALT	45 N (9 - 190 N)
GGT	2 N ( N - 10 N)
TP < 50%	3/16
Gammaglob	9,9 g/l (0,5 - 18)

## 2- Hépatite à cellules géantes + AHAI

---

### Traitement et pronostic

#### o Atteinte hépatique

- Traitement IS: corticoïdes et azathioprine +/- CsA
- Réponse initiale souvent favorable
  - Rémission complète : 50% (médiane 10 m)
  - Rémission partielle : 40%
- TH : 2
- Rechutes fréquentes lors de la diminution des corticoïdes
- Arrêt du traitement sans rechute : 45% (après 8 ans)

#### o Atteinte hématologique

- Souvent sévère
- Rechutes fréquentes : 60%
- Traitement anti CD20; splénectomie

### ***3- Hépatite et aplasie médullaire (HAA)***

---

- HAA : "Hepatitis-Aplastic Anemia"
- Fréquence variable selon l'origine ethnique : 2-5% des aplasies médullaires en Europe et USA; 10% en Asie du sud Est
- < 10% des HAI de l'enfant
- Prédominance masculine
- Cause de l'hépatite est inconnue ; lymphocytes T cytotoxiques++.

### ***3- Hépatite et aplasie médullaire (HAA)***

---

- Début aigu mimant une hépatite virale aiguë.
  - Absence d'hypergammaglobulinémie mais hypogammaglobulinémie + lymphopénie
  - Absence de marqueurs sérologiques classiques d'auto-immunité
  - Pancytopénie d'emblée ou retardée de plusieurs semaines ou mois.
- Hépatite de gravité variable (quelques cas d'hépatite fulminante)
- Pronostic dominé par l'atteinte hématologique (SAL, CsA, greffe de moelle)

### 3- Hépatite et aplasie médullaire (HAA)

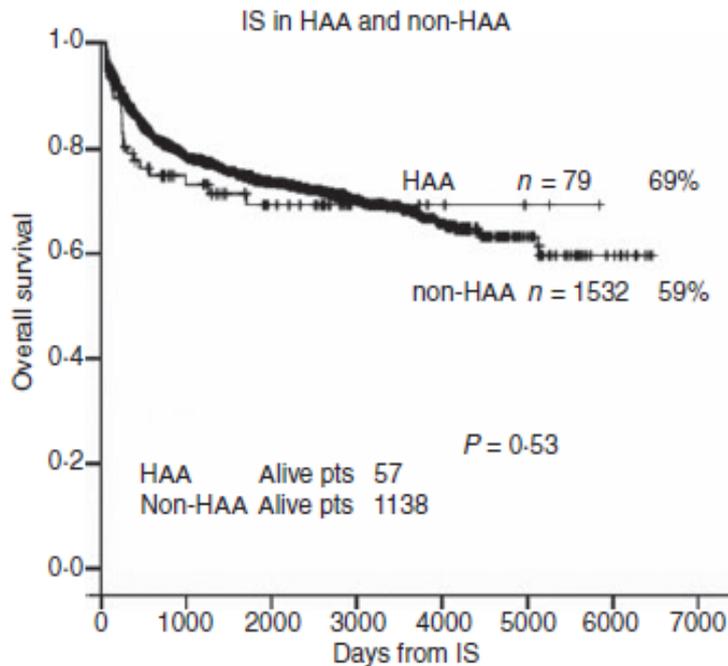
---

- Registre Européen des aplasies médullaires; période 1990 - 2007
  - 3916 patients dont 214 HAA (5%)

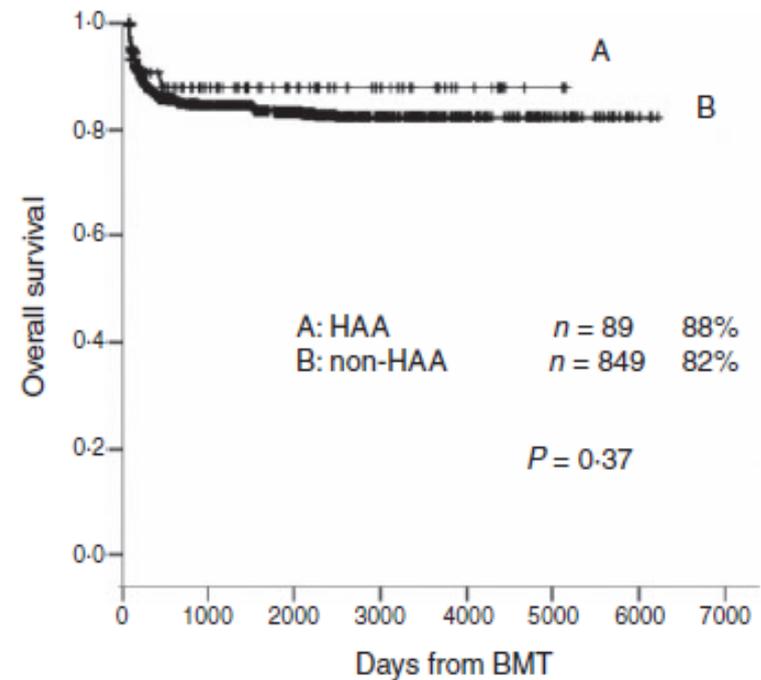
	HAA	non-HAA	P
Patients (n)	214	3702	
Patient age			
Median (range) years	15 (2-73)	20 (1-94)	0-00001
Interval diagnosis-treatment			
Median (range) d	46 (1-3788)	62 (1-5477)	0-00001
Patient gender			
Male (%)	145 (68%)	2129 (58%)	0-002

# 3- Hépatite et aplasie médullaire (HAA)

Traitement : SAL + CSA



(A) HLA-identical sibling BMT in patients <20 years  
HAA vs. non-HAA



# En conclusion

---

- ✓ Diversité des types d'HAI de l'enfant
- ✓ Toute cytolyse+- IHA doit faire rechercher une HAI (diagnostic précoce = traitement précoce) si l'enquête virale (virus A) est négative
  - Anticorps anti-tissus positifs à titre significatif :
    - débiter le traitement IS +/- biopsie hépatique au diagnostic
    - Cholangiographie systématique
  - Anticorps anti-tissus négatifs :
    - Biopsie hépatique ++indispensable
- ✓ Si anémie hémolytique = test de coombs; bilan hépatique ?
- ✓ Si pan ou bycytopénie : bilan hépatique ?