

Hépatites autoimmunes: Aspects pédiatriques

Pr Emmanuel Jacquemin

Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques

CHU Bicêtre, AP-HP,

INSERM UMRS-1174

Université Paris-Sud, Paris, France



CRAVB

MALADIES AUTO-IMMUNES DU FOIE CHEZ L'ENFANT

- **Maladies inflammatoires du foie**
- **Evoluant sur un mode chronique**
- **Avec marqueurs d'autoimmunité**
- **Sensibles aux immuno-suppresseurs**

MALADIES AUTO-IMMUNES DU FOIE CHEZ L'ENFANT

- **Hépatites autoimmunes:**
- **Cholangites autoimmunes:**
- **Hépatites à cellules géantes avec
anémie hémolytique AI**
- **Hépatite « autoimmune » séronégative**
- **Hépatite alloimmune post TH**

HEPATITES AUTOIMMUNES

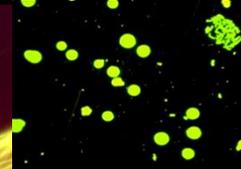
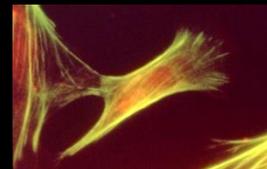
Traits principaux

- **Prédominance féminine (75%)**
- **Prédisposition génétique**
- **Symptômes cliniques nets**
- **Hypergammaglobulinémie**
- **Lésions du foie très agressives**
- **Atteintes extra-hépatiques**

HEPATITES AUTOIMMUNES

Marqueurs d'autoimmunité

- Autoanticorps non spécifiques d'organes
(titre > 1:100)
- Hépatite autoimmune de type I :
 - - anti muscle lisse
(anti filament d'actine)
 - -AML + antinoyaux
 - - anti noyaux seuls



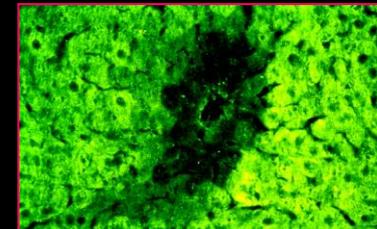
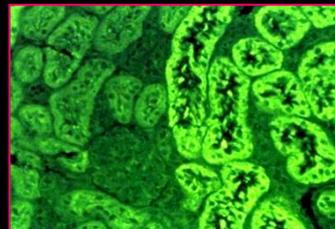
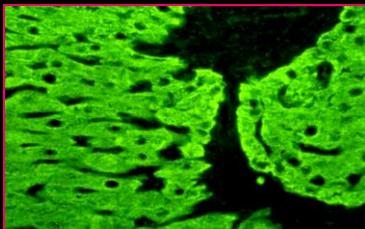
HEPATITES AUTOIMMUNES

Marqueurs d'autoimmunité

(Spécifiques d'organes)

- Hépatite autoimmune de type II:
 - Anti réticulum endoplasmique (LKM1):
 - LKM1 + anticytosol hépatique (LC1):
 - LC1 seul:

CYP2D6



FTC

Hépatite autoimmune chez l'enfant

Facteurs déclenchants

- **Virus**

- VHA, VHB, VHC
- CMV; EBV, Rougeole

- **Médicaments**

- Interféron, Mynocycline, Nitrofuntoine, Diclofénac
- Acide thyénilique

HEPATITES AUTOIMMUNES

Prédisposition génétique

- **Maladie autoimmune dans la famille**
 - type I: 17%
 - type II: 52%
- **Déficit en C4, IgA**
- **Sd APECED (Aire), ADCMC (Stat1)**
- **Groupes HLA particuliers**
- **Polymorphismes C4A,CTLA-4, TGFb, TNFa**

HEPATITES AUTOIMMUNES

Mode de présentation

- **Sexe:**

	<u>garçons</u>	<u>filles</u>
type I:	45%	55%
type II:	25%	75%

- **Age:**

type I:	1.5-15 ans	(m:9.5)
type II:	0.8-14 ans	(m:6.3)

HEPATITES AUTOIMMUNES

Mode de présentation (2)

	<u>Découverte</u> <u>fortuite</u>	<u>Hépatite</u> <u>aiguë</u> (fulminante)
type I:	30%	70% (2%)
type II:	30%	70% (12%)

HEPATITES AUTOIMMUNES

Evolution spontanée

- Insuffisance hépatique aiguë
- Amélioration et rechutes
- Ictère persistant
- Cirrhose et mort

**DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT
PRECOCES INDISPENSABLES !!!**

HEPATITES AUTOIMMUNES

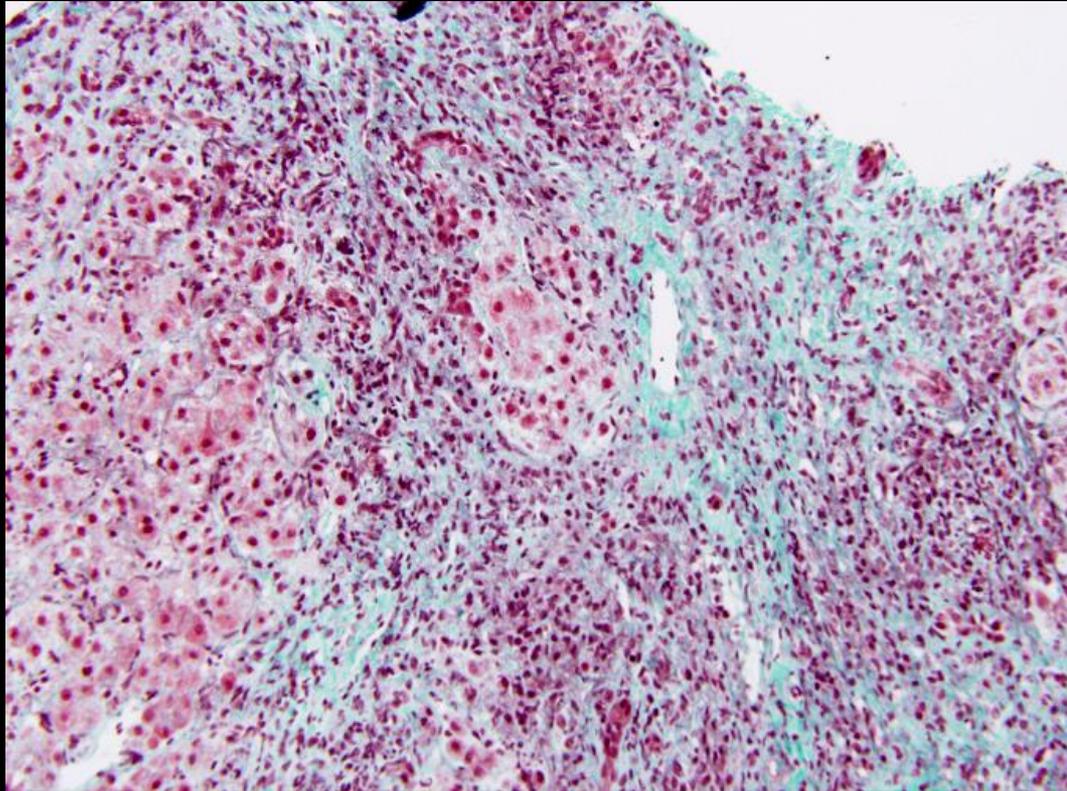
Diagnostic

- **URGENT!!!** Doit être fait au cours du premier épisode
- **Signes cliniques (Ictère, HSM, Ascite) , biologiques (Bili, transa, GGT, TP, ...) et sérologiques typiques**
- **Eliminer:** **Wilson**
 Hépatites A, B, C...
 Alpha 1 antitrypsine

HEPATITES AUTOIMMUNES

Bilan d 'extension (1)

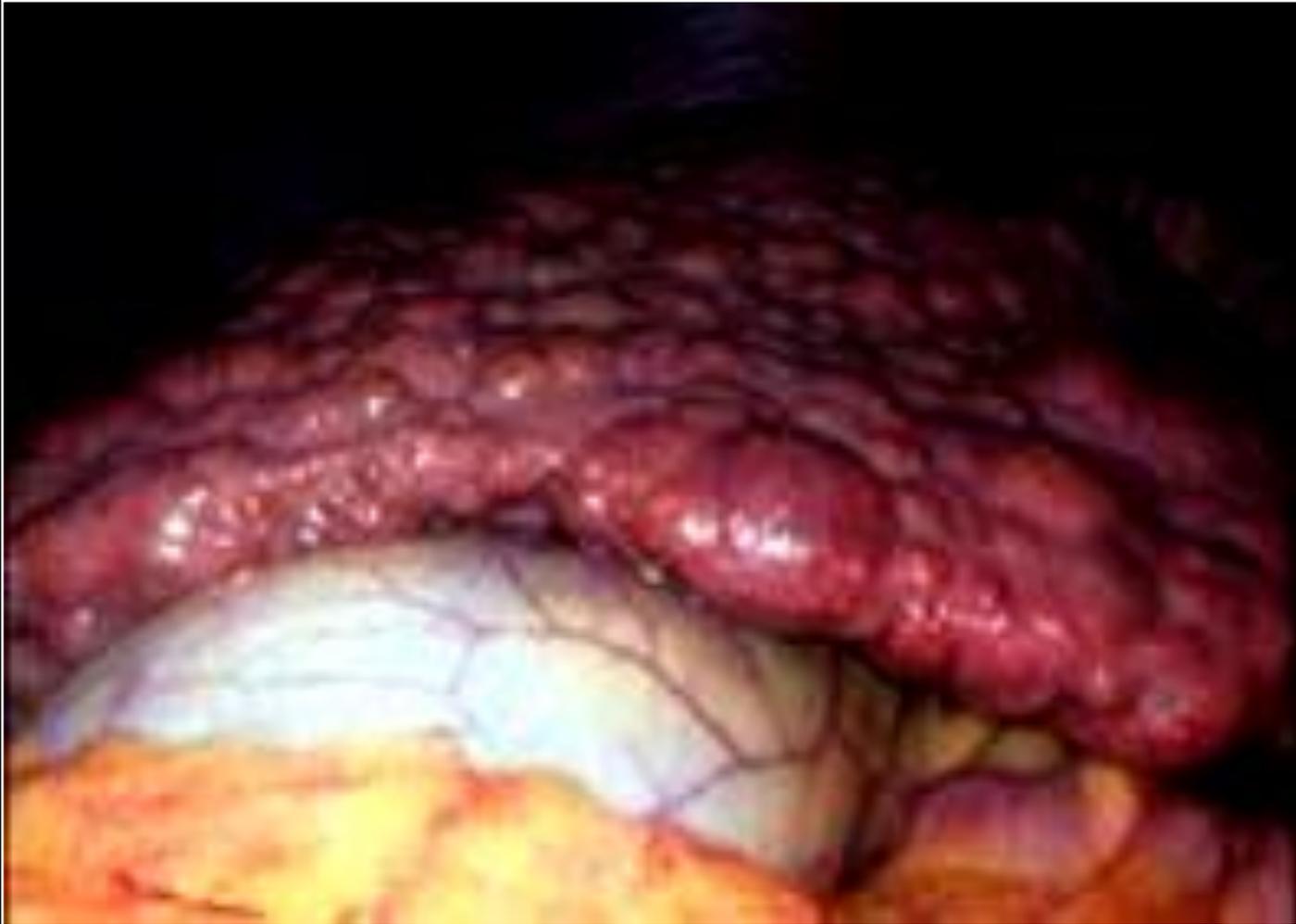
- **Histologie du foie**
 - nécrose pan ou multilobulaire**
 - nécrose de la plaque limitante**
 - cirrhose**
 - lésions des voies biliaires**
- **Macroscopie du foie**
 - coelioscopie (macronodules)**



Hépatite autoimmune

Hépatite auto-immune chez l'enfant

Cirrhose



HEPATITES AUTOIMMUNES

Prévalence de la cirrhose

- **Au moment du diagnostic:**

68%

- **Dans les 6 mois suivant les premiers symptômes:**

50%

Atteintes extrahépatiques

	<u>type I</u>	<u>type II</u>
Maladie inf digestive	8	1
<u>Cholangite autoimmune</u>	<u>17</u>	<u>0</u>
Diabète sucré	0	3
Vascularite cutanée	2	0
Hypoglycémie	0	2
Arthrite chronique	2	0
<u>Insuffisance polyglandulaire</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
Vitiligo	2	2
Dermatomyosite	0	1
Glomérulonéphrite	1	2
Anémie hémolytique	1	2
Thrombopénie	4	2

Maladies hépatiques **associées à la maladie coeliaque**

- **Transaminases élevées et infiltrat inflammatoire porte améliorés par le régime: « hépatite coeliaque »**
- **Authentique hépatite autoimmune sévère avec marqueurs sériques**

HEPATITES AUTOIMMUNES

Traitement classique

Attaque: Prednisone (2 mg/kg/j)
Azathioprine (1.5-2 mg/kg/j)

Après 6-10 semaines

rémission



prednisone
un jour sur deux



diminution progressive



dose d 'entretien (> seuil)

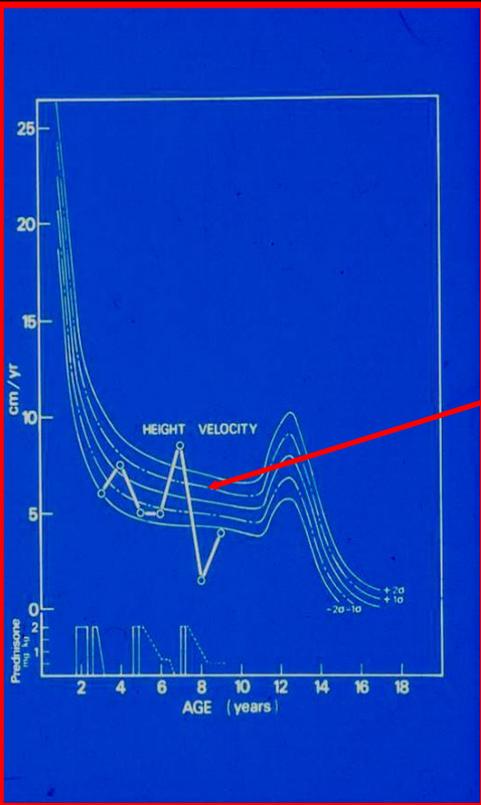
> 5 ans

Hépatite autoimmune chez l'enfant

Effets secondaires du traitement

Effets secondaires

- Doses élevées et quotidiennes de prednisonne (fréquent)
 - Croissance, obésité, vergétures, cataracte
- Azathioprine (rare):
 - alopécie, thrombopénie



HEPATITES AUTOIMMUNES

Arrêt du traitement

- **Doit être tenté si maladie contrôlée**
- **Rechutes: 50%**
après 1.5 à 10 ans de Tt
3-24 mois après l'arrêt
- **Pas de rechute: 50%**
après 2 à 14 ans de Tt
recul: 0.5-20 ans
(m:5 ans)

Hépatite Autoimmune

Cyclosporine

JOURNAL
OF HEPATOLOGY
Official Journal of the European Association for the Study of the Liver

Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al.
Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children.
J Hepatol 1999; 30:222-7

The JOURNAL
of PEDIATRICS

Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O.
Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis.
J Pediatr 1999; 135:111-4

AP&T Alimentary Pharmacology
and Therapeutics

Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G.
Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents.
Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:209-17

JPGN
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al.
Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43:635-9

HEPATITES AUTOIMMUNES

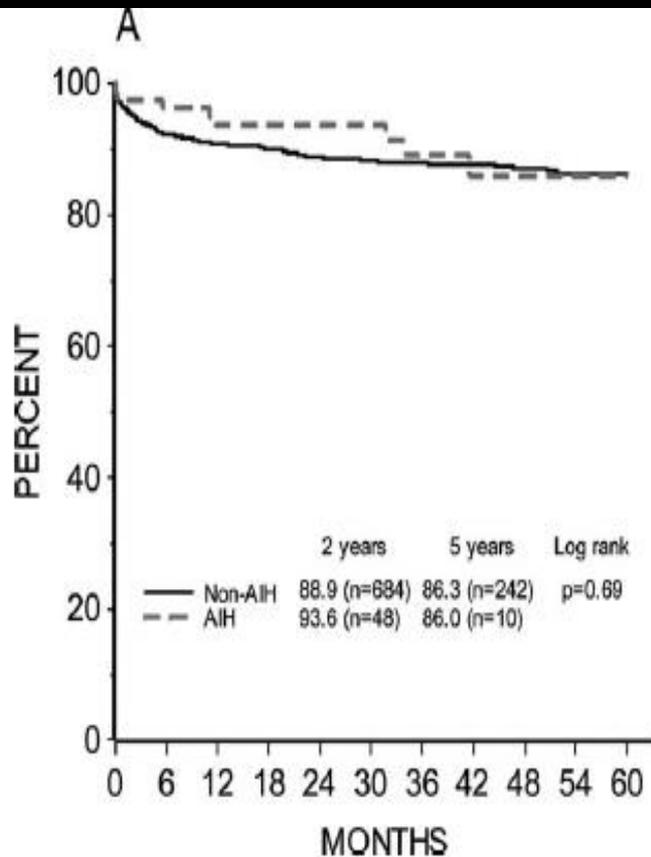
Traitement par la ciclosporine

- **Effets secondaires minimales**
- **Clairance de la créatinine normale ou $> 70\%$ de la normale**
- **On peut prendre le relais par le traitement conventionnel à faibles doses**
- **Alternative valable au traitement d'attaque par prednisone -azathioprine**

Outcomes in Children Who Underwent Transplantation for Autoimmune Hepatitis

Steven R. Martin,¹ Fernando Alvarez,¹ Ravinder Anand,² Changhong Song,² Wanrong Yin² and the SPLIT Research Group.

¹Department of Pediatrics, Hôpital Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Canada; and ²The EMMES Corporation, Rockville, MD



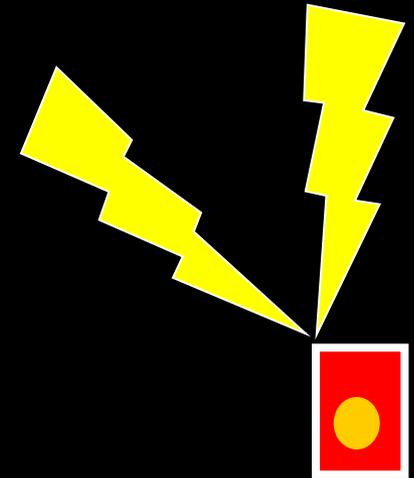
- 113 enfants avec une HAI
- Un total de 4.9% des transplantation hépatiques
- 81% avaient une HAI-1
- Survie à 5 ans après transplantation 86%

MALADIES AUTOIMMUNES DU FOIE

Hépatite autoimmune

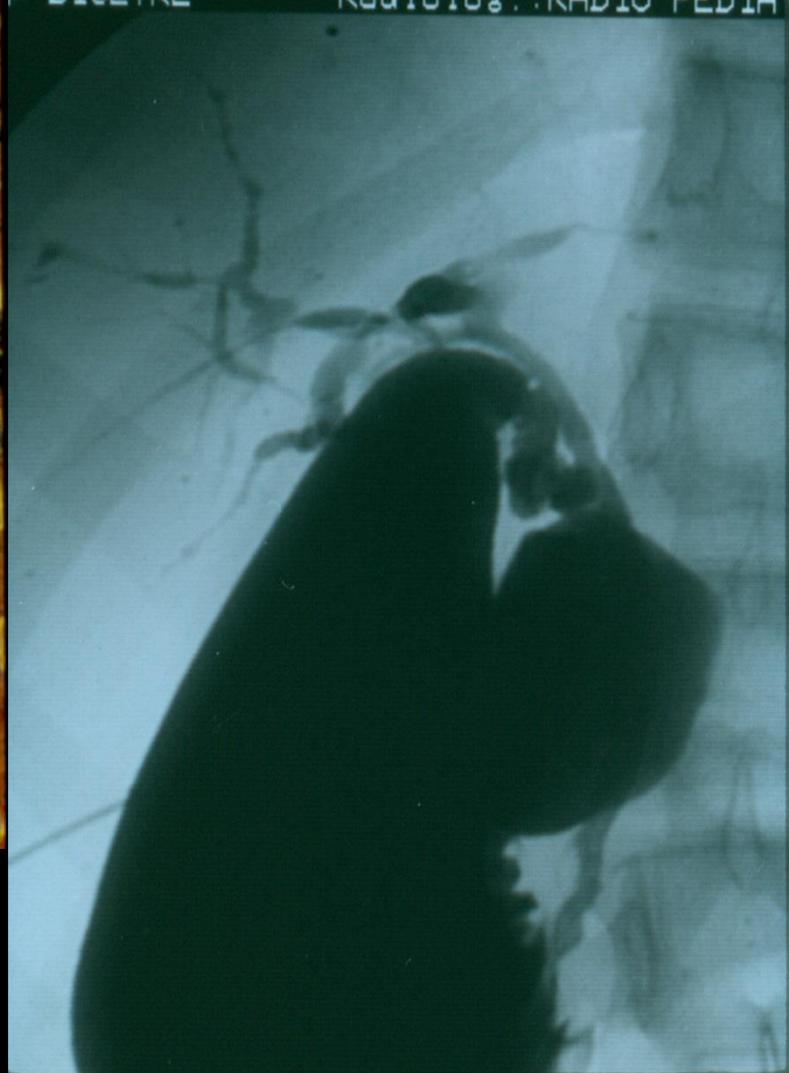
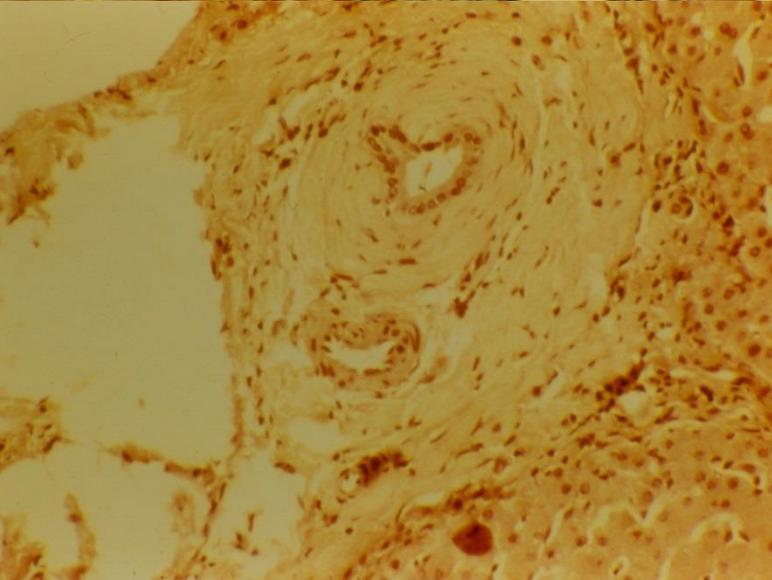
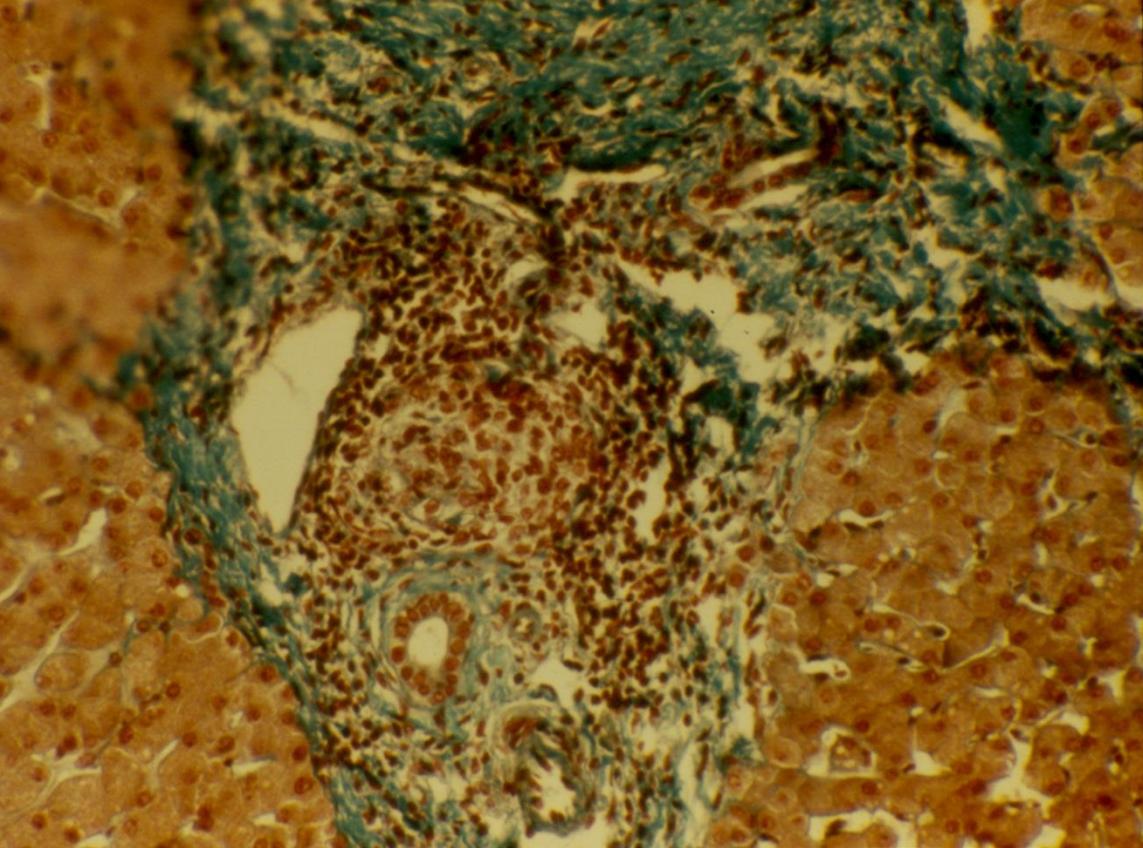
Cholangite
Sclérosante

Syndrome de
Chevauchement
ou
Cholangite
autoimmune



Hépatocyte

Cholangiocyte



CHOLANGITE AUTOIMMUNE

Marqueurs sériques

- **Autoanticorps positifs:**
 - Antimuscle lisse: 30%**
 - AML + antinoyaux: 40%**
 - Antinoyaux: 10%**
- **Négatifs: 20%**

CHOLANGITE AUTOIMMUNE

Atteintes extrahépatiques associées

- **MALADIE INFLAMMATOIRE DU TUBE DIGESTIF: 50%**
- **Maladie coeliaque 5%**
- **Vitiligo: 5%**
- **Anémie hémolytique 5%**
- **Thrombopénie 5%**

CHOLANGITE AUTOIMMUNE

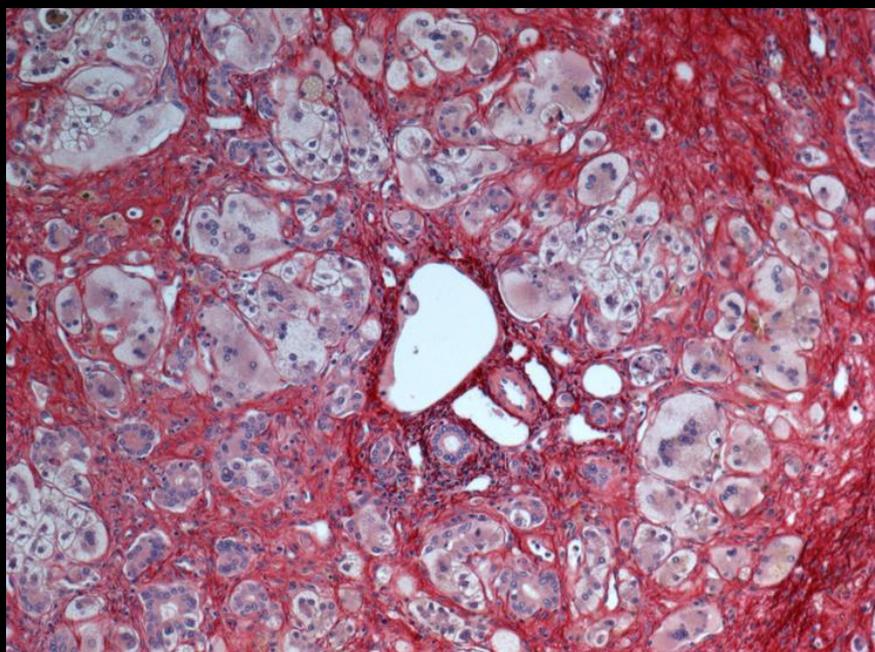
Traitement

- **Acide ursodésoxycholique (600mg/m²/d):**
- **Prednisone + Azathioprine**
- **Combinaison des deux traitements**
- **Transplantation hépatique: 10% des cas**

Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood

Four children, aged 6½ months to 2 years, presented with liver disease and autoimmune hemolytic anemia. Clinical signs included fever, jaundice, firm or hard hepatomegaly, and splenomegaly. Direct Coombs test results were of the mixed (IgG + C) type. Liver function tests showed high direct bilirubin, transaminase, and serum gamma globulin values, and a prolonged prothrombin time. The liver histology was characterized by marked lobular fibrosis and giant cell transformation. The course of the disease was severe, resulting in the death of three patients from liver failure. However, the liver disease seemed responsive to corticosteroid treatment, which in one patient was clearly beneficial.

O. Bernard, M.D.,* M. Hadchouel, M.D., J. Scotto, M.D., M. Odièvre, M.D., and D. Alagille, M.D., Bicêtre, France

1981

HEPATITE A CELLULES GEANTES ET ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTOIMMUNE

Diagnostic

- **Présentation:**

Début: 5-24 mois

Fièvre, pâleur, ictère

- **Hépatosplénomégalie**

- **Biologie:**

Transaminases: 10-190 x N

Test de Coombs direct + (IgG+C)

Temps de Quick: 4-100%

Giant Cell Hepatitis with Autoimmune Hemolytic Anemia in Early Childhood: Long-Term Outcome in 16 Children

Giuseppe Maggiore, MD,* Marco Sciveres, MD,* Monique Fabre, MD, Laura Gori, MD, Lucia Pacifico, MD, Massimo Reali, MD, Jean-Jacques Choulot, MD, Emmanuel Jacquemin, MD, and Olivier Bernard, MD

- **Surveillance moyenne: 21 ans**
- **Immunosuppression multiple : prednisone et azathioprine, cyclosporine, rituximab**
- **Mortalité (4 enfants)**
- **Rechutes fréquentes mais..... rémission possible bien qu' après une immunosuppression prolongée**
- **Arrêt du traitement possible chez 7**
- **Fibrose résiduelle minime**
- **Mécanisme humoral?**
- **Transplantation hépatique possible (récidive?)**

MARQUEURS SEROLOGIQUES D 'HEPATITE « IMMUNE » APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE CHEZ L 'ENFANT (Bicêtre) Mécanisme alloimmun humoral?

- **> 10 ans après la greffe**
- **10% des enfants positifs pour autoanticorps (>1/100):**
 - anti LKM**
 - antinoyau**
 - antimitochondries**
- **Gammaglobulines >11 g/l chez 10% des enfants**
- **Difficile de faire la différence avec un rejet cellulaire chronique/aigu: inflammation/fibrose**
- **Réponse à la prednisone**
- **Rejet humoral ?**

Hépatite « autoimmune » séronégative

- Ressemble à une hépatite autoimmune aiguë/chronique
- Pas d'autoanticorps des hépatites autoimmunes
- Hypergammaglobulinémie: 30% des cas
- Lymphopénie: 50% des cas
- Histologie hépatique compatible
- Bonne réponse hépatique à la prednisone
- Aplasie médullaire secondaire: 25% des cas

MALADIES AUTOIMMUNES DU FOIE CHEZ L'ENFANT

- **Maladies graves à potentiel létal**
- **Pathologie extrahépatique fréquente**
- **Diagnostic et traitement précoces**
- **Traitement en fonction des cas**
 - **Prednisone + azathioprine**
 - **Ciclosporine, RTX, IgG**
 - **Acide ursodésoxycholique**
 - **Transplantation hépatique**