

MANIFESTATIONS HEPATIQUES DES MALADIES SYSTEMIQUES

Pr. Z . BAHLOUL

Service de Médecine Interne

CHU Hédi Chaker SFAX

MANIFESTATIONS HEPTIQUES DES MALADIES SYSTEMIQUES

Z. BAHLOUL

CHU HÉDI CHAKER, SFAX

I- GENERALITES ET DEFINITION DES MALADIES SYSTEMIQUES :

Les maladies systémiques sont des maladies inflammatoires d'origines inconnues qui frappent plusieurs systèmes et ou organes, voire tous. On distingue :

➤ *Les connectivites :*

C'est un ensemble d'affection systémique s'accompagnent le plus souvent d'une atteinte vasculaire avec nécrose fibrinoïde et d'anomalies immunitaires dont la signification pathologique demeure inconnue.

Les maladies regroupées sous le terme de connectivite sont : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot Sjögren, le lupus érythémateux systémique, la dermatopolymyosite, la sclérodermie, le syndrome de Sharp.

➤ *Les vascularites :*

C'est un ensemble d'affection secondaire à un conflit immunoallergique avec formation d'ICC pathogène pour la paroi vasculaire avec lésion plus au moins disséminées des parois vasculaires dont lesquelles on retrouve toujours des images d'inflammation (infiltrats leucocytaires) et des nécroses fibrinoïdes. L'exagération de l'inflammation aboutit à la formation de granulome : angéite granulomateuse.

**Classification des vascularites primitives : Conférence de Consensus :
Chapel Hill**

Calibre des vaisseaux	Vascularites granulomateuses	Non granulomateuses
Vaisseaux de gros calibre (aorte et ses branches)	Horton Takayasu	
Vaisseaux de moyen calibre (artère à destination viscérale)		PAN classique Kawasaki
Vaisseaux de petit calibre (veinules, capillaires, artérioles, branches artérielles distales) intraparenchymateuse	Wegener Churg et Strauss	Polyangéite microscopique Purpura rhumatoïde Cryoglobulinémie Vascularite cutanée

- *Autres maladies d'autres natures* : inflammatoires, infiltratives, granulomateuse : la maladie Still, la sarcoïdose, l'amylose, la maladie périodique, le syndrome paranéoplasique,

II- GENERALITES SUR L'ATTEINTE HEPATIQUE AU COURS DES MALADIES SYSTEMIQUES

- ❖ Les atteintes hépatiques associées aux maladies systémiques sont presque aussi variées que les maladies systémiques.
- ❖ La fréquence elle même et le type de la manifestation clinique diffèrent selon la maladie causale, une même atteinte hépatique peut être observée à différentes maladies systémiques.
- ❖ Les lésions ou les symptômes hépatiques n'orientent véritablement vers la connectivite et/ou la vascularite, que lorsque le diagnostic de cette affection est connu.
- ❖ Les manifestations hépatiques des maladies de système sont surtout importantes dans les vascularites où le foie présente des lésions vasculaires rares mais spécifiques.
- ❖ Dans les connectivites et les autres maladies inflammatoires, l'atteinte hépatique est exceptionnellement grave, ne se traduisant le plus souvent que par des modifications biologiques. Les lésions anatomopathologiques sont diverses, non spécifiques, rendant la biopsie hépatique peu contributive.

- ❖ Chez ces malades immunodéprimés par la maladie et les médicaments, l'atteinte hépatique peut être due à une affection iatrogène directe ou indirecte : infections opportunistes (mycobactéries), stéatose hépatique favorisée par les corticoïdes, toxicité médicamenteuse (AINS, Méthotrexate, cyclophosphamide, Azathioprine). La place de ces pathologies reste importante.
- ❖ Les hépatopathies chroniques s'accompagnent de nombreuses manifestations systémiques et d'une production importante d'auto-Ac.
- ❖ La pathologie hépatique secondaire avec infections virales B et C peut s'associer à des manifestations cliniques systémiques dans le cadre d'une pathologie par complexes immuns.
- ❖ Les associations entre hépatopathie chronique, en particulier auto-immune et les maladies systémiques sont fréquentes.
- ❖ L'atteinte hépatique au cours de ces maladies peut poser un problème nosologique mais surtout diagnostique et thérapeutique.

III- ATTEINTE HEPATIQUE AU COURS DE QUELQUES MALADIES SYSTEMIQUES

1- La polyarthrite rhumatoïde (PR)

L'atteinte hépatique paraît contingente au cours de l'évolution de la PR. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont perturbées dans 6% des cas, montrant une élévation des transaminases ou une cholestase anictérique toujours modérée. Les prélèvements anatomopathologiques montrent des aspects associant surtout une stéatose, à une inflammation des espaces portes et beaucoup plus rarement de la fibrose.

Les lésions augmentent avec l'âge et la durée de la maladie.

Les cas de cirrhose sont exceptionnels.

Une place particulière doit être réservée à l'amylose et à l'hypertension portale.

L'amylose est une complication classique mais rare. Elle est généralement asymptomatique, l'hépatomégalie reste exceptionnelle, les signes biologiques montrent une cholestase anictérique. La biopsie hépatique à l'aiguille est dangereuse car l'amylose peut favoriser les hémorragies. La surcharge amyloïde est de type AA et prédomine dans les zones médio et périportales. Le pronostic reste grave mais est surtout dominée par l'atteinte rénale souvent associée.

Une hypertension portale sans cirrhose a été décrite dans la PR mais surtout dans le syndrome de FELTY qui associe aux manifestations articulaires une splénomégalie et une leucopénie. Elle est dans la majorité des cas secondaire à une hyperplasie nodulaire régénérative caractérisée par des nodules diffus d'hépatocytes sans fibrose associée pour lesquels des anomalies de la perfusion d'hépatocytes sont probablement en cause.

Dans quelques observations, on a trouvé des lésions de fibrose portale ou plus rarement des modifications de l'architecture lobulaire.

Dans la PR, il est souvent très difficile de faire la part de ce qui revient à la thérapeutique qui est souvent prolongée, utilisant des associations de médicaments potentiellement hépatotoxiques comme l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or, les corticoïdes et surtout le Méthotrexate.

2- Le lupus érythémateux systémique (LES)

Les lésions hépatiques sont fréquentes, diverses et peu intenses et non spécifiques.

L'hépatomégalie est notée chez 8 à 32% des malades. Elle dépasse rarement le gril costal de plus de 3cm, non douloureuse en règle, sauf parfois lors d'une poussée de la maladie.

L'ictère est rapporté dans 3 à 4 %, il s'agit d'un ictère hémolytique ou en rapport avec une hépatite virale de rencontre.

Les anomalies des tests hépatiques sont rencontrées avec une fréquence de 25% à 50% des études rétrospectives ou prospectives. Ces anomalies sont peu marquées et non spécifiques portant autant sur les aminotransférases que sur les tests de cholestase (phosphatase alcaline, élimination de BSP, gammaglutamyl transferase). Ces anomalies peuvent correspondre à des lésions hépatiques diverses.

- **La plus fréquente** : la stéatose : expliquée par la grande fréquence de l'utilisation des corticoïdes.
- **La seconde** : congestive sinusoidale considérée comme artefactuelle, mentionnée dans les études nécropsiques (une stase veineuse prolongée liée au décès).
- **Le troisième type** : lésions d'hépatite chronique, de fibrose et de cirrhose faisant poser un problème de diagnostic différentiel :
 - Une hépatite chronique auto-immune vraie associée.
 - Une cirrhose biliaire primitive associée.
 - Une hépatite médicamenteuse
 - Une hépatite virale de rencontre.

La place pour une lésion hépatique spécifique du lupus systémique paraît étroite, pourtant elle a été suggérée par une étude prospective montrant un parallélisme entre l'activité de la maladie lupique et l'activité sérique des aminotransférase (cependant cette analyse reste fragile en l'absence d'analyse anatomopathologique et l'étude des marqueurs du virus de l'hépatite C).

- **Le quatrième type** : granulome, liée à une infection opportuniste favorisée par le traitement immunosuppresseur (tuberculose, infection fongique) et/ou une entité particulière qui peut évoluer vers la fibrose ou être sensible à la corticothérapie.

- *Le cinquième type* d'atteinte hépatique associe différentes lésions des vaisseaux hépatiques. Tous les segments peuvent être atteints : artérite, obstruction des veines ou veinules hépatiques ou de la veine cave inférieure, responsable d'un syndrome de bloc supra-hépatique, une atteinte de la micro-circulation intra-hépatique ayant pour conséquence possible une hyperplasie nodulaire régénérative ou une fibrose périsinoïdale isolée responsable d'un syndrome d'hypertension portale par bloc intrahépatique non cirrhotique ; thrombose de la veine porte. Un point commun à toutes ces lésions vasculaires hépatiques est la présence d'anticorps antiphospholipides.
- On trouve également un infarctus du foie, lésion très rare en dehors du lupus systémique.

3- La sclérodermie

L'atteinte hépatique dans les sclérodermies est rare. Une cirrhose biliaire primitive est retrouvée dans 22 cas des 43 cas de sclérodermie avec hépatopathie de la série de LARGIER.

Pour les 21 autres lésions, il existe 12 cirrhoses d'origine indéterminée (28%), 5 hépatites chroniques dont trois hépatites chroniques agressives, 3 fibroses portales et une transformation nodulaire du foie.

Dans les grandes séries de cirrhoses biliaires primitives, la sclérodermie est retrouvée avec une fréquence de 3 à 17%.

L'association CREST et cirrhose biliaire primitive est connue sous le nom de syndrome de REYNOLDS.

La cirrhose biliaire primitive atteint souvent la femme ménopausée. Elle se manifeste par une cholestase intrahépatique chronique entraînant un prurit, un ictère, une hépatomégalie, une augmentation des phosphatases alcalines. Les Ac antimitochondries retrouvés dans 90% des CBP ont une grande valeur diagnostique, mais ils peuvent être retrouvés dans la sclérodermie en dehors d'une atteinte hépatique.

4- Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif (SGJ Ist)

Le foie est également atteint au cours du syndrome de Gougerot Sjögren, et une hépatomégalie est retrouvée dans 18 à 23% des cas.

Les altérations fonctionnelles hépatiques portent sur les tests de floculation, mais ces anomalies sont en rapport avec le déséquilibre des protéines plasmatiques. En revanche, les modifications des phosphatases alcalines et de la BSP sont plus spécifiques. De même, on découvre assez fréquemment des Ac antimuscles lisses ou antimitochondries.

En fait, certains de ces cas correspondent à des hépatopathies auto-immunes : CBP ou hépatites chroniques actives qui ont des rapports très étroits avec le SGJ.

Certains auteurs considèrent même qu'une atteinte hépatique très comparable à la CBP fait partie du tableau du SGJ primitif. La biopsie hépatique met parfois en évidence une infiltration portale discrète par des cellules inflammatoires avec éventuellement quelques tractus fibreux.

Une infection virale a été souvent évoquée comme une cause du SGJ, la VHC a été suggérée comme un des facteurs étiologiques possibles de ce syndrome. Il apparaît actuellement après de nombreuses études, difficile d'incriminer de façon prédominante le VHC dans la pathogénie du syndrome de Gougerot Sjögren primitif, même si ce virus peut jouer un rôle à côté d'autres facteurs infectieux viraux tels que virus d'Epstein Barr, cytomégalovirus ou VIH.

Enfin, quelques cas d'associations cholangite sclérosante, pancréatite chronique et syndrome de Gougerot Sjögren ont été récemment rapportées soulevant l'hypothèse d'une atteinte ubiquitaire des canaux excrétoires des glandes exocrines.

5- La maladie de Horton

Si la possibilité d'une atteinte histologique artérielle dans le foie a été individualisée dès 1954 par HEPTINSALL, les lésions hépatiques sont cliniquement asymptomatiques.

Une cholestase anictérique modérée apparaît fréquente (70% pour BOUREL), d'autres auteurs la retrouvent moins souvent (20%) avec possibilité d'une élévation des transaminases pouvant atteindre trois fois la normale lors des poussées actives de la maladie (5 à 15%).

La biopsie hépatique n'a aucun intérêt car les lésions histologiques peuvent être absentes ou aspécifiques.

L'analyse histologique hépatique peut trouver :

- Des lésions granulomateuses faites d'histiocytes et de lymphocytes, et parfois circonscrites par un anneau de fibrine.
- Une augmentation du nombre des lymphocytes avec élargissement des canalicules biliaires et dépôts intracellulaires de pigment biliaire.
- Des lésions focales de nécrose et d'inflammations périportales et des veines centrolobulaires.
- Ou un aspect normal chez le quart des malades avec une maladie de Horton.

La pathogénie des anomalies hépatiques au cours de la maladie de Horton reste peu claire.

Les observations de vascularite de l'artère hépatique ou de vascularite portale sont exceptionnelles.

L'association CBP et maladie de Horton est rare, mais des taux significatifs d'Ac antimitochondries de type M2 peuvent être mis en évidence chez des nombreux malades ayant une maladie de Horton.

Le pronostic est excellent, le traitement corticoïde entraîne une disparition rapide des anomalies biologiques et des anomalies morphologiques chez tous les patients.

6- La périartérite noueuse (PAN)

Les manifestations sont fréquentes mais généralement cliniquement asymptomatique. L'atteinte hépatique n'est jamais la manifestation révélatrice de la PAN, mais il est possible que l'atteinte hépatique passe inaperçue durant un intervalle libre plus ou moins long avant l'éclosion des manifestations systémiques de la PAN.

L'hépatomégalie est trouvée dans 20% des cas et des perturbations des tests hépatiques dans 10% des cas.

Les liens entre le foie et les voies biliaires et la PAN correspondent à 4 mécanismes :

❖ *Vascularite intrahépatique :*

Une angéite nécrosante des artères de moyen calibre peut atteindre les artérioles intrahépatiques et être à l'origine de thromboses ou d'infarctus hépatiques notés dans 13 à 47% des cas dans les séries nécropsiques et surtout de microanévrismes notés sur l'artériographie abdominale dans 54 à 62%. L'aspect de microanévrismes, mesurant 5mm de diamètre, multiples, groupés en grappe de raisin est caractéristique de la PAN.

La rupture des micro-anévrismes hépatiques est exceptionnelle, mais un contrôle angiographique doit toujours précéder toute biopsie hépatique.

La corticothérapie à fortes doses, utilisée pour le traitement de la vascularite systémique, permet d'obtenir la cicatrisation des lésions vasculaires et la disparition des micro-anévrismes. En cas d'anévrisme important, l'embolisation peut permettre d'éviter une intervention chirurgicale.

❖ *Infection par le VHB :*

L'association PAN et Ag Hbs fut établie par de nombreux auteurs (45%). La PAN, Hbs positive touche les sujets de tous âge mais plus âgé que le groupe Ag Hbs négatifs. L'Ag Hbs est découvert fortuitement à l'occasion de la PAN dans la majorité des cas.

Quand la PAN est déclarée, le bilan hépatique peut être : normal, montre une augmentation modérée des transaminases (deux fois la normale), et/ou une augmentation des phosphatases alcalines : fréquemment constatée mais ceci témoigne de l'inflammation et non d'une atteinte hépatique spécifique. L'histologie montre rarement la présence de granulome extravasculaire. La biopsie permet de statuer sur la gravité de l'atteinte hépatique.

La cirrhose ou les hépatites chroniques persistantes ou agressives sont rares au moment où la PAN survient.

Par contre, une fois la maladie guérie ou contrôlée, l'absence de séroconversion aboutit à l'apparition d'une hépatite chronique ou une cirrhose dans 1/3 des cas. Quand l'Ag Hbs et Hbe sont absents dans le sang, il se peut qu'on les retrouve dans le parenchyme hépatique.

La pathogénie de la PAN associée au VHB fait habituellement intervenir la formation de complexes immuns circulants composés d'un excès d'Ag viraux.

La thérapeutique actuelle est à visée étiopathogénique, comportant une corticothérapie de moins de 15 jours, suivie d'une association échanges plasmatiques et traitement antiviral pendant six mois, ce protocole semble donner un contrôle satisfaisant de la vascularite systémique et la disparition des signes sérologiques de réplication du VHB.

❖ *Infection par le VHC :*

La prévalence des Ac antiVHC est 10 à 20 fois plus élevée chez les malades ayant une PAN, avant tout traitement que dans la population générale : le VHC pourrait donc être le facteur étiologique de 5 à 10% des PAN.

❖ *La cholécystite aiguë :*

Peut révéler ou compliquer la PAN. L'histologie conclut à une angéite nécrosante.

7- La maladie de Still

L'hépatomégalie est retrouvée dans 9 à 48%. L'élévation fréquente des transaminases et des lacticoxydohydrogénases (LDH) de 50 à 85% des cas, associée à la polynucléose constitue même un des critères mineurs du diagnostic.

L'histologie est banale avec des lésions peu spécifiques : stéatose, cytolyse, inflammation portale. Ces manifestations sont le plus souvent bénignes mais on peut observer des formes secondaires à une nécrose hépatique aiguë massive, pouvant être mortelle. La responsabilité des traitements utilisés : Aspirine et de l'Indométacine est souvent évoquée.

Avec le traitement corticoïdes, les anomalies biologiques se corrigent rapidement.

8- La sarcoïdose

L'atteinte hépatique reste le plus souvent latente. L'atteinte anatomique est présente dans 40 à 60% et constitue aussi une source de documentation histologique intéressante pour le diagnostic de la maladie. La laparoscopie quand elle est effectuée, visualise un foie légèrement augmenté de volume et le siège le plus souvent d'élévures blancs jaunâtres translucides de 1 à 3mm de diamètre disséminées sous la capsule hépatique.

Les formes symptomatiques s'accompagnent de perturbations biologiques dont la plus fréquente est l'augmentation des phosphatases alcalines assez rarement associée à une élévation des transaminases. Le plus souvent la bilirubine reste à un taux normal.

La sarcoïdose se complique exceptionnellement d'hypertension portale, ces cas peuvent poser des problèmes diagnostiques avec d'autres causes de bloc intrahépatique : cirrhose commune et/ou surtout une cirrhose biliaire primitive.

L'atteinte histologique semble la différencier des autres granulomatoses hépatiques par les caractéristiques très particulières de la fibrose non systématisée respectant les espaces portes, les granulomes étant localisés le plus souvent près des espaces portes.

Le mécanisme de l'hypertension portale n'est pas clair, dans certains cas, elle apparaît comme la conséquence d'une cirrhose due à un long passé de cholestase hépatique, ailleurs, elle semble être liée à un bloc présinusoïdal probablement déterminé par les granulomes portaux.

L'efficacité des corticoïdes dans ces cas d'hypertension portale reste encore très controversée.

9- L'amylose

L'atteinte hépatique est fréquente au cours de l'amylose, elle s'y observe dans plus de la moitié des cas : 56% pour LEVINE. Elle est fréquente au cours de l'amylose primaire ou secondaire, plus rare au cours de l'amylose associée au myélome.

L'amylose hépatique se manifeste en général par une hépatomégalie retrouvée dans 50% des cas au moment du diagnostic pour KYLE. Cependant, l'hépatomégalie peut manquer alors qu'à l'examen histologique existe l'infiltration amyloïde : 22% des 84 cas de LEVINE.

Au contraire, on peut constater une hépatomégalie alors que l'examen anatomopathologique ne montre pas d'amylose (20% pour LEVINE).

Les autres manifestations cliniques sont rares. L'ictère n'est observé que dans 4,7% des cas et est en général modéré. Quelques cas de cholestase intrahépatique sévère ont été rapportés au cours de l'amylose primaire dans la majorité des cas.

Dix cas d'HTP sont rapportés.

Une ascite peut exister, elle serait en rapport plutôt avec un syndrome néphrotique.

Les stigmates biologiques d'insuffisance hépatique sont exceptionnels. Les transaminases sont généralement normales.

Le déficit en facteur X peut parfois participer à la diminution du TP, responsable d'hémorragies cutanéomuqueuses et digestives.

L'échographie hépatique, révèle une infiltration non spécifique du foie. La scintigraphie isotopique au technicium ou au gallium hépatique ne montre pas d'aspect spécifique.

L'amylose hépatique est rarement la cause du décès. Il est des cas où l'amylose hépatique a régressé avec le traitement de la cause (ablation de cancer), cette régression a été confirmée dans le cas de PRAF (cancer du rein) par l'examen histologique. Néanmoins, la médiane de survie des malades de KYLE est de 9 mois.

IV- CONCLUSION

La pathologie hépatique dans les maladies systémiques s'est peu à peu précisée :

- ❖ Elle est importante dans les vascularites car le parenchyme hépatique présente des lésions anatomopathologiques spécifiques et il participe à la genèse des lésions systémiques de la vascularite infectieuse lors d'infections à virus hépatotrope.
- ❖ Elle est contingente et surtout difficile à évaluer dans le cadre des autres maladies inflammatoires du fait de l'absence de lésions tissulaires spécifiques et surtout de l'importance de facteurs hépatotoxiques viraux ou médicamenteux associés.

Ces éléments conduisent à envisager que l'atteinte hépatique ne relève pas de la simple coïncidence et fait poser des problèmes nosologiques mais surtout diagnostiques et thérapeutiques.