

CHAPITRE 2

Atteintes hépatiques de la polyarthrite rhumatoïde

G. Falgarone, P. Nahon, M.-C. Boissier

Résumé

Le foie n'est pas habituellement le siège d'atteintes spécifiques lors de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Des anomalies des enzymes hépatiques sont toutefois décrites dans le sérum et dans le liquide articulaire des PR. L'existence d'une atteinte articulaire et d'un facteur rhumatoïde ne signant pas la PR, il est alors nécessaire de distinguer les PR vraies, pour lesquelles des atteintes hépatiques peuvent être observées, des maladies hépatiques associées à des arthrites avec ou sans facteur rhumatoïde. En cas de PR avérée, plusieurs atteintes spécifiques doivent être envisagées. La première est celle d'une atteinte auto-immune du foie, dirigée contre les hépatocytes (hépatites auto-immunes) ou les canaux biliaires (cirrhoses biliaires primitives, cholangites auto-immunes), voire des associations mixtes de ces deux formes anatomocliniques dans le cadre de syndromes de chevauchement. Des réorganisations vasculaires spécifiques des travées hépatocytaires peuvent aussi réaliser des atteintes nodulaires se compliquant d'hypertension portale sous la forme d'hyperplasie nodulaire régénérative. Enfin, les atteintes médicamenteuses doivent être évoquées systématiquement chez ces patients, qu'elles soient aiguës (AINS, anti-TNF α) ou chroniques (méthotrexate). Par ailleurs, deux situations pathologiques fréquentes dans la population générale peuvent être associées à des polyarthrites, rhumatoïdes ou non : l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et les hépatopathies dysmétaboliques, premières causes de pathologie hépatique dans la population générale. Dans toutes ces situations, les tests non invasifs de fibrose permettent de présélectionner les patients chez qui une biopsie hépatique peut s'avérer nécessaire, surtout lorsque les perturbations s'avèrent être multifactorielles.

Introduction

De nombreuses maladies rhumatologiques s'accompagnent de manifestations hépatiques. La difficulté tient au fait que ces hépatopathies ont un profil biologique et histologique comprenant des manifestations habituelles des hépatopathies chroniques virales ou métaboliques, constituant ainsi des facteurs confondants importants dans l'interprétation des anomalies constatées. Nous aborderons ici les difficultés liées au diagnostic de maladie hépatique au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), sans reprendre de manière exhaustive les manifestations hépatiques des autres rhumatismes inflammatoires. Devant une hépatopathie au cours d'une PR, il convient d'évoquer les causes non spécifiques qui sont fréquentes comme les causes virales, les causes médicamenteuses et les causes dysmétaboliques. Le prérequis sera de contrôler les enzymes hépatiques en vérifiant la créatine kinase, pour ne pas méconnaître une myosite, auto-immune ou non, responsable d'une augmentation des transaminases [36]. Ce n'est que si cette enquête est négative qu'on s'orientera vers une atteinte liée à la PR qui semble peu fréquente.

Atteintes rhumatoïdes

Polyarthrite rhumatoïde

Bien que l'atteinte hépatique ne soit pas considérée comme une manifestation extra-articulaire classique, une élévation des enzymes hépatiques peut être observée dans la PR. Certaines études rapportent un pourcentage modeste de 6 % des patients [4, 37], mais il est communément admis que ces anomalies touchent vraisemblablement 20 à 50 % des patients [27] et concerne plutôt les phosphatases alcalines (PA) et les gamma-GT (gamma-glutamyltransférase). Une étude rapporte que l'élévation des PA peut également être due à l'élévation de l'iso-enzyme osseuse, dans un tiers à la moitié des cas [1]. Pour certains auteurs, il existerait une production synoviale de l'iso-enzyme osseuse en situation périvasculaire [17].

L'histologie des atteintes de la PR est considérée comme non spécifique et faite d'hyperplasie des cellules de Kupffer, d'infiltration graisseuse, ainsi que d'infiltration des espaces péri-portes par des cellules mononucléées [12]. Alors même que les enzymes sont normales, on observe un aspect d'hépatite inflammatoire dans 43 à 65 % des cas, et une stéatose hépatique dans 22 à 25 % des cas [23, 25]. Les anomalies non spécifiques pourraient même concerner jusqu'à 75 % des patients [16]. La difficulté, que nous soulèverons plus loin, tient au fait que les modifications des enzymes hépatiques sont souvent multifactorielles et vraisemblablement peu étudiées, notamment du fait de leur complexité, y compris dans des études de grande envergure visant à préciser les atteintes extra-articulaires de la PR et leurs facteurs de risque [34]. Dans de rares cas, on observe dans la PR comme dans le syndrome de Felty (ci-après) des hépatopathies vasculaires non fibrosantes. Cette réorganisation de l'architecture du foie

sous la forme de nodules hyperplasiques régénératifs (figure 2.1a) est susceptible de se compliquer d'hypertension portale qu'il convient donc de dépister et traiter en raison du risque d'hémorragie digestive [24].

Syndrome de Felty

Rare, touchant moins de 1 % des patients, ce syndrome associe une neutropénie à une splénomégalie. Il s'agit de formes sévères de PR avec destruction articulaire mais surtout nodules rhumatoïdes, adénomégalies, vascularites et

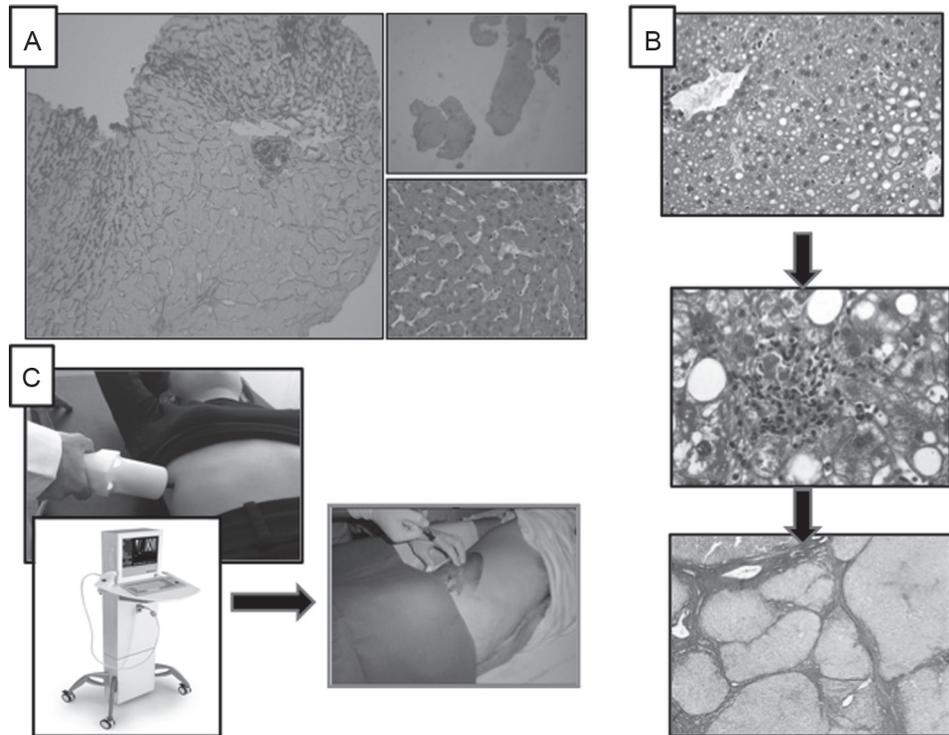


FIGURE 2.1. L'hyperplasie nodulaire régénérative.

a. Aspect d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) avec réorganisation des travées hépatocytaires prenant un aspect pseudo-nodulaire sans fibrose concentrique. Rencontrée dans diverses pathologies auto-immunes ou hémopathies malignes principalement, cette « maladie vasculaire du foie » peut être responsable d'une hypertension portale et de ses complications, voire, dans les formes évoluées, d'insuffisance hépatique.

b. Stades évolutifs de la stéatopathie dysmétabolique : de la simple stéatose sans conséquence (haut) vers la stéato-hépatite avec inflammation ou NASH (milieu) jusqu'à la fibrose extensive avec cirrhose (bas).

c. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose (ici la mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®) permettent d'affiner la sélection des patients justifiant d'une biopsie de foie. Cette dernière sera réalisée en cas de suspicion de fibrose évoluée, en particulier lorsque l'atteinte hépatique est multifactorielle, imprécise ou liée à une pathologie hépatique propre associée à la PR.

manifestations extra-articulaires dont l'hépatopathie. On observe alors une hépatomégalie dans deux tiers des cas et une élévation des enzymes hépatiques importante [29, 32]. C'est dans cette présentation qu'ont été décrites les lésions associées aux PR sévères [2, 5]. Les anomalies consistaient en une fibrose portale, fréquemment associée à un infiltrat sinusoiide lymphocytaire, voire à une hyperplasie nodulaire régénérative dans un tiers des cas. Il s'agit des conséquences d'une « maladie vasculaire du foie » où l'on observe une compression veineuse par la colonne hépatocytaire, non contrainte par de la fibrose. Les élévations des enzymes hépatiques sont alors modestes. Ces anomalies de la micro-architecture hépatique causent des troubles du flux vasculaire, responsables d'une hypertension portale. Le risque majeur est lié à la possibilité de développer des varices œsophagiennes ou gastriques [5]. Leur dépistage permet la mise en œuvre d'une prophylaxie primaire dont l'efficacité est démontrée et fondée sur des recommandations internationales établies [6].

Maladies auto-immunes du foie

Les maladies auto-immunes du foie (tableau 2.1) sont classées en deux sous-groupes selon qu'il s'agit d'une atteinte des hépatocytes (hépatite auto-immune : HAI) ou de l'épithélium biliaire (cholangite sclérosante ou cirrhose biliaire primitive : CBP) ; la coexistence de ces deux entités, non rare, est appelée syndrome de chevauchement [26]. La survenue d'une HAI chez les patients souffrant de PR est possible, mais c'est surtout la fréquence élevée de l'association avec une CBP qui est décrite dans la littérature [30].

Polyarthrite rhumatoïde et cirrhose biliaire primitive

La prévalence de la PR dans les CBP serait estimée à 2 à 6 % [3, 10, 15]. Les cas rapportés récemment concernent des PR indiscutables et érosives, sévères, cependant l'association était antérieurement discutée sur la foi des critères ACR modifiés 1984, et non des critères EULAR/ACR 2010 qui tiennent compte des anticorps antiprotéines citrullinées. Des données de la littérature, on peut conclure que le facteur rhumatoïde présent chez 50 % des CBP ne fait pas le diagnostic de PR, qui ne concernerait donc qu'environ 5 % des patients (voir

TABLEAU 2.1 Maladies auto-immunes du foie

	HAI	CBP	Cholangite sclérosante
Transaminases	+++	+	+ (fluctuantes)
Cholestase	+	+++	+++ (fluctuante)
Auto-anticorps	Anti-LKM-1 (type 2) Antimuscle lisse (type 1)	Antimitochondrie de type M2	p-ANCA
Facteur rhumatoïde		50–75 %	

aussi [28]), mais que la présence d'une cholestase incite à rechercher une augmentation polyclonale des IgM et des anticorps antimitochondrie de type M2 pour dépister une CBP associée [30]. La spécificité de ces anticorps dans le cadre de la PR pour le diagnostic de CBP reste à préciser. Dans tous les cas, seule l'analyse histologique du foie permettra de mettre en évidence des lésions spécifiques.

Polyarthrite rhumatoïde et hépatite auto-immune

La question de l'association de la PR à l'HAI est peu étudiée. Récemment, une équipe lyonnaise a pu étudier histologiquement des prélèvements obtenus chez des patients souffrant de PR ayant une élévation des transaminases et traités par méthotrexate (MTX) ou non. Ces auteurs ont décrit que les lésions hépatiques étaient rarement celles attendues sous MTX et évoquaient l'association à une hépatite auto-immune [20]. Dans ce travail, les lésions spécifiques du MTX, c'est-à-dire la présence de noyaux dystrophiques ne concernait que deux cas sur 41 patients biopsiés, rapportés à 1 571 cas de patients avec augmentation des transaminases. Par la suite, ces auteurs ont proposé un traitement par anti-TNF (*anti-tumor necrosis factor*) de ces cas d'hépatites auto-immunes associées à la PR [33]. Le traitement par étanercept a permis une baisse des transaminases et une amélioration des scores de fibrose à 6 mois de traitement. Il n'est toutefois pas précisé si cela s'accompagnait d'une épargne cortisonée et/ou de l'arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Démarche diagnostique

Devant toute altération des enzymes hépatiques, la démarche diagnostique, reposant sur un examen morphologique (échographie le plus souvent) et des examens biologiques incluant un contrôle des enzymes, doit évoquer en premier lieu les causes fréquentes d'hépatopathies. Ainsi, il est nécessaire de vérifier l'absence d'une infection par les virus B ou C des hépatites virales, même s'il est maintenant communément admis que l'association PR et HVC (hépatite à virus C) n'est pas différente de leur prévalence respective dans la population générale [13, 14].

Il faut ensuite évoquer les causes médicamenteuses et les causes métaboliques, c'est-à-dire la stéatose et les autres hépatopathies non alcooliques (figure 2.2).

Aide au diagnostic d'hépatites médicamenteuses

Les médicaments pourvoyeurs de toxicité hépatique dans le traitement conventionnel de la PR sont le méthotrexate et les corticoïdes. Ces deux classes thérapeutiques sont en réalité associées à de la stéatose hépatique. Le potentiel fibrosant du MTX est maintenant débattu [11], voir mis en doute [35], en raison notamment dans la plupart des études d'une prévalence importante chez ces malades d'un syndrome dysmétabolique responsable