

Il était un(e) foie...

Dr Marion MARLINGE

Biogénopôle PTRR, Hôpital de la Timone, AP-HM

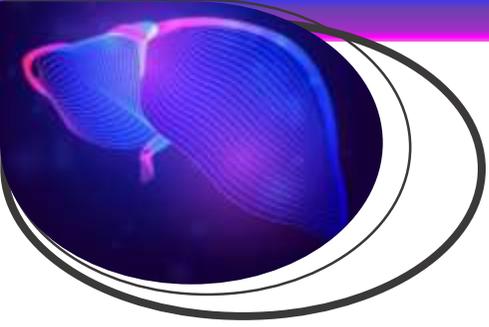
marion.marlinge@ap-hm.fr

CNBH – Atelier B3

Modérateur: H. TALABANI-BOIZOT

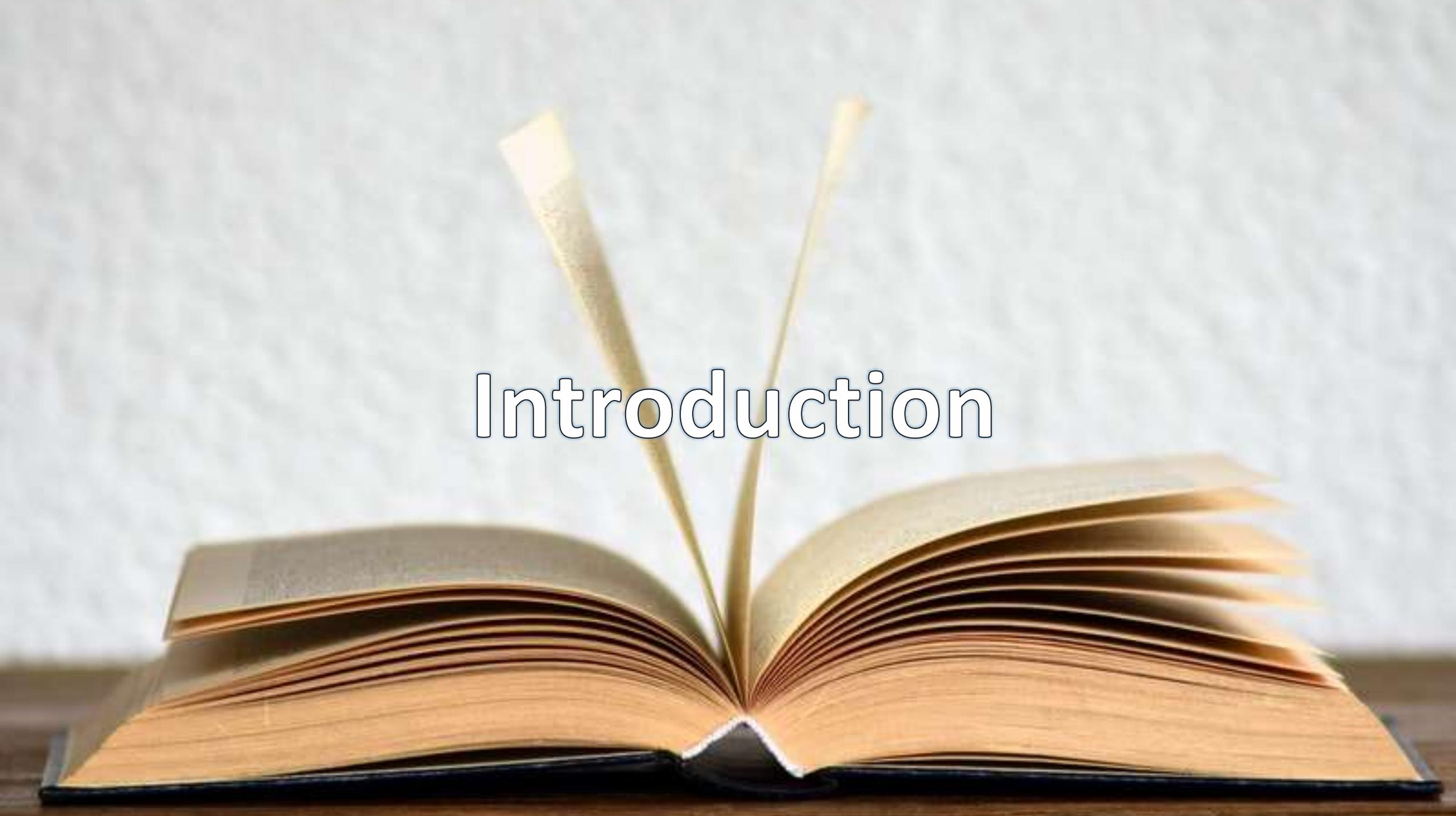
DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION RÉALISÉES POUR LE JFBM

Je soussignée, le Dr Marion MARLINGE déclare **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

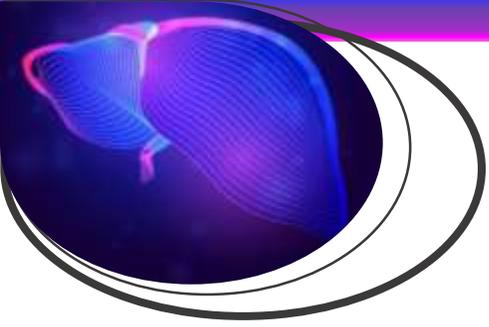


Plan

- Introduction
- Ictère et cholestase
- Hépatites
- Bibliographie

An open book with two yellow pencils resting on it, with the word 'Introduction' overlaid in the center. The book is open to two pages, and the pencils are positioned vertically, one on each page. The background is a light, textured surface.

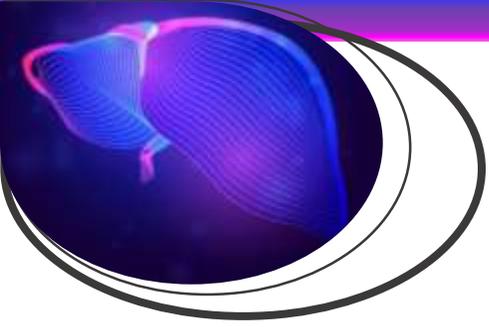
Introduction



Le foie: un organe-clé

- 1,5 kg, vascularisation (10% Vol sanguin) ++





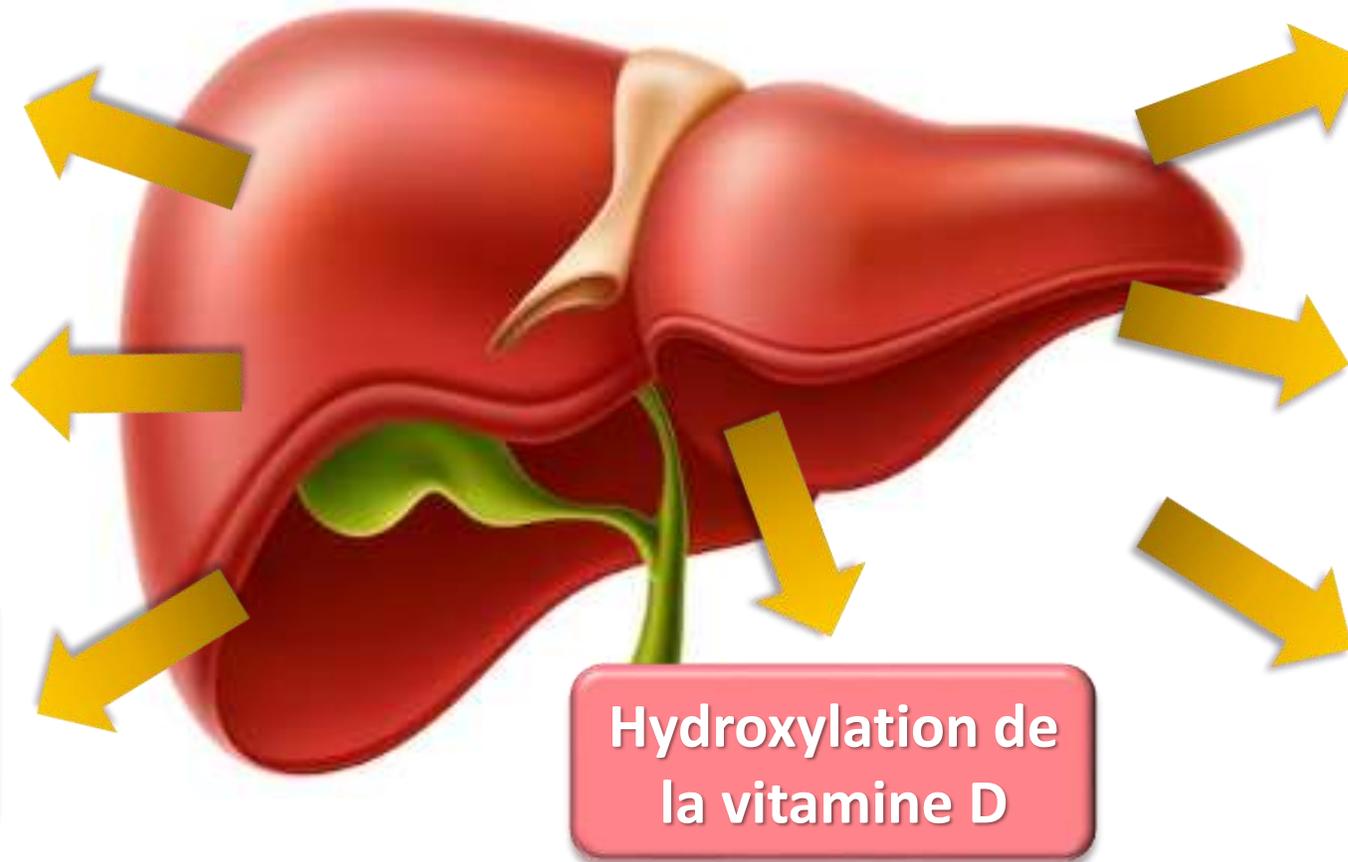
Le foie: un organe-clé

Fonctions

Métabolisme glucidique

Métabolisme lipidique

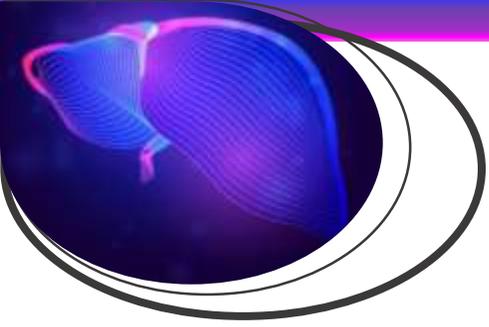
Métabolisme des acides aminés



Métabolisation
Détoxification

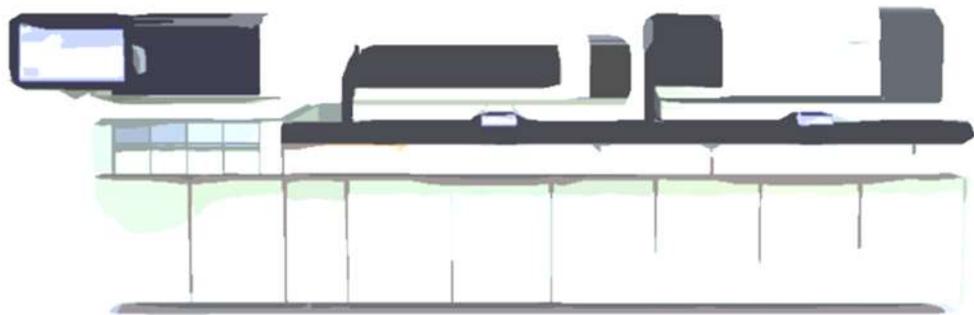
Stockage
(vitamines et oligoéléments)

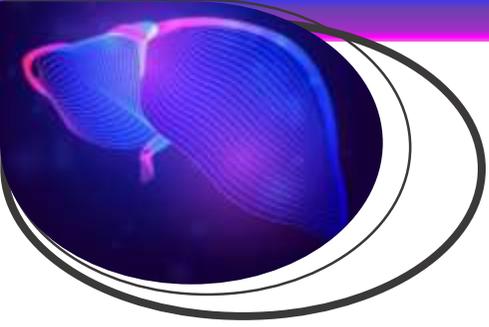
Formation de la bile



Le foie pour les cliniciens

- « Un organe qui ne parle pas »
 - Hépatomégalie (HMG), ascite, ictère...
 - Biologie indispensable !!!





Biomarqueurs: le bilan hépatique (BH)

CYTOLYSE

Transaminases
(ASAT/TGO,
ALAT/TGP)

CHOLESTASE

PAL, GGT,
5'nucléotidase

ICTERE

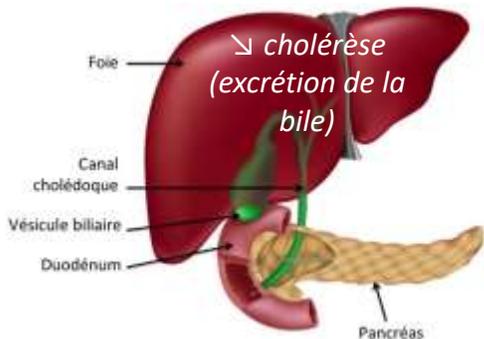
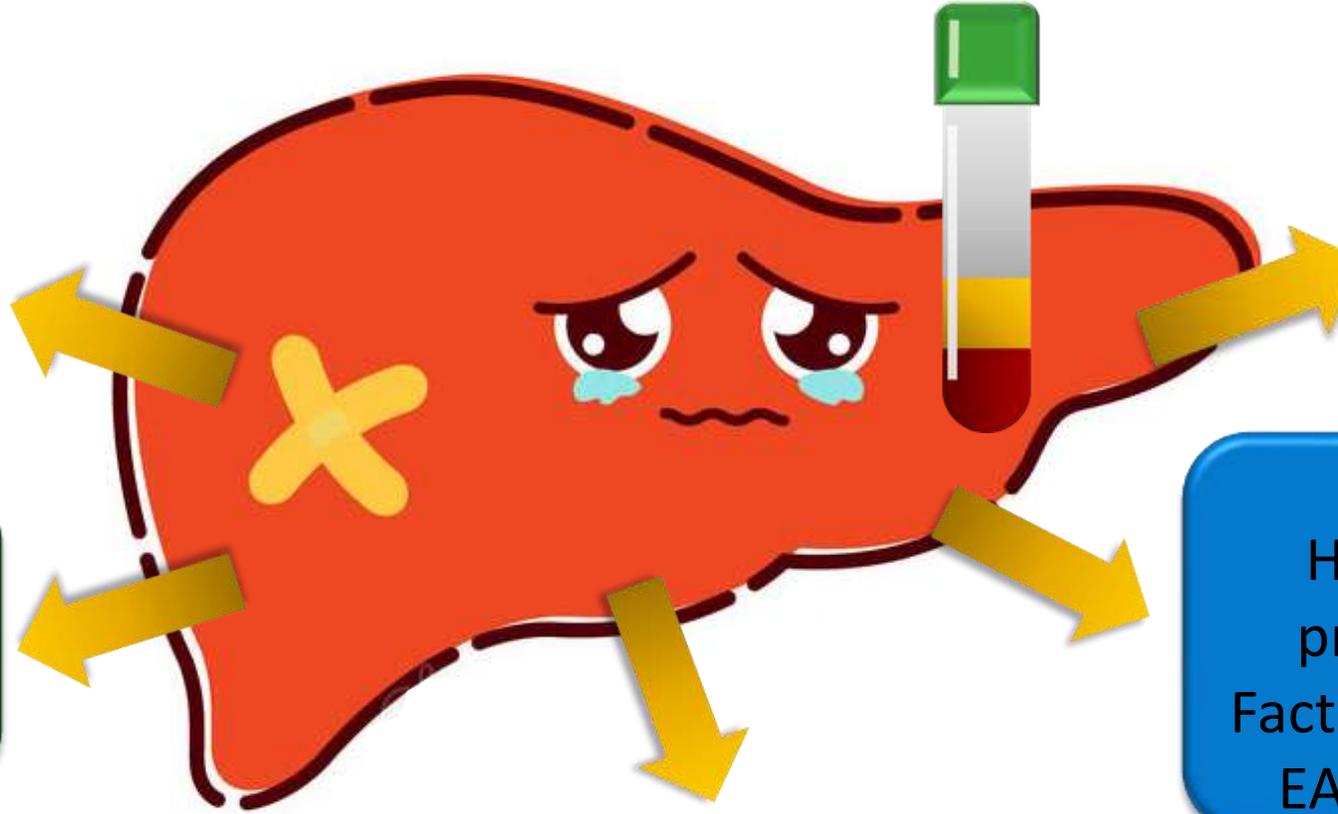
Bilirubine (libre
ou conjuguée)

FONCTION

Hémostase (Taux de
prothrombine (TP) &
Facteur V (FV)), albumine,
EAL (lipides), glycémie

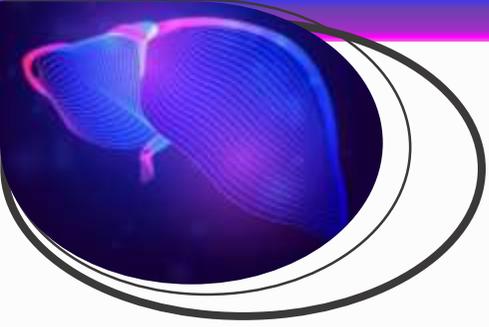
AUTRES

Ammoniaque (NH_3), $\alpha 2$ macroglobuline,
ApoA1, Ac hyaluronique, plaquettes ...



A close-up photograph of a pregnant woman's hands cradling a large, smooth, red ball. The woman's skin is light-toned, and her hands are positioned to support the ball from above and below. The background is a solid, dark color, possibly black or dark grey, which makes the red ball and the woman's hands stand out. The lighting is soft, highlighting the texture of the ball and the contours of the hands.

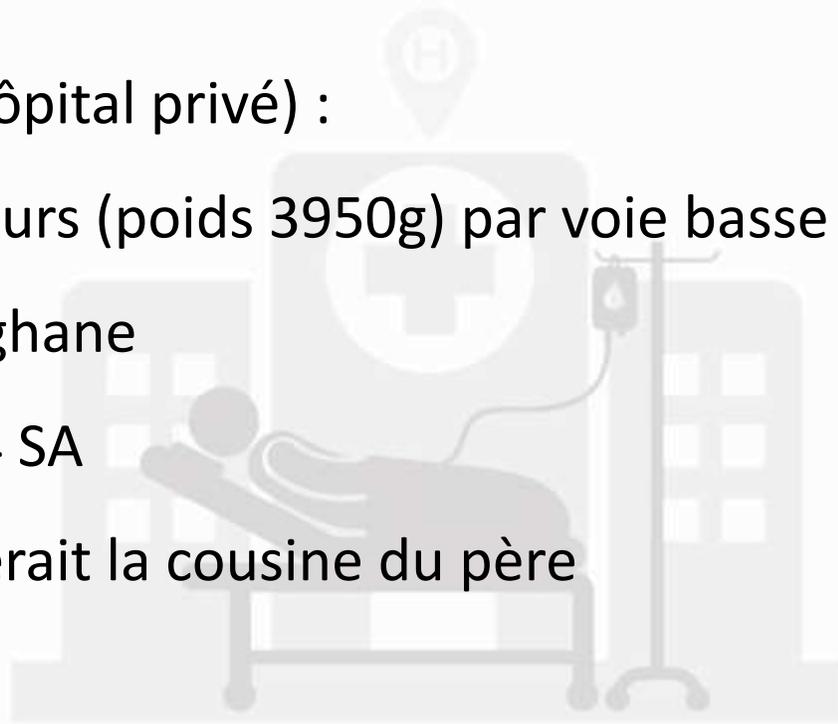
Ictère et cholestase

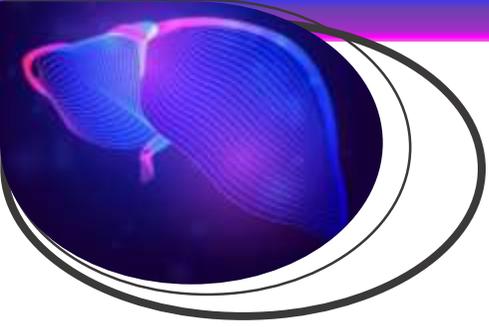


Cas #1



- Bébé A. (maternité hôpital privé) :
 - N    41 SA et 2 jours (poids 3950g) par voie basse
 - Mère réfugiée afghane
 - ATCD: COVID   24 SA
 - Consanguinité: serait la cousine du père
 - J2: ictère

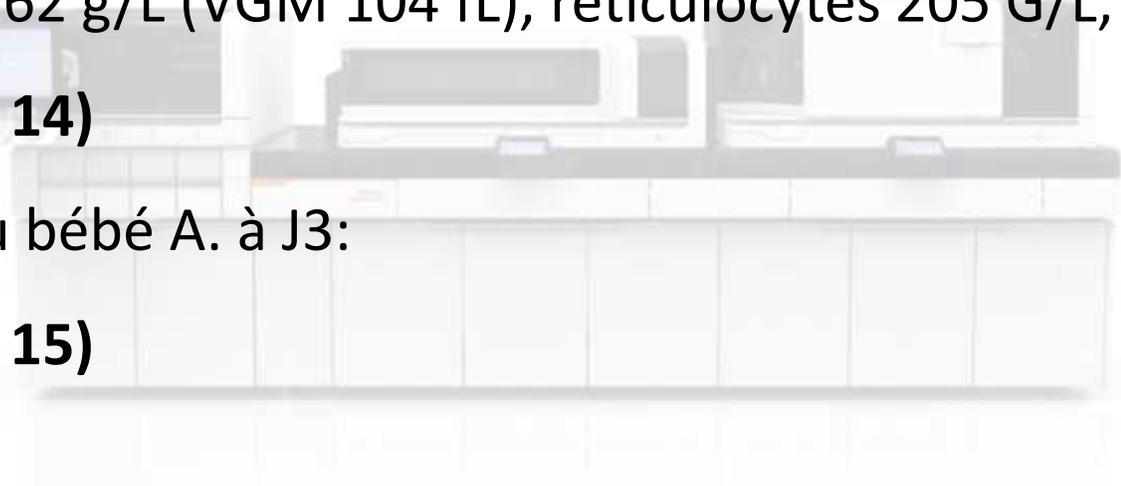


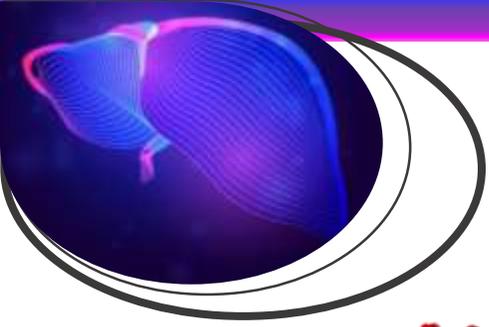


Cas #1

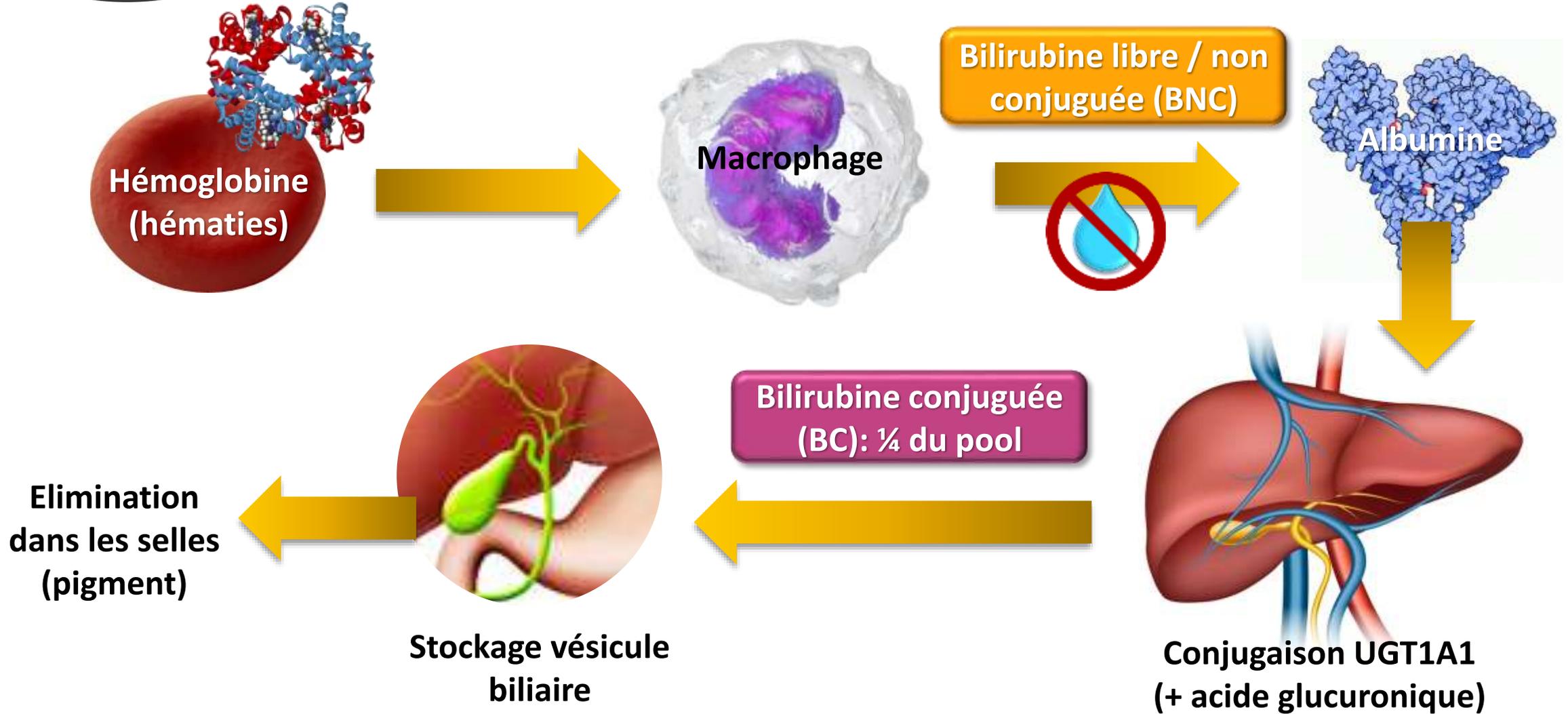
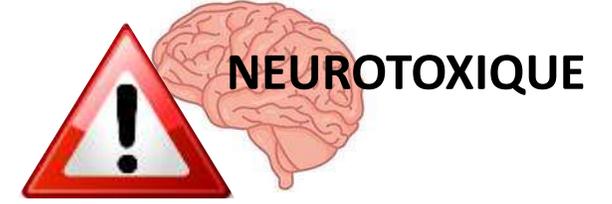


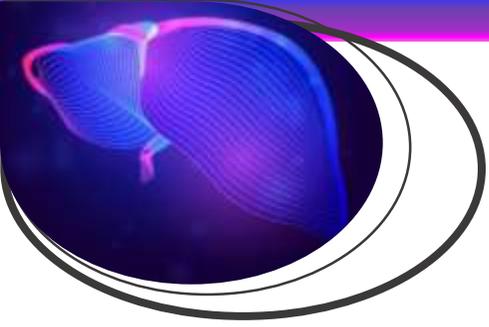
- Bilan biologique du bébé A. à J2:
 - Hémoglobine 162 g/L (VGM 104 fL), réticulocytes 205 G/L, plaquettes 308 G/L
 - **BT 285 μ M (BC 14)**
- Bilan biologique du bébé A. à J3:
 - **BT 298 μ M (BC 15)**





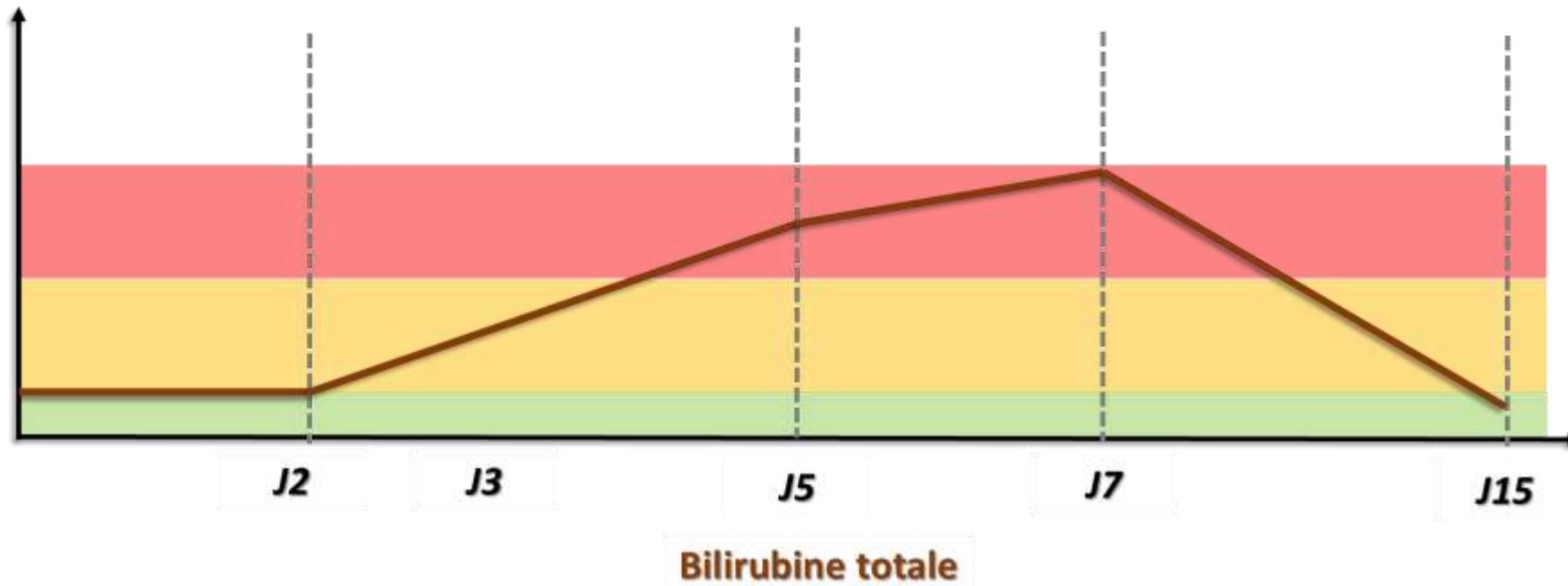
Synthèse de la bilirubine

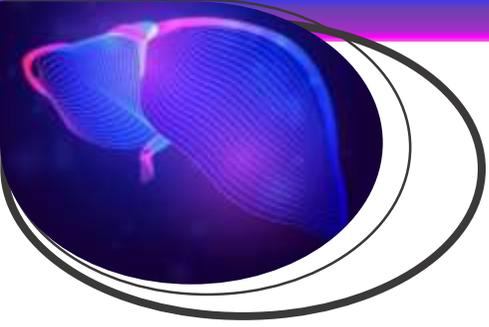




Nouveau-né

- Reflet ictérique (téguments/sclère) dès BT 40 μM :
 - \searrow UGT1A1, $\frac{1}{2}$ vie/nb GR / \nearrow cycle entéro-hépatique
 - Ictère physiologique: 30-50% nés à terme





Nouveau-né

- Biochimie « classique » / capillaire / Biliflash (transcutané)
- Photothérapie (dérivés non toxiques):
 - Encéphalopathie hyperbilirubinémique
 - Ictère nucléaire ($> 515 \mu\text{M}$) \gg coma, décès ou séquelles





Ictère à BC

(>75% de la BT)

GGT N

Cholestases intra-hépatiques familiales

(PFIC 1 et 2), AR*

Prurit ++ (ATP8B1/ABCB11)

/!\ **Hétérozygote**

Déficit de synthèse des acides biliaires primaires (prévalence 1-9 /M°), AR

Acides biliaires \searrow +
métabolites urinaires \nearrow

Syndrome ARC (<100), AR

Σ Fanconi/acidose tubulaire, arthrogripose, dysmorphie

* PFIC1-3: 1 cas /100 000 naiss et 10-15% des cholestases infantiles

+ IH (TP < 60%)

GGT \nearrow : recueil selles J1-3

Selles blanches permanentes

Atrésie des voies biliaires (50%: 1 / 15-20 000 naiss)
Cholangiopathie oblitérante des canaux intra/extra-hépatiques

Intermittence / décoloration partielle

Syndrome d'Alagille (10-15%: 1 / 100 000 naiss)

Cholestérol \nearrow , anomalies morpho +/- tubulopathie (paucité des voies biliaires interlobulaires)

Maladies héréditaires du métabolisme (MHM)

Cytopathies mitochondriales, maladies peroxysomales, de surcharge lysosomale (AA, AO...)

Fœtopathie infectieuse

Sérologie TORCH (CMV, HSV, toxo, rubéole), Staph., Strepto., Listeria

Mucoviscidose (1/4000 naiss)

Guthrie, test de la sueur

Déficit en cortisol / en α 1 antitrypsine

Glycémie/cortisol \searrow / EPS, A1AT \searrow

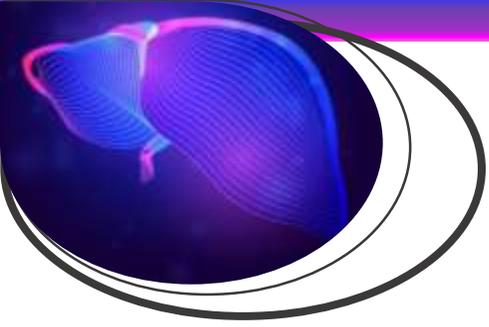
Cholestase extra-hépatique

Lithiase biliaire, kyste du cholédoque

Autres

Cholangite sclérosante / cholestase transitoire (élimination) néonatale, PFIC3* (ABCB4, prurit inconstant)

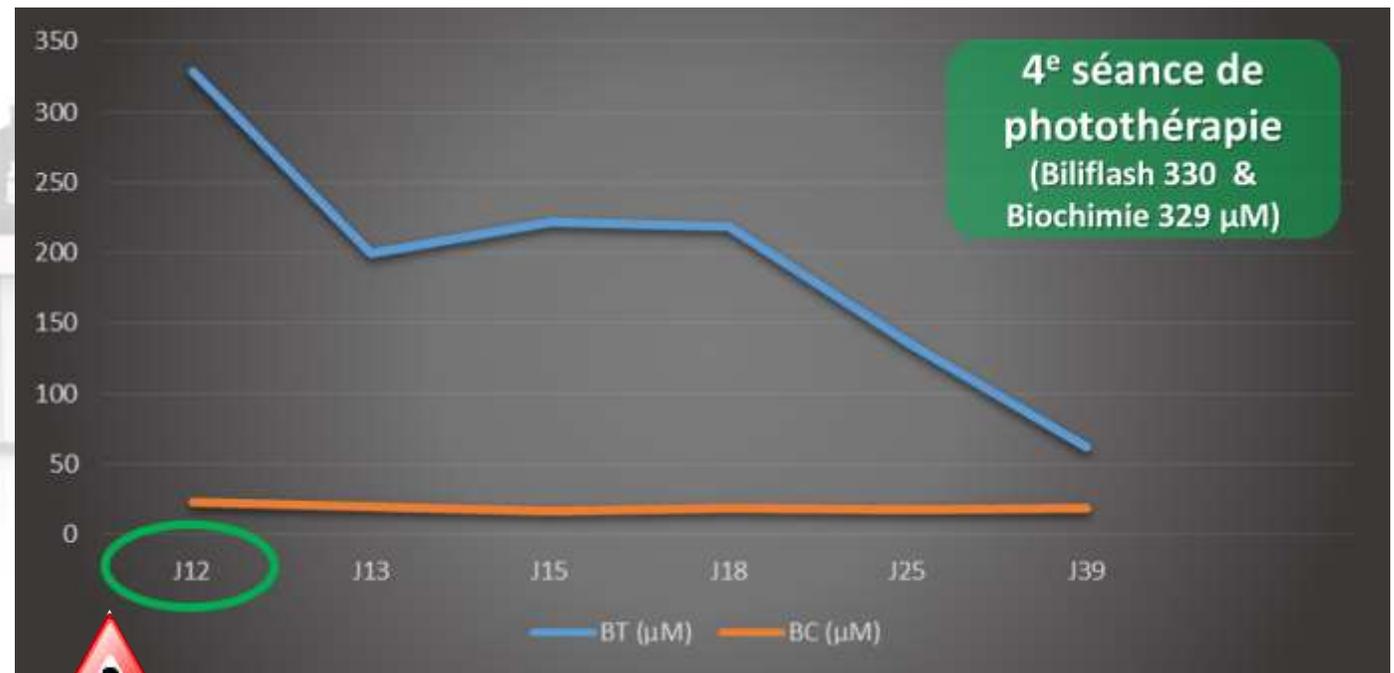
MHM (tyrosinémie, galactosémie, cytopath. mitochondriales), **hémopathies, lymphohistiocytose familiale (SAM), hémochromatose, infection** (HSV, HHV6, syphilis)



Cas #1



- Transfert à l'AP-HM:
 - Electrophorèse de l'hémoglobine N
 - **Activité G6PD 0,7 UI/g d'Hb** et PK 14,23 UI/g d'Hb, **ratio G6PD/PK 0,05**
 - **Présence d'hémighosts**



Variation des valeurs normales avec l'âge!!!



Ictère à BNC (99% chez le nouveau-né)

Hb \searrow + réticulocytes / LDH \nearrow / Haptoglobine
 \searrow (sauf si inflammation)

Hémolytique < 24 - 48h

$\frac{1}{2}$ vie GR = 90j / prématuré 60j
Pâleur, hépatosplénomégalie

Anomalies corpusculaires des GR

Hémoglobinopathie, sphérocytose, HPN, déficit en G6PD/Pyruvate Kinase... : Electrophorèse de l'Hb / CMF CD59 / test EMA /activités enzymatiques

Incompatibilité ABO/Rhésus/Kell

Enfant: Test de Coombs (Rhésus +)
Mère: Recherche d'Ac irréguliers RAI (Rhésus -)

Hémolyse infectieuse bactérienne

Infection urinaire à colibacille K1 (réaction croisée Ag bactérien / ABO), **septicémie**: CRP/PCT \nearrow

Non hémolytique > 72h

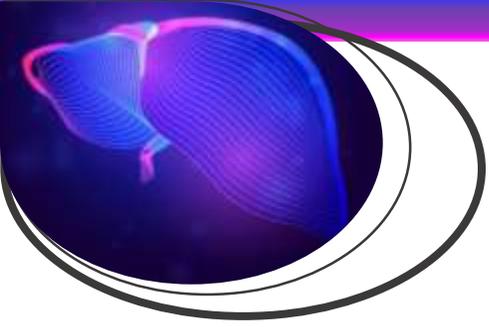
Ictère au lait maternel (J4-5): élimination Bénin (BT < 350 μ M). Belle courbe de poids
Max à 2-4 semaines, dure plusieurs semaines

Ictère d'inanition / allaitement inefficace (J2/4 ou 6/7)
Mauvaise courbe de poids (calories \searrow BT réabsorbée \nearrow)
Risque d'ictère nucléaire

Ictère physiologique (régression à J8-J10): élimination
Prématuré + fréquent, précoce et prolongé: **évolution possible vers un ictère nucléaire!**

Anomalies génétiques

Défaut de conjugaison (UGT1A1) : maladies de Crigler-Najar types 1 et 2* / Gilbert* (*Se au phénobarbital)



Variations physiologiques

Transaminases

+/- ↘ jusqu'à 25%

Bilirubine totale

↘ modérée (1^{er} trim)

PAL (placenta)

↗ (3^e trim)

GGT

↘ modérée (fin)



Voies biliaires

∅ modification

Acides biliaires

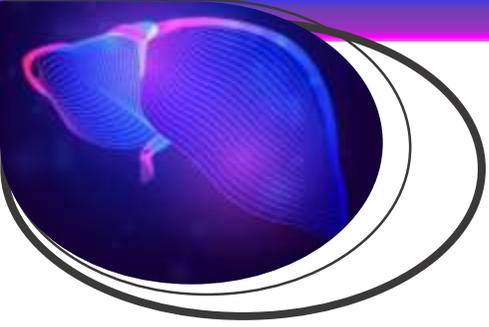
∅ si à jeun

Hémoglobine, albumine

↘ (hémodilution)

Taux de prothrombine

Stable



Troubles hépatiques

- 3% des grossesses
- Troubles digestifs après le 1^{er} trimestre



Non spécifiques

Hépatopathie aiguë intercurrente / chronique (révélation fortuite)

Spécifiques

Hyperemesis gravidarum (0,3-1% des grossesses): 1^{er} trim

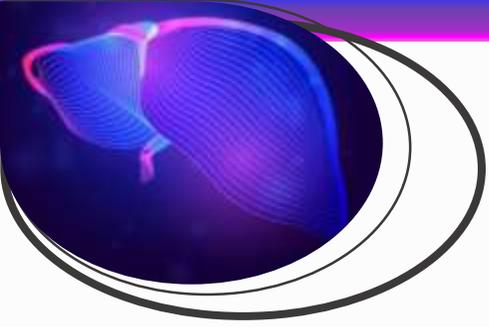
Grossesse intrahépatique

Cholestase gravidique (CG)

Pré-éclampsie (+/- HELLP syndrome)

Stéatose hépatique gravidique (SHAG)

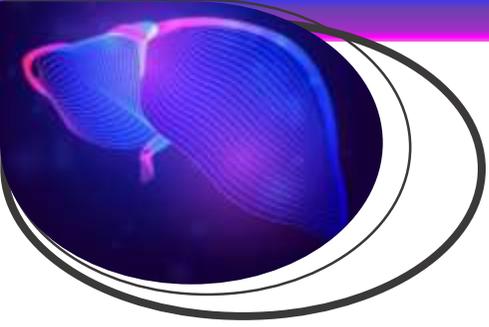




Cas #2



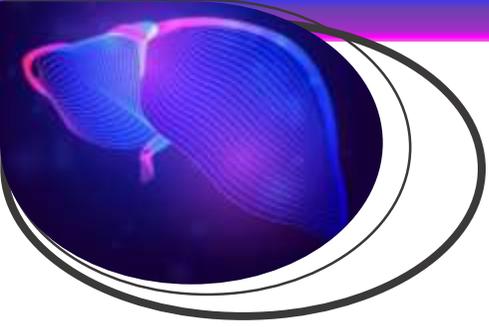
- Mme A. 31 ans, G3P1, 36 SA:
 - Se plaint de démangeaisons mains/pieds depuis 1 semaine
 - Ø anomalie cutanée évidente
 - Obésité (IMC 28 kg/m²)
 - Diabète gestationnel sous régime (ATCD familiaux de diabète)
 - Dernière échographie et tension artérielle N



Cas #2

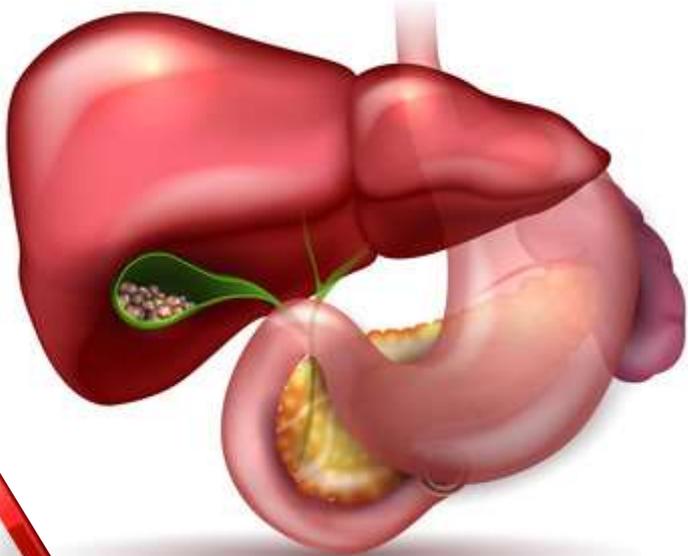


- Bilan biologique de Mme A.
 - Hémoglobine 127 g/L, plaquettes 276 G/L, leucocytes 8,93 G/L
 - Taux de prothrombine (TP) 100%
 - Uricémie 310 μ M, protéinurie 0,011 g/24h
 - **ASAT 60 UI/L & ALAT 123 UI/L (\approx 3N)**
 - BT 10 μ M, PAL 135 UI/L et GGT 27 UI/L



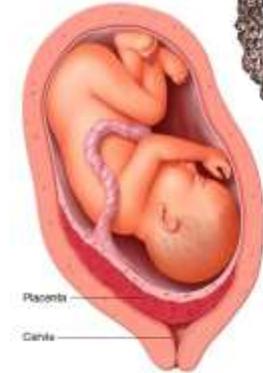
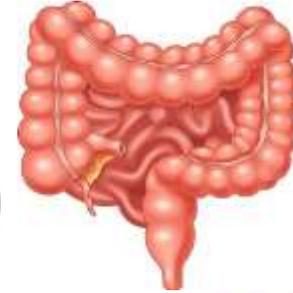
Biomarqueurs de cholestase

GGT & PAL
Spécificité +++



γ -glutamyl transférase (GGT)

Prolifération cholangiolaire ou voies biliaires interlobulaires (1/2 vie > 7j)
Troubles hépato-biliaires (- spécifique)



Phosphatases alcalines (PAL)

Canalicule biliaire & membrane des cholangiocytes (1/2 vie 24-48h)
Insuffisance rénale chronique (IRC), troubles osseux (Paget, métastases, croissance...), repas gras, grossesse, tumeur (lymphome hodgkinien...)



Ictère +/- cholestase à BC

Ictère à BNC (adulte)

Inhibiteurs de protéase du VIH (compétition sur la glucuroconjugaison), **anémies mégaloblastiques** (érythropoïèse inefficace), **anomalies extracorporelles du GR** (acanthocytose du cirrhotique)

PAL N (∅ cholestase)

Anomalies génétiques du transport canaliculaire
AR (BC ↗), < 1/M°

Maladie de Dubin-Johnson (transporteur membranaire ABCB2) et de **Rotor** (défaut de stockage hépatique de la BC, ↗ coproporphyrines totales urinaires)

Cholestase + Hypophosphatasie
(formes sévères 1/300 000 naiss. en Europe)

Activité enzymatique ∓ PAL, selon formes:
hypercalcémie/insuffisance respiratoire > fractures >
perte dentition > douleurs...

Imagerie (échographie
/cholangioIRM)

Douleur biliaire: mise en tension brutale des voies biliaires

Vésicule biliaire: dilatation harmonieuse (vésicule alithiasique) en amont de l'obstacle sauf obstruction récente (migration du calcul), paroi scléreuse/parenchyme hépatique rigide du cirrhotique

Voies biliaires: dilatation si obstacle extra-hépatique

PAL ↗

∅ atteinte des voies biliaires (VB)

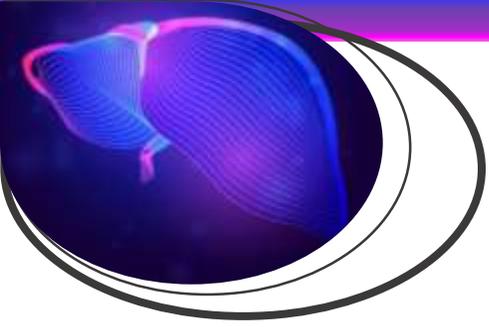
Génétique (prurit)

Cholestase intra-hépatique récurrente bénigne (AR > AD):
BRIC 1 (ATP8B1) et 2 (ABCB11) avec BC/acides biliaires ↗ en crise
PFIC 1 et 2 (ATP8B1, ABCB11)

Prédisposition: cholestase gravidique (ABCB4, 11 et C2)

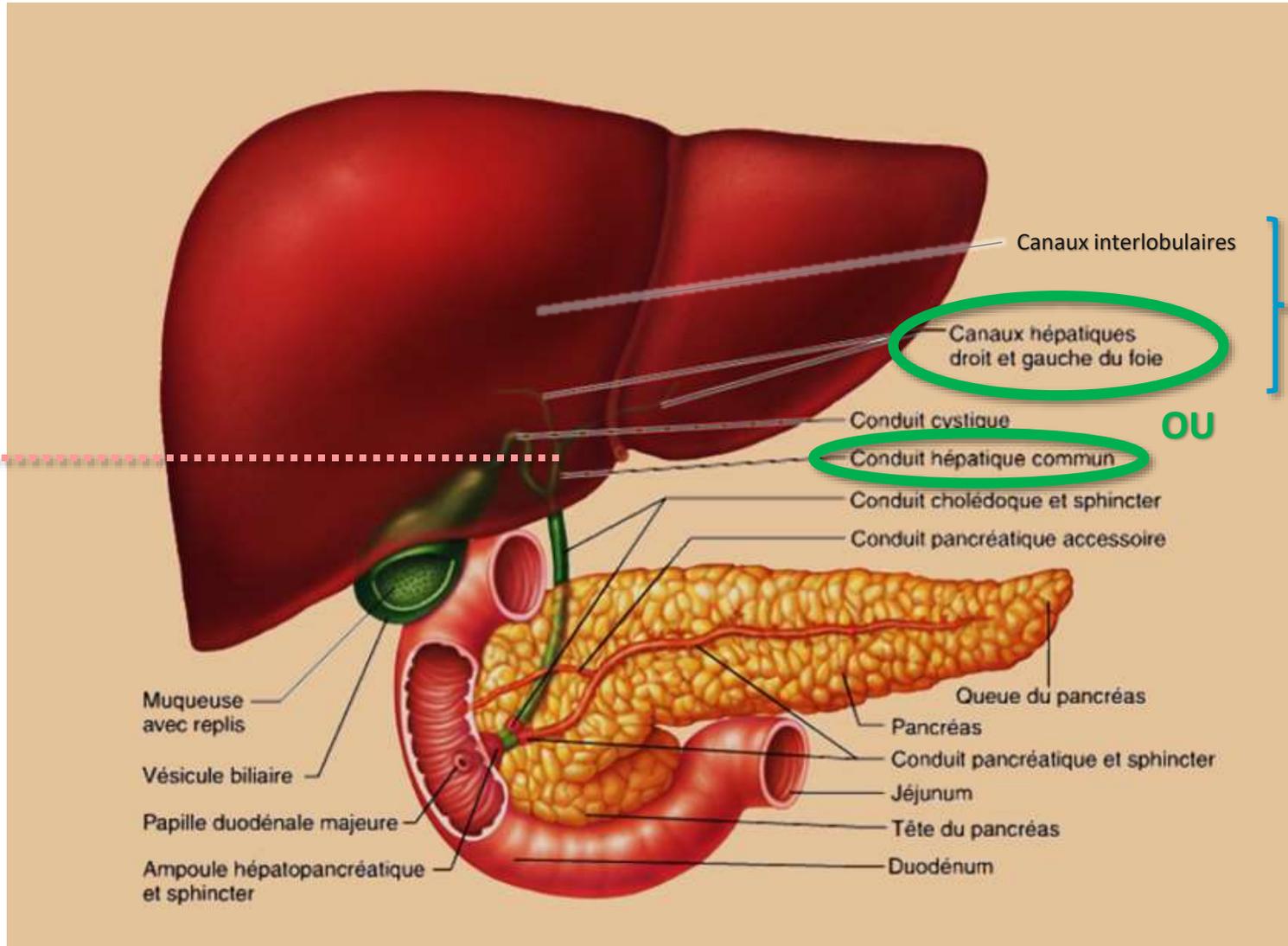
Acquise

Iatrogénie, inflammation (HAI, hépatite virale...)...

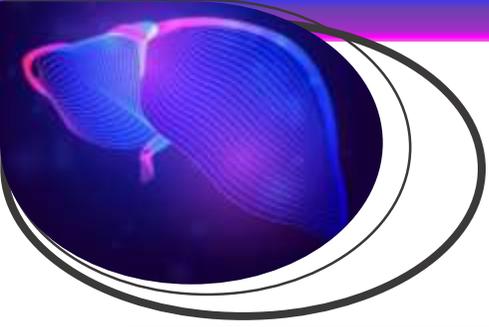


Ictère en cas de cholestase

↓ Voie biliaire principale (VBP): voies extra-hépatiques



Voies intra-hépatiques



Cholestase

PAL \nearrow

Atteinte des grosses VB extrahépatiques (imagerie)

Tumeurs

Bénigne, cholangiocarcinome, cystadénocarcinome, métastase endobiliaire, ampullome vaterien

Compression extrinsèque de la vésicule biliaire

Adénopathie inflammatoire ou tumorale/ cancer duodéal / pancréatite aiguë compliquée ou chronique calcifiante, cancer de la tête du pancréas (lipase \nearrow)

Obstacle endoluminal

Lithiase de la voie biliaire principale, rupture d'un kyste hydatique

Sténose bénigne

Cholangite sclérosante primitive, cholangite à IgG4/pancréatite auto-immune, sténose post-op



Spasme oddien des opiacés

Douleur biliaire post-cholécystectomie (transaminases + PAL > 2N) sans dilatation de la VBP



Ictère si:

Obstruction de la voie biliaire principale ou des canaux hépatiques droit et gauche ensemble

Atteinte des petites VB intrahépatiques (PBH)

Cholangites (+/- cytolyse modérée)

Cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive/ à IgG4, immunoallergique avec fièvre/éosino ++ (amoxicilline/Ac clavulanique, allopurinol, macrolides, tacrolimus), sepsis

Avec cytolyse

Modérée: SHAG, hépatopathies chroniques virales, cancer I ou 2nd du foie (CHC, métastases)

Sévère: HA virale, AI, Wilson, cirrhose évoluée, infection bactérienne sévère

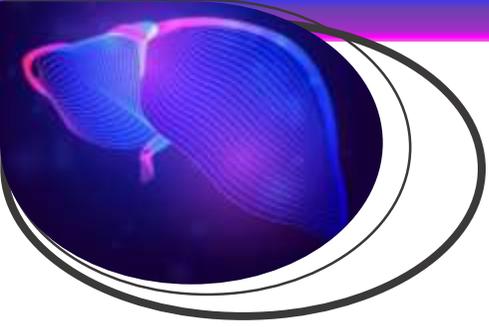
Mucoviscidose

Guthrie, test de la sueur

Σ Alagille (cholestérol \nearrow) / Σ LPAC (lithiase biliaire à faible niveau de phospholipides) AR/AD (ABCB4) lithiases récurrentes

Ductopénie idiopathique

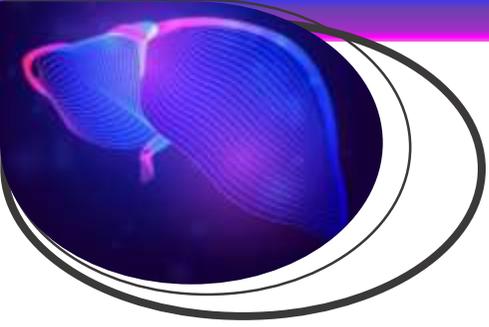
IH et cirrhose si destruction > 50%



Cas #2



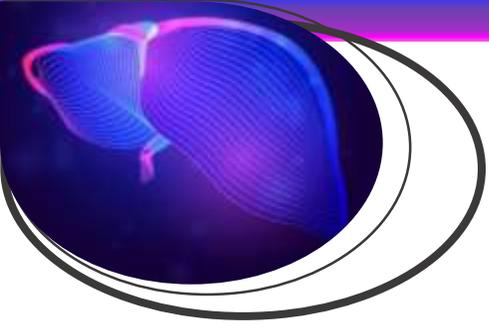
- Quel(s) élément(s) est/sont en défaveur de la pré-éclampsie/HELLP?
 - La tension artérielle normale et le prurit
 - L'absence de cytopénie
 - La cytolyse hépatique
 - La protéinurie normale
 - L'uricémie normale



Cas #2



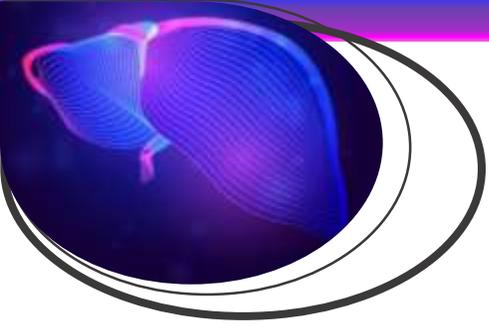
- Quel(s) élément(s) est/sont en défaveur de la pré-éclampsie/HELLP?
 - ✓ La tension artérielle normale et le prurit
 - ✓ L'absence de cytopénie (**thrombopénie +/- anémie**)
 - La cytolyse hépatique
 - ✓ La protéinurie normale (**distinction avec HTA gravidique**)
 - ✓ L'uricémie normale (**↗, aussi dans le SHAG mais PEC =**)



Cas #2



- Récapitulatif:
 - Cytolyse hépatique avec probable cholestase à GGT N, sans ictère
 - Prurit intense **sans dermatose évidente**
- Prurit et grossesse:
 - ~~Piqûres animaux/végétaux (insecte, méduse, ortie...)~~
 - ~~Sécheresse cutanée, allergies (urticaire, eczéma), psoriasis~~
 - ~~Infections cutanées: virales (VZV, HSV...), fongiques, parasitaires (gale...)~~
 - Cholestase gravidique et stéatose hépatique gravidique

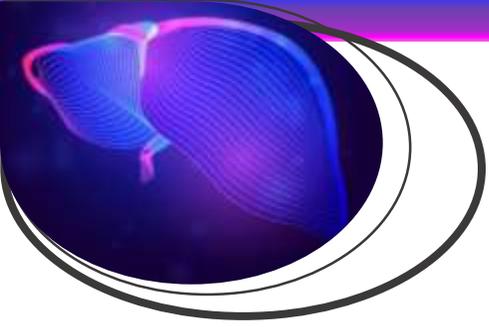


Cas #2



- Bilan biologique de Mme A.
 - Acides biliaires à jeun (bientôt à la Timone!): **21 μM** (VN: < 10 μM)

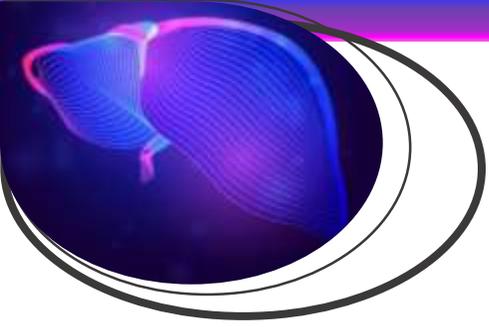




Cas #2



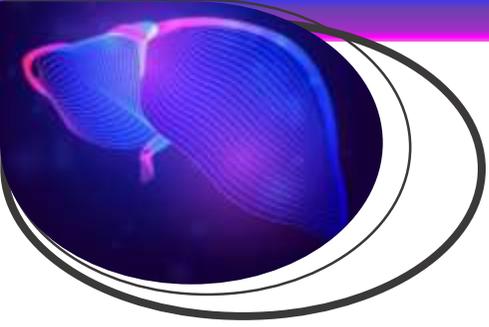
- Quel est le diagnostic le plus probable?
 - Déficit en acides biliaires primaires
 - Cholestase gravidique
 - Stéatose hépatique gravidique
 - Hypercholanémie gravidique



Cas #2



- Quel est le diagnostic le plus probable?
 - Déficit en acides biliaires primaires (non, ils sont ↗)
 - Cholestase gravidique**
 - Stéatose hépatique gravidique (∅ signes digestifs)
 - Hypercholanémie gravidique (↗ mais rare et ∅ cholestase)

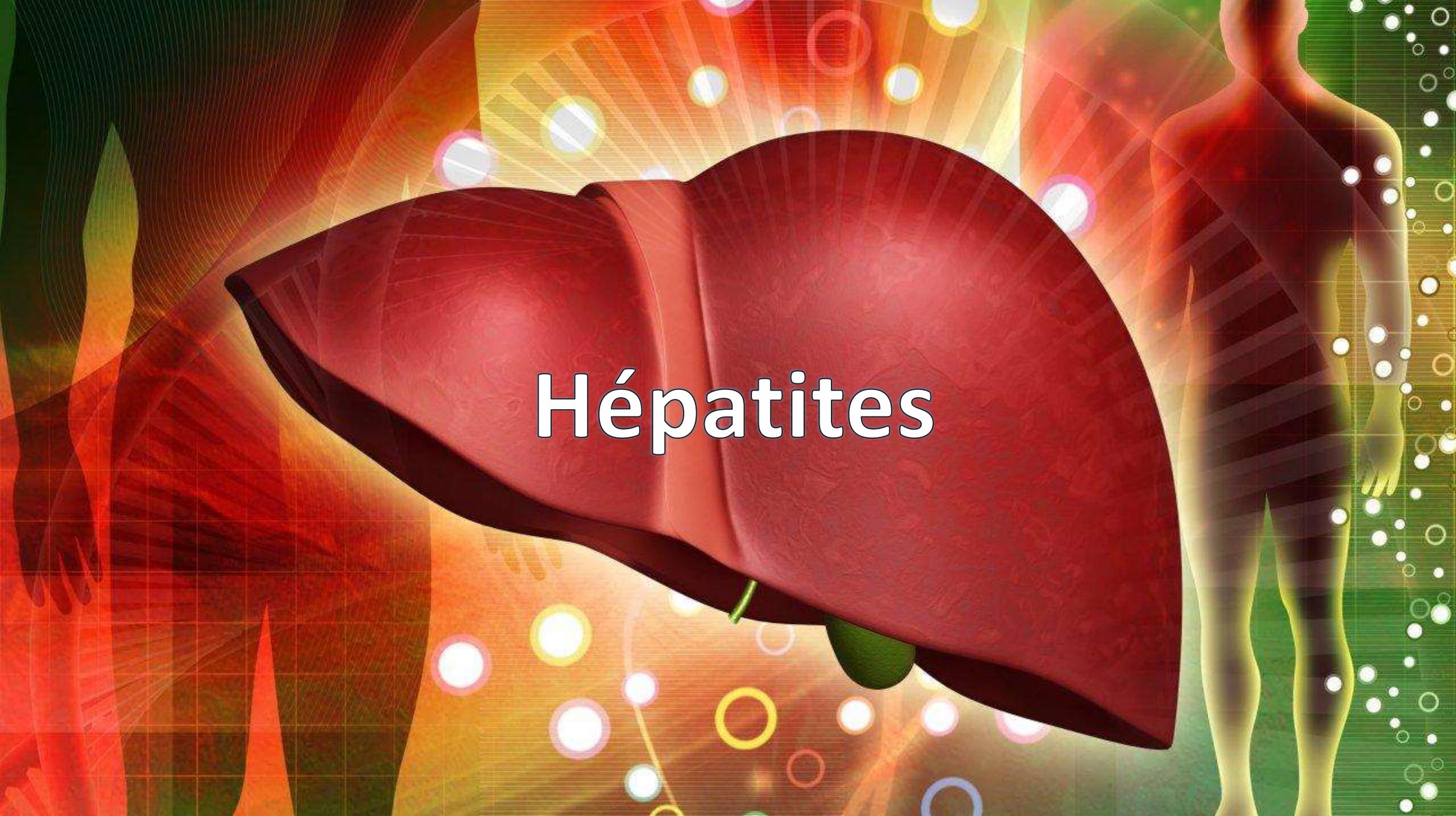


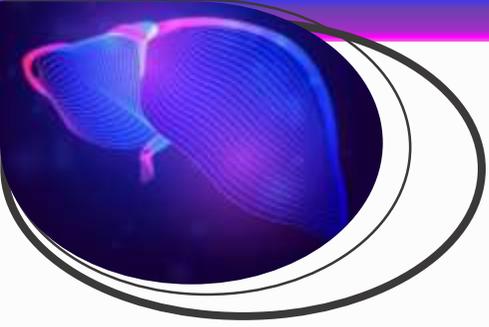
Cas #2



- Prise en charge de Mme A.
 - Cholestase gravidique: bon pronostic maternel et foetal
 - Déclenchement malgré \emptyset signes de sévérité pour le foetus (Ac biliaries $< 40\mu\text{M}$)
 - CG, SHAG, PE: l'accouchement résout l'anomalie (/!\ avant 32 SA)
 - À J7: ASAT 10 UI/L et ALAT 35 UI/L
 - **Persistance = autre cause à investiguer!**

Hépatites

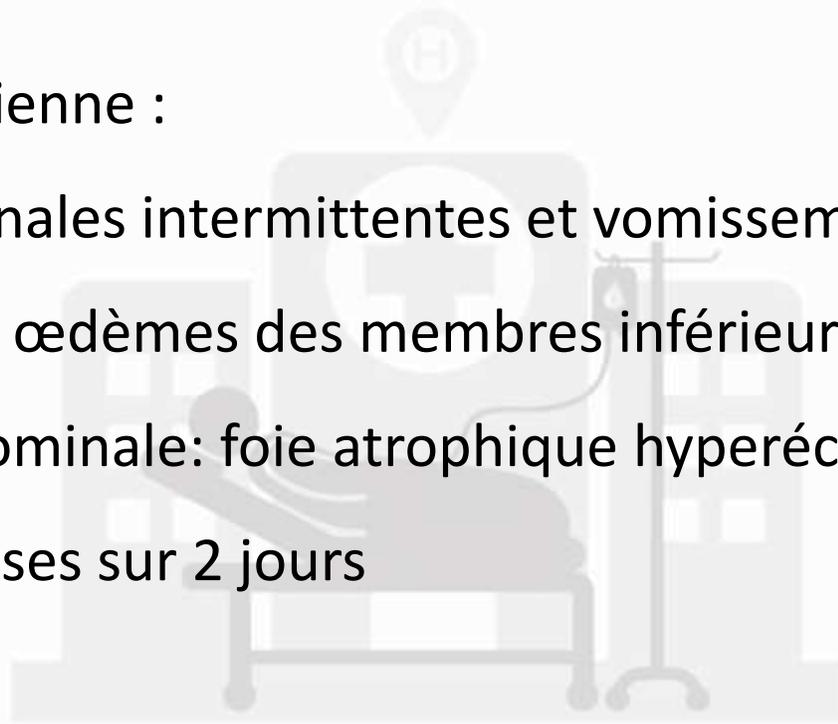


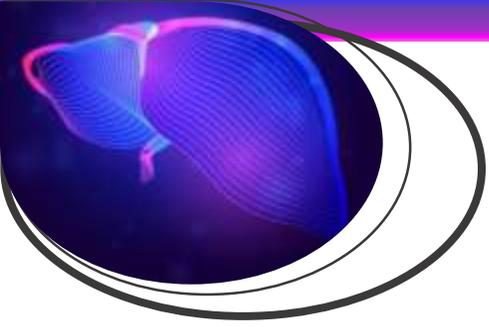


Cas #3



- Mlle S. 14 ans, collégienne :
 - Douleurs abdominales intermittentes et vomissements
 - Médecin traitant: œdèmes des membres inférieurs, ascite
 - Echographie abdominale: foie atrophique hyperéchogène
 - Paracétamol 2 prises sur 2 jours
 - IMC normal

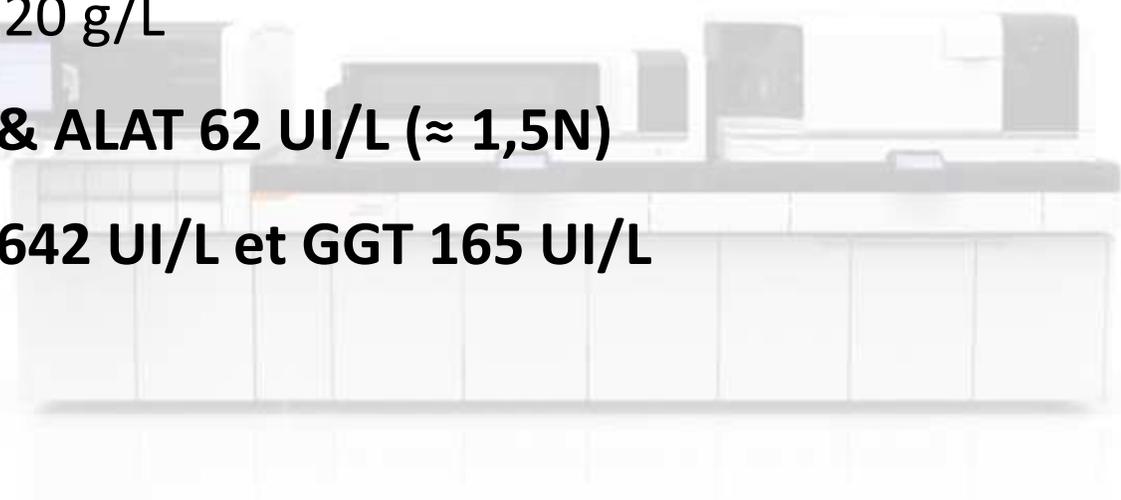


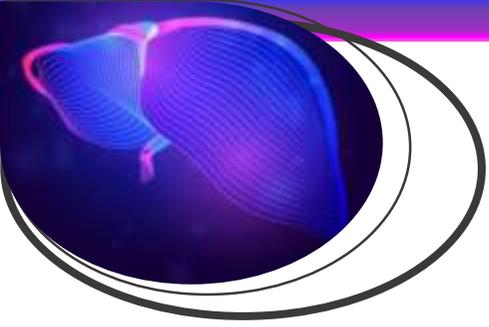


Cas #3



- Bilan biologique de Mlle S.
 - Hémoglobine 120 g/L
 - **ASAT 125 UI/L & ALAT 62 UI/L ($\approx 1,5N$)**
 - BT 20 μ M, PAL 642 UI/L et GGT 165 UI/L

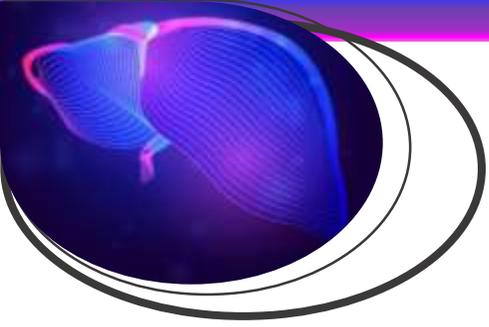




Cas #3



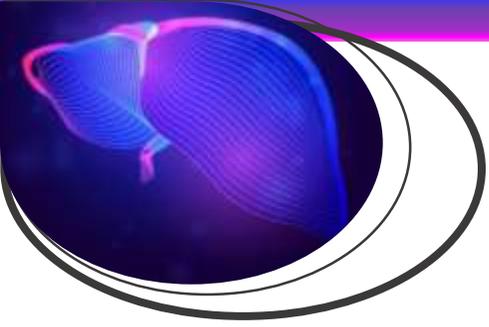
- Quel(s) examen(s) vous semble(nt) pertinent(s) dans le cas où les ASAT sont élevées?
 - Lipase et/ou amylase
 - CK totale
 - Haptoglobine
 - LDH



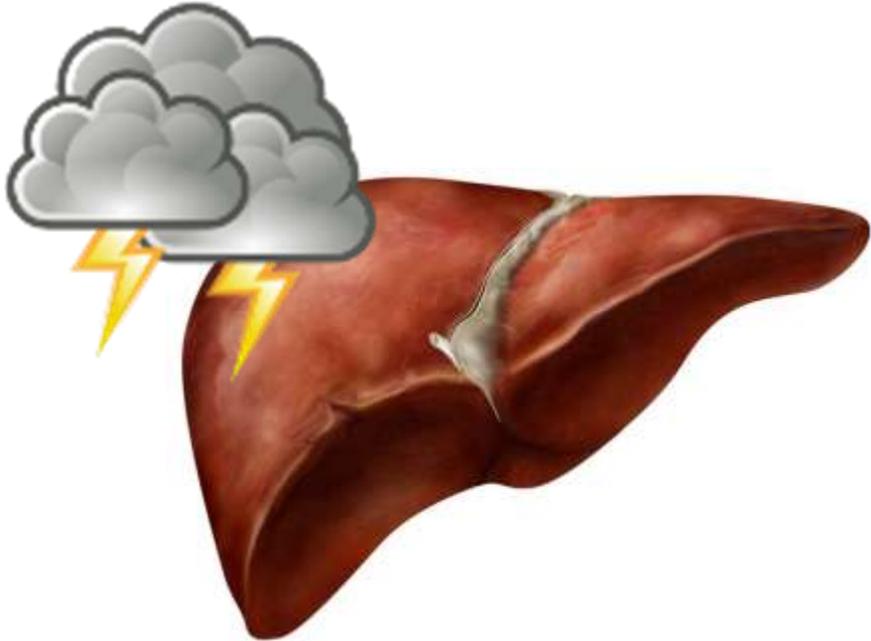
Cas #3



- Quel(s) examen(s) vous semble(nt) pertinent(s) dans le cas où les ASAT sont élevées?
 - Lipase et/ou amylase
 - CK totale (écarter lyse musculaire)**
 - Haptoglobine (écarter l'hémolyse + hémoglobine / réticulocytes)**
 - LDH (écarter l'hémolyse)**

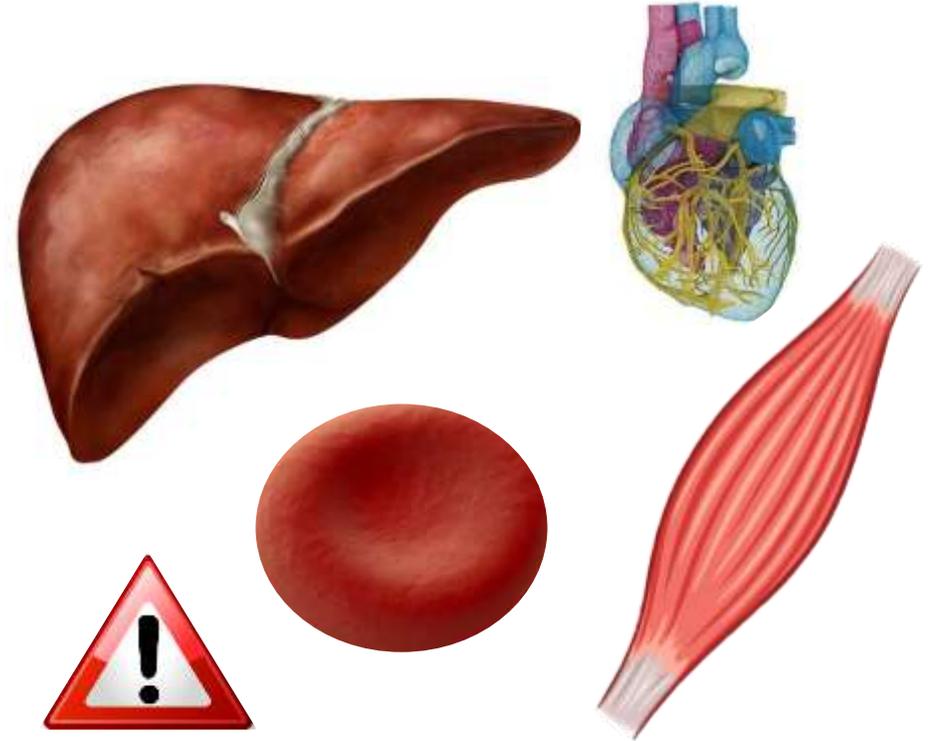


Biomarqueurs de cytololyse



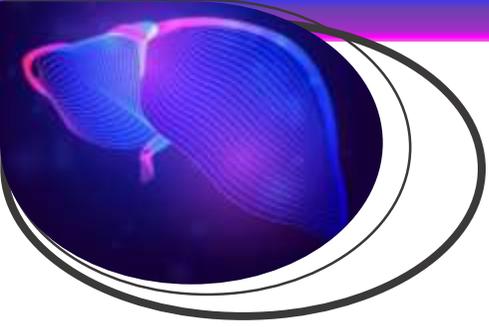
Alanine aminotransférase (ALAT)

Cytolyse hépatique: lésion hépatocytaire
 $\frac{1}{2}$ vie \approx 47h



Aspartate aminotransférase (ASAT)

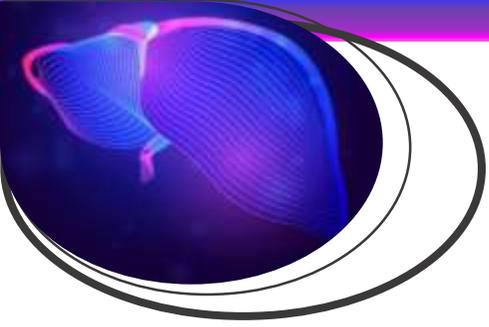
... mais aussi: hémolyse, rhabdomyolyse/ activité musculaire /myopathies, infarctus du myocarde
 $\frac{1}{2}$ vie \approx 17h



Cas #3



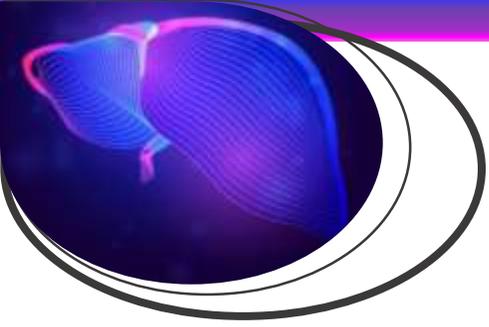
- Quel(s) biomarqueur(s) vous aiderai(en)t à écarter certaines étiologies?
 - Bilan martial
 - Sérologies virales
 - TSH
 - CDT et screening toxicologique
 - DPIG, auto-anticorps antinucléaires, ML, LKM1 et LC1



Cas #3



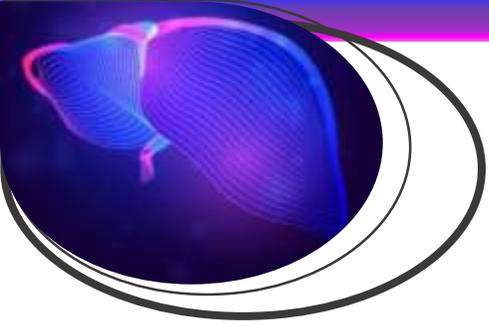
- Quel(s) biomarqueur(s) vous aiderai(en)t à écarter certaines étiologies?
 - ✓ Bilan martial (**hémochromatose**)
 - ✓ Sérologies virales (**VHA/B/E/C, HSV/EBV/CMV/VZV**)
 - ✓ TSH (**cytolyse de cause extra-hépatique, hyperthyroïdie ++**)
 - ✓ CDT et screening toxicologique (**↗ si alcoolisme chronique**)
 - ✓ DPIG, auto-anticorps (**MICI/ hépatite auto-immune...**)



Cas #3



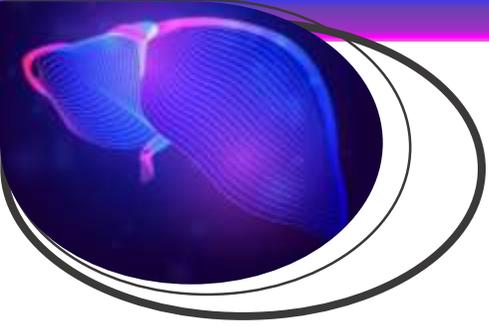
- Bilan biologique de Mlle S.
 - EAL sans particularité, glycémie 2,40 mM
 - Ferritine 100 µg/L, CST 31%, CK 150 UI/L, **LDH 433 UI/L**
 - TSH 2,32 mUI/L
 - **CRP 15 mg/L, céruléoplasmine 0,11 g/L (↘),** α1 antitrypsine 1,50 g/L
 - Recherche d'auto-anticorps négative
 - Sérologies virales (VHA/B/E/C, HSV/EBV/CMV/VZV) négatives
 - Screening toxique urinaire/sanguin négatif, éthanol < 0,10 g/L, CDT 1,2%



Cas #3



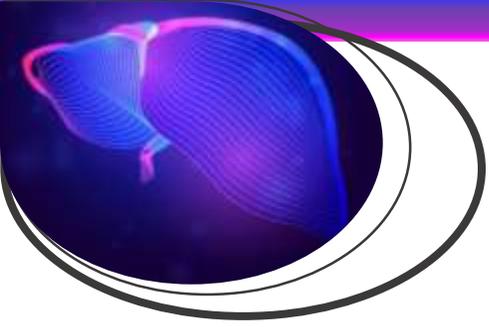
- Que pensez-vous de ce bilan biologique et de la clinique?
 - On peut écarter l'hémochromatose
 - On ne peut rien conclure quant à la céruléoplasmine
 - On ne peut rien conclure quant à l' α 1 antitrypsine
 - Ces éléments ne sont pas en faveur d'une stéatose hépatique



Cas #3



- Que pensez-vous de ce bilan biologique et de la clinique?
 - ✓ On peut écarter l'hémochromatose (\emptyset excès / carence ??)
 - ☐ On ne peut rien conclure quant à la céruléoplasmine (\nearrow si CRP)
 - ✓ On ne peut rien conclure quant à l' α 1 antitrypsine (\nearrow si CRP)
 - ✓ Ces éléments ne sont pas en faveur d'une stéatose hépatique (IMC, EAL et glycémie N)

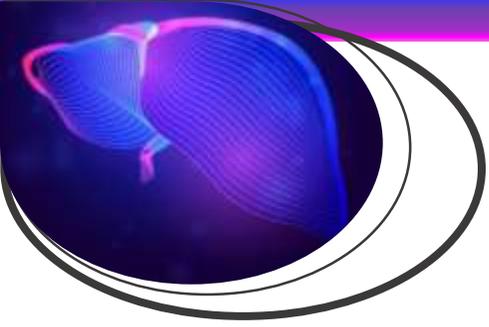


Cas #3



- Bilan biologique de Mlle S.
 - Cuprurie 697 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (17N)
 - Cuprémie 406 $\mu\text{g}/\text{L}$ (\searrow)
 - Cuivre échangeable relatif (REC) 21% (\nearrow)
 - Séquençage ATP7B: homozygote

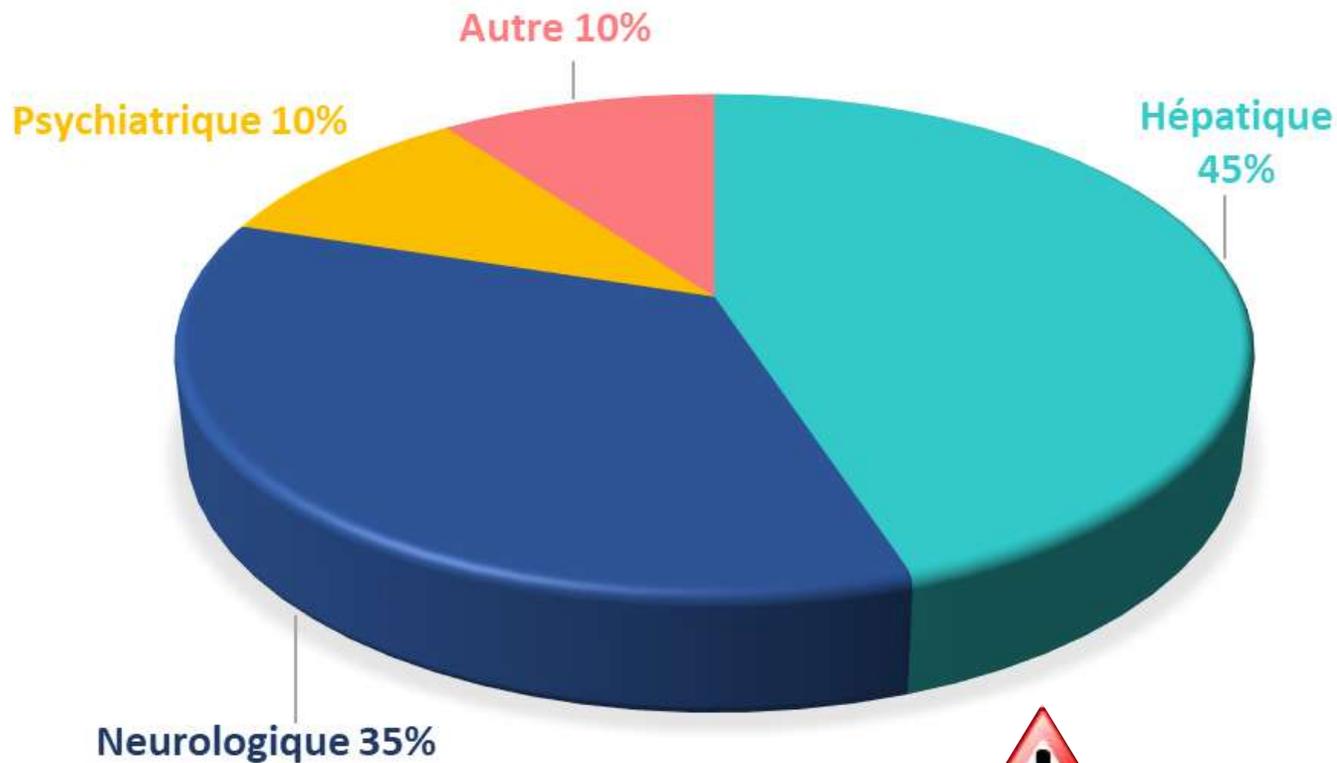




Maladie de Wilson (MW)



● Diagnostic 5-35 ans ++++



5 % Hépatite fulminante au diagnostic

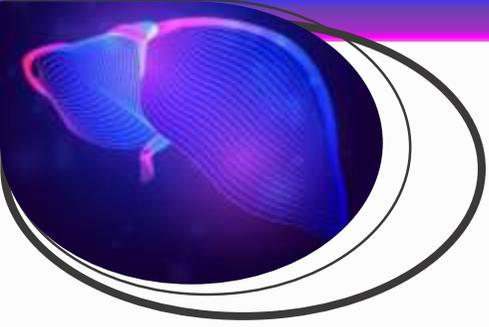
Enfant \approx 12 ans
Hémolyse, \emptyset anneau Kayser-Flescher 50%

\approx 20 ans
Parkinson-like, dystonie,
dysarthrie, dysphagie,
polyneuropathie

Trbl thymique, de la
personnalité, psychose, démence

Hématologique, rénal, ostéo-
articulaire

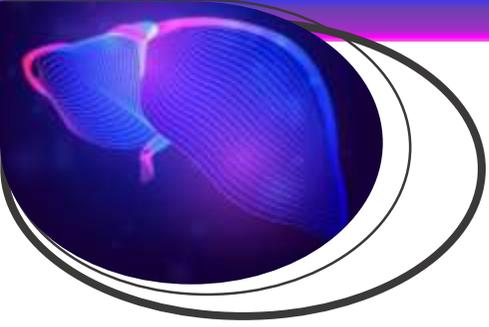
1^{er} symptôme: aménorrhée et
avortements spontanés



Cas #4



- M. F. 14 ans, collégien :
 - Asthénie, mauvaise prise pondérale depuis 2 mois
 - **ASAT 1211 UI/L & ALAT 1592 UI/L ($\approx 40N$), BT 32 μM (BC 16), PAL 212 UI/L et GGT 94 UI/L**
 - **Ac anti-nucléaires: positif (titre 640), Ac anti-actine: positif (titre 400)**
 - > Hépatite auto-immune (HAI)



Cas #4



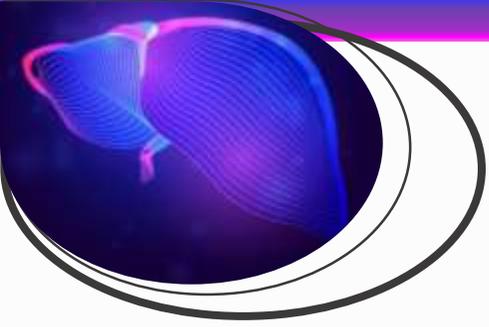
- Cirrhose ++ (2/3 au diagnostic)
- Traitement:
 - Prednisone 1,1 mg/kg (1ere ligne) + azathioprine 1,1 mg/kg (dès Ø ictère)
 - À 1 mois: ASAT N et ALAT 1,5N
 - À 2 mois (corticoïdes arrêtés): **ASAT et ALAT 2N**

Traitement

Observance ou posologie insuffisante
Dosage 6-TGN et 6-MMP N
(génotypage TPMT sauvage)

Syndrome de chevauchement (overlap)

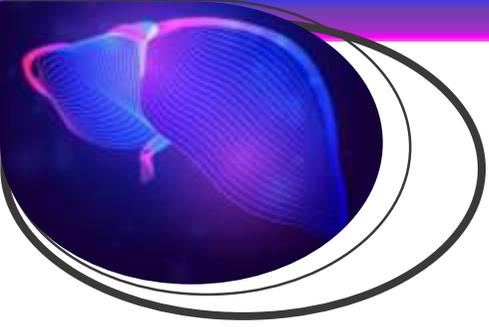
HAI + cholangite auto-immune: sévérité ++
Diagnostic concomitant ou non, ordre ≈
Association des traitements



Cas #5



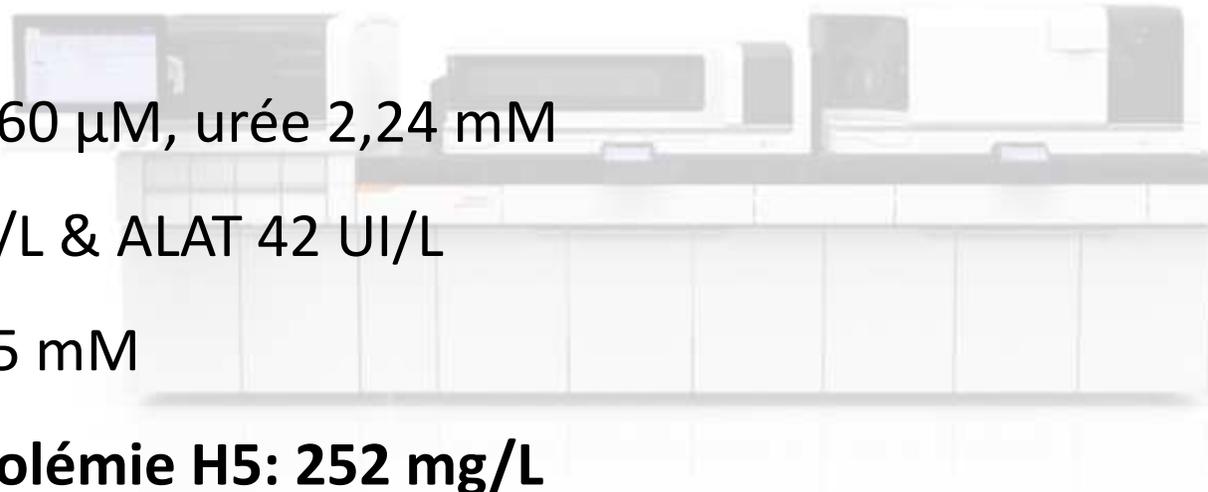
- Mlle N. 15 ans, collégienne :
 - Intoxication médicamenteuse volontaire: 16g de paracétamol à 10h30
 - Dispute avec sa mère divorcée (garde exclusive)
 - Grand-mère dont elle était proche décédée il y a 6 mois
 - 1ere tentative 8 g paracétamol
 - Forte pression de réussite scolaire: crise d'angoisse massive à l'oral du brevet

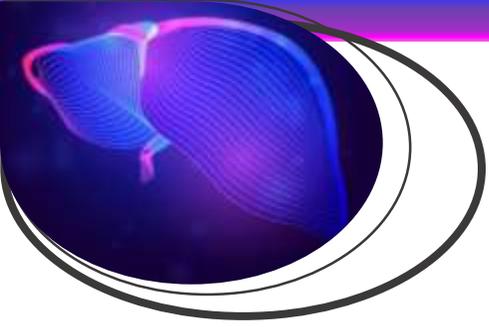


Cas #5



- Bilan biologique de Mlle S.
 - TP 89%
 - Créatinine 60 μ M, urée 2,24 mM
 - ASAT 40 UI/L & ALAT 42 UI/L
 - Lactates 0,5 mM
 - **Paracétamolémie H5: 252 mg/L**





Cas #5

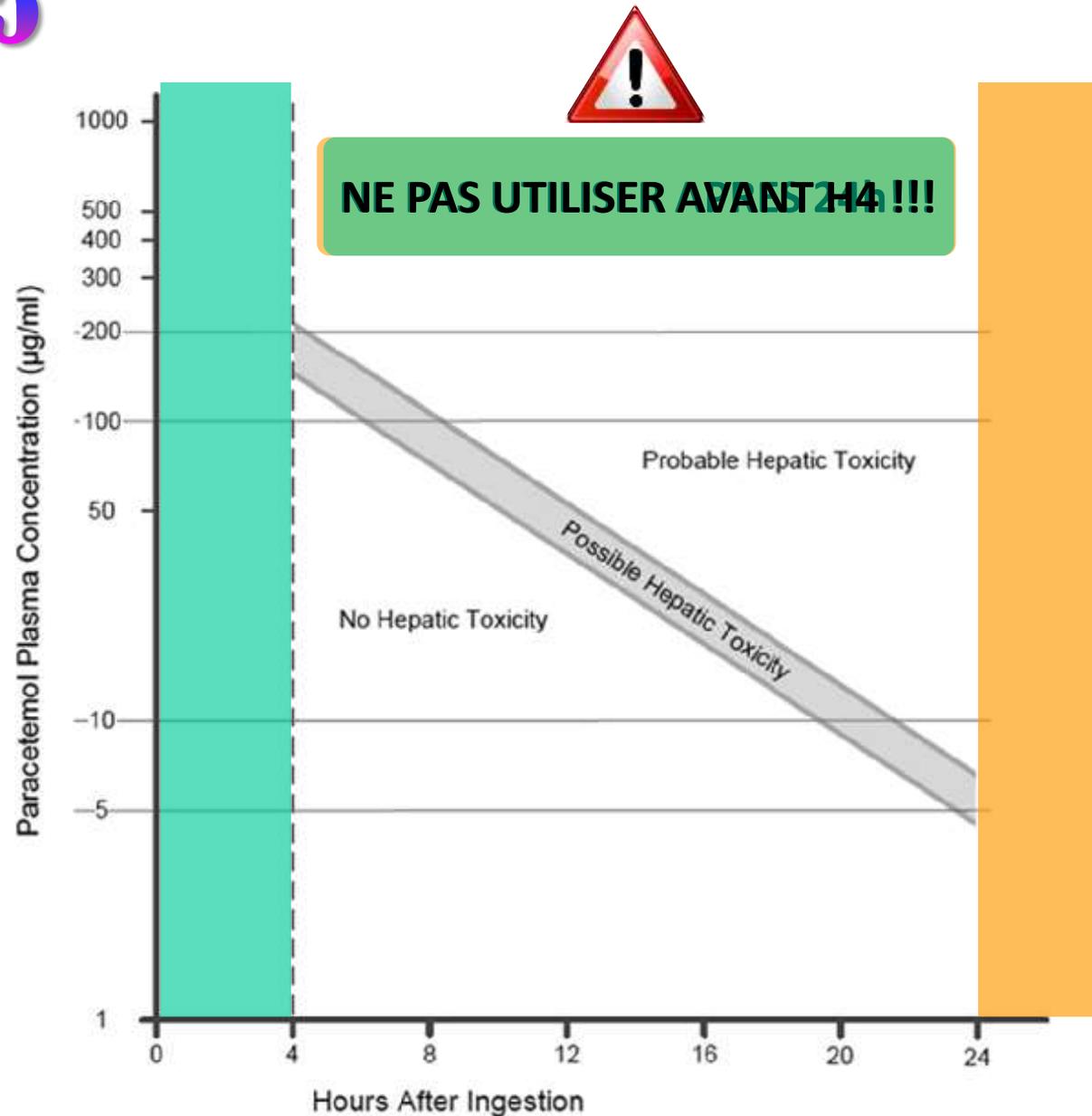


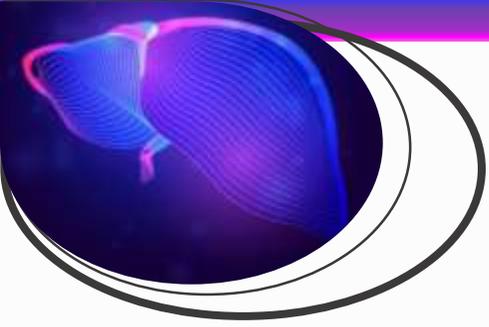
Ingestion unique

Sujets sensibles

(jeûne, alcoolisme, inducteurs enzymatiques, hépatopathie)

● Ici: toxicité probable
Avec dose cumulée > 4 g/24h
BH, paracétamolémie,
clinique

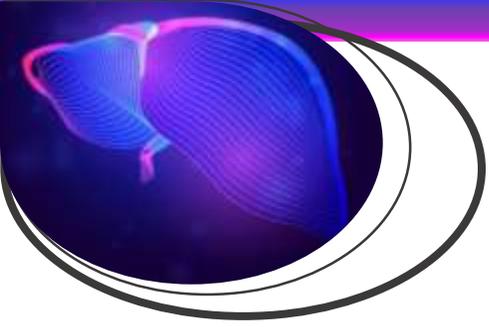




Cas #5



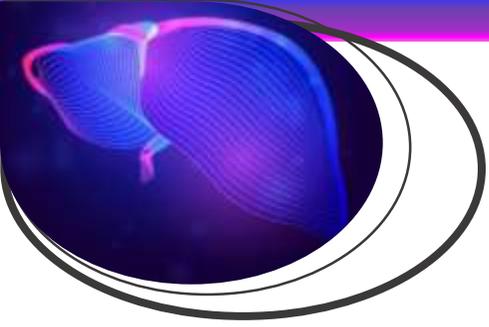
- Prise en charge de Mlle S. :
 - Antidote N-acétylcystéine (NAC: antidote NAPQI) IV:
150 mg/kg en 1h puis 50 en 4h et 100 en 16h
 - Paracétamolémie H11: 160 mg/L
 - Paracétamolémie H15: 100 mg/L
 - À la fin du NAC: **ASAT 102 UI/L & ALAT 132 UI/L, TP 53% & FV 40%**



Cas #5



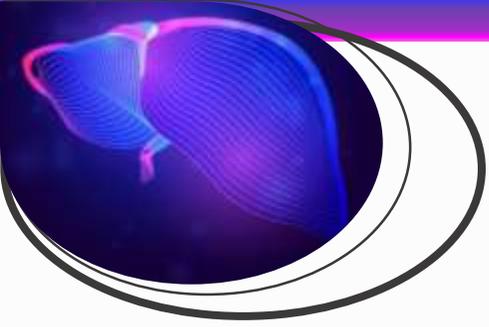
- Que pensez-vous de ces résultats?
 - Elimination satisfaisante du paracétamol
 - Elimination ralentie comparée au dosage précédent
 - Il faut poursuivre l'administration du NAC



Cas #5



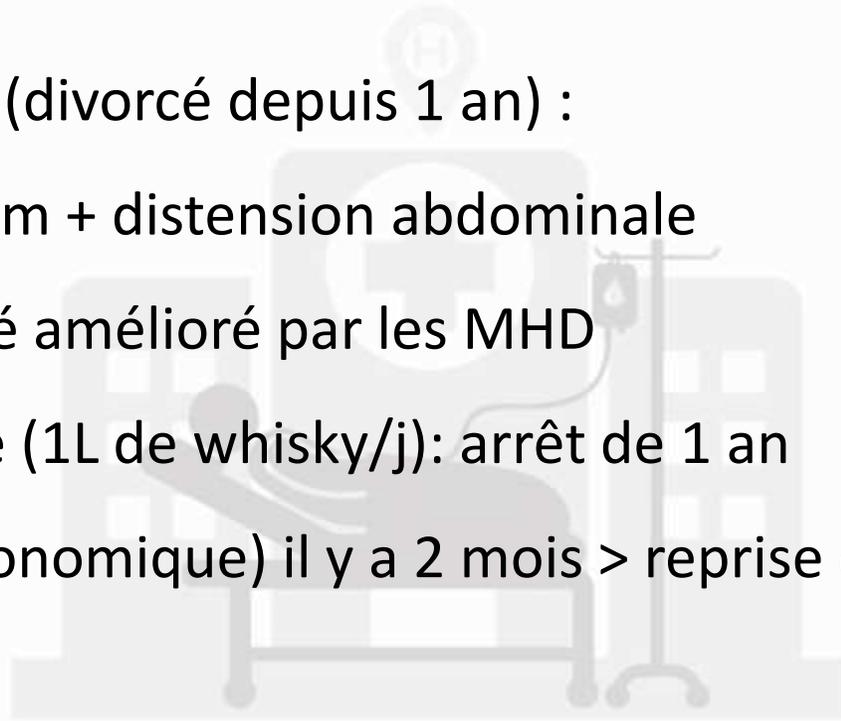
- Que pensez-vous de ces résultats?
 - Elimination satisfaisante du paracétamol ($\frac{1}{2}$ vie d'élimination < 4h)
 - Elimination ralentie comparée au dosage précédent
 - Il faut poursuivre l'administration du NAC (**administration si toxicité / \emptyset paracétamolémie, grossesse et si cytolyse hépatique ou arrivée > 24h jusqu'à ce que ASAT/ALAT < 0,4 + TP N)**)

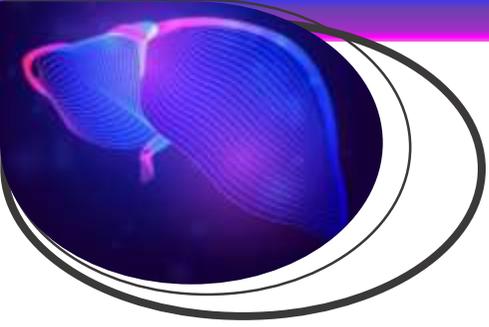


Cas #6



- M. G. 55 ans, vit seul (divorcé depuis 1 an) :
 - Ictère depuis 3 sem + distension abdominale
 - Diabète non traité amélioré par les MHD
 - Ancien alcoolique (1L de whisky/j): arrêt de 1 an
 - Licenciement (économique) il y a 2 mois > reprise de la consommation

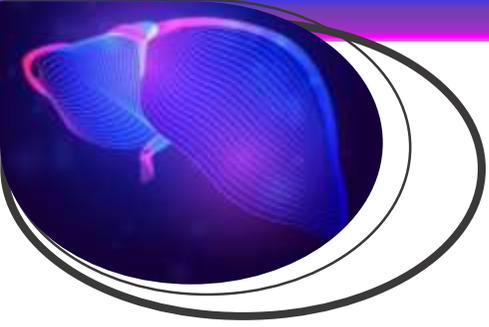




Cas #6



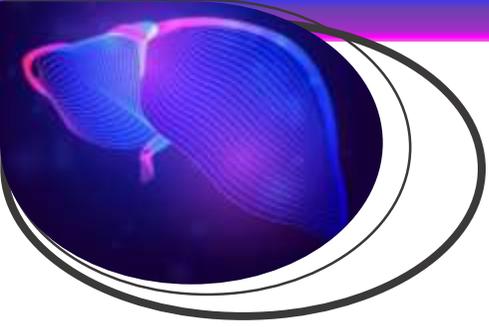
- Bilan biologique de M. G.
 - **Hémoglobine 127 g/L (VGM 99 fL), réticulocytes 62 G/L, TP 42%, FV 50%**
 - **Albumine 19g/L, créatinine 50 μ M, urée 3,20 mM**
 - **ASAT 531 UI/L & ALAT 324 UI/L (\approx 8N)**
 - **BT 434 μ M (BC 300), PAL 184 UI/L et GGT 220 UI/L**
 - **Ammoniémie 126 μ M**



Hépatite alcoolique aiguë



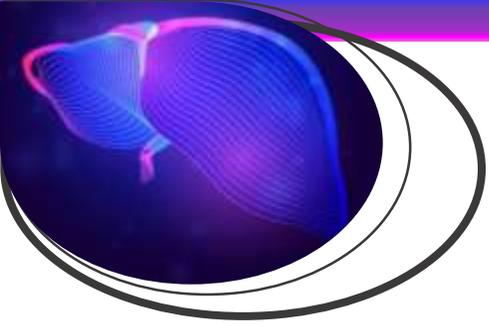
- Le mésusage de l'alcool = 1ere cause de maladie hépatique
- Consommation d'au moins 40 (F) 60g (H) /j pendant 5 ans
- Hépatite infraclinique Ø clinique (cytolyse modérée ASAT++, GGT ↗)
- Hépatite aiguë symptomatique: ictère ++ (ASAT/ALAT > 1,5 et >2N, BT > 50 µM)
 - Ictère récent et de survenue brutale (<2-3 mois)
 - OU < 2 mois après 40 ou 60 g/j d'alcool (F/H) pendant au moins 6 mois
 - OU si abstinence: débutée < 1mois avant l'ictère
 - Si ictère progressif sur > 3 mois: IH chronique, cirrhose évoluée



Cas #6



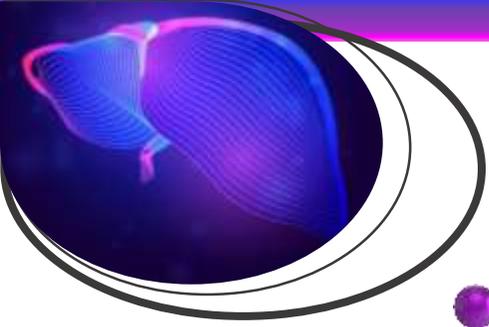
- Suite à une urgence dans le service, l'infirmière a amené le bilan 2h après l'avoir prélevé, sans glace. Qu'en pensez-vous ?
 - L'ammoniémie peut-être rendue sans réserve
 - L'ammoniémie est probablement sous-estimée
 - L'ammoniémie est probablement surestimée



Cas #6

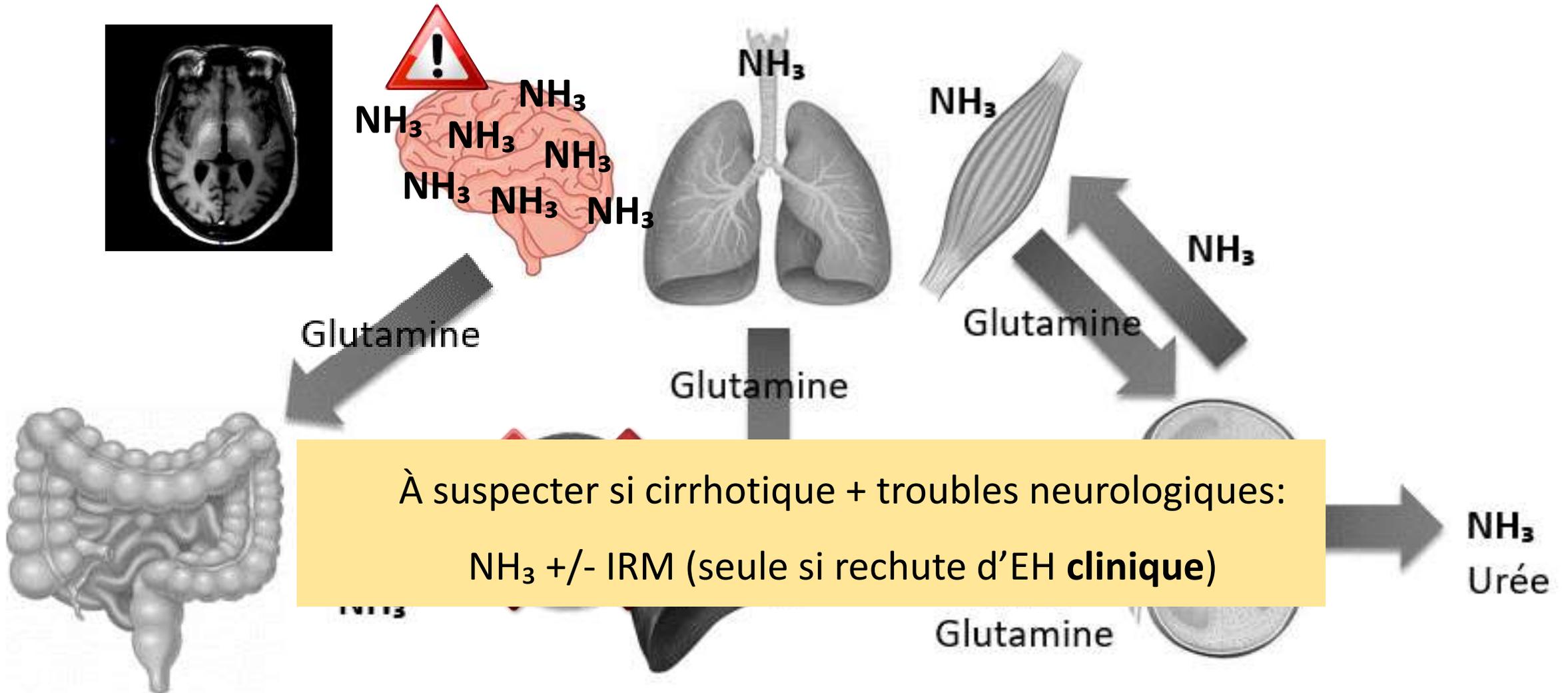


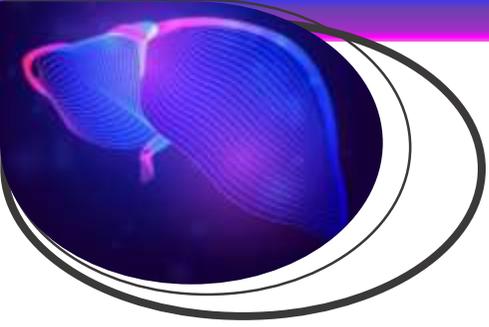
- Suite à une urgence dans le service, l'infirmière a amené le bilan 2h après l'avoir prélevé, sans glace. Qu'en pensez-vous ?
 - L'ammoniémie peut-être rendue sans réserve
 - L'ammoniémie est probablement sous-estimée
 - L'ammoniémie est probablement surestimée**



Encéphalopathie hépatique (EH)

- Physiopathologie: synthèse et détoxification de l'ammoniaque (NH_3)



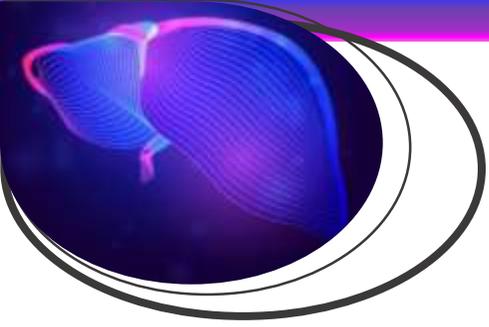


Cas #6



- Importance du pré-analytique pour NH_3 
 - À jeun de préférence (sang veineux EDTA)
 - Transport rapide à + 4°C
 - Centrifugation à + 4°C
 - Impact de l'hémolyse et du taux de bilirubine
- Valeur prédictive négative +++: troubles neurologiques + ammoniémie N = Ø encéphalopathie hépatique

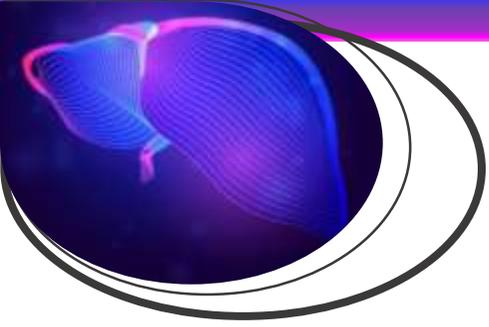




Cas #6



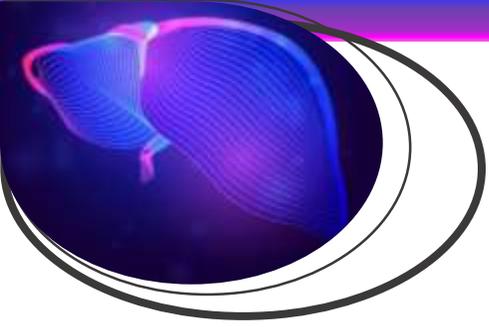
- Quel(s) biomarqueur(s) serai(en)t utile(s) pour évaluer la gravité de l'hépatite aiguë (indication d'hospitalisation)?
 - Les transaminases
 - L'acide hyaluronique
 - L'hémostase: TP +/- FV (si le 1^{er} < 70%)



Cas #6



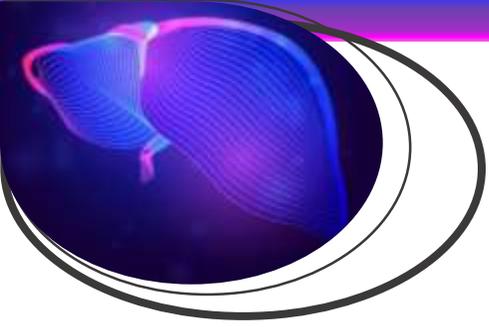
- Quel(s) biomarqueur(s) serai(en)t utile(s) pour évaluer la gravité de l'hépatite aiguë (indication d'hospitalisation)?
 - Les transaminases (**> 15N**)
 - L'acide hyaluronique
 - L'hémostase: TP +/- FV (si le 1^{er} < 70%) (**grave si <50%**)
+ syndrome hémorragique, EH / ictère ↗, hépatopathie sous-jacente, insuffisance hépatocellulaire (IH)



Cas #6



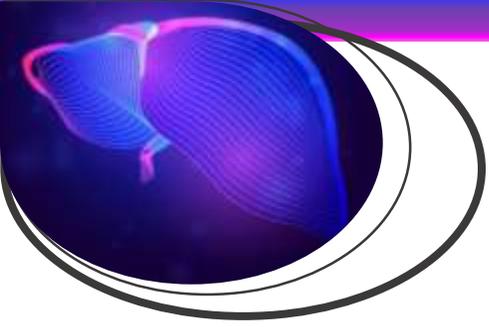
- Insuffisance hépatique (IH):
 - Décompensation d'une hépatopathie chronique
 - Hépatite aiguë: interruption de la destruction hépatocytaire + régénération
 - Défaillance hépatique de novo « aiguë » (IHA) avec mortalité 50-80%



Cas #6



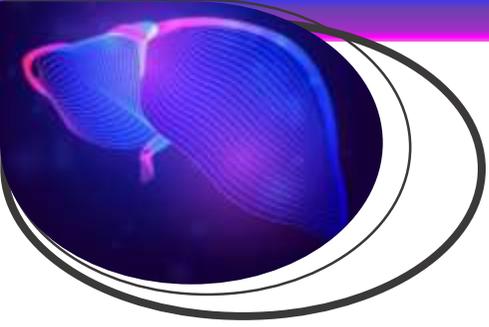
- Quelle(s) perturbation(s) peut-on retrouver dans l'IH installée?
 - ↗ glycémie
 - ↘ acide hyaluronique
 - ↘ albuminémie
 - ↘ cholestérol total



Cas #6

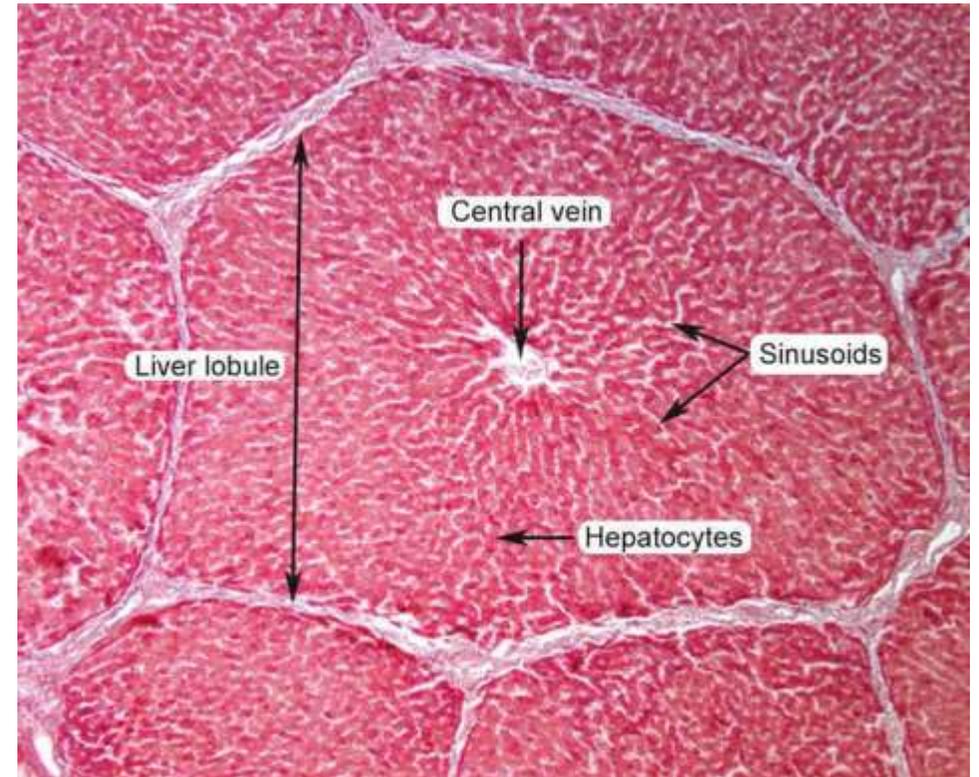


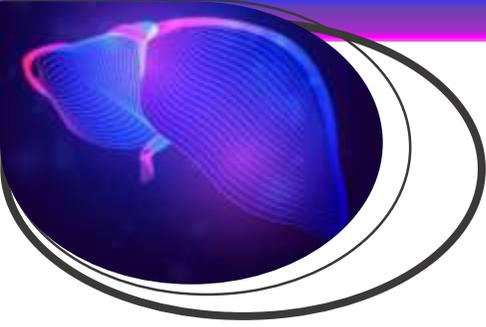
- Quelle(s) perturbation(s) peut-on retrouver dans l'IH installée?
 - ↗ glycémie (l'inverse +/- insuline ↗)
 - ↘ acide hyaluronique
 - ↘ albuminémie (/**!\ Inflammation/dénutrition** ↘ la valeur)
 - ↘ cholestérol total



Fibrose

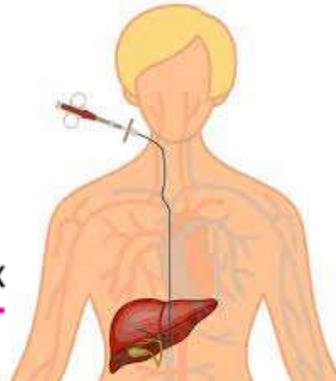
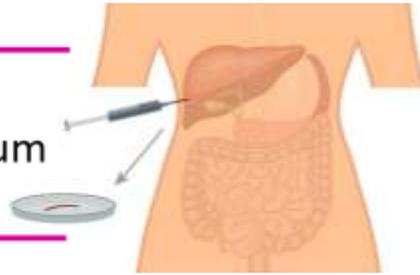
- Physiopathologie
 - Excès de matrice extra-cellulaire dans le parenchyme hépatique
 - Composition perturbée
 - Processus identique selon étiologie mais localisation variable





Fibrose

Score	Description
F0	Absence de fibrose
F1	Fibrose portale et périportale sans septum fibreux
F2	Fibrose portale et périportale avec de rares septum fibreux
F3	Fibrose portale et périportale avec de nombreux septum fibreux
F4	Cirrhose



Ponction biopsie hépatique (PBH)

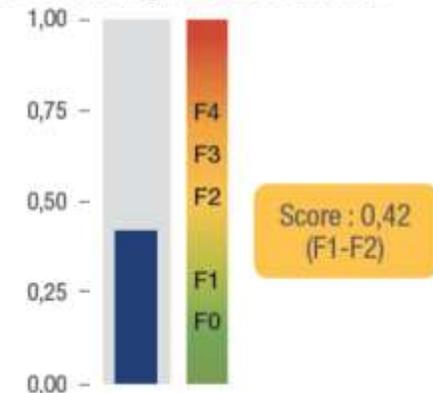
INVASIF! Biais d'échantillonnage / prix.
Interprétation selon score de METAVIR



Score non invasif (Fibroscan®) Elastographie impulsionnelle

FibroTest®	Estimation du stade de fibrose METAVIR
0,75-1,00	F4
0,73-0,74	F3-F4
0,59-0,72	F3
0,49-0,58	F2
0,32-0,48	F1-F2
0,28-0,31	F1
0,22-0,27	F0-F1
0,00-0,21	F0

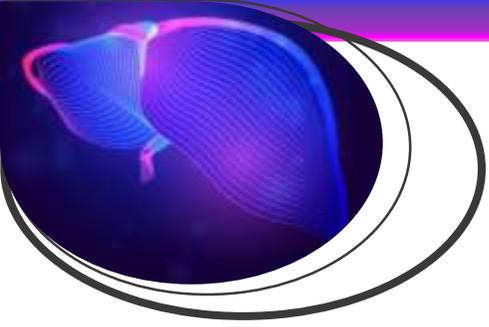
Exemple de rendu graphique des résultats d'un FibroTest® avec la valeur numérique du test et le degré de fibrose associé



Score non invasif (biomarqueurs)

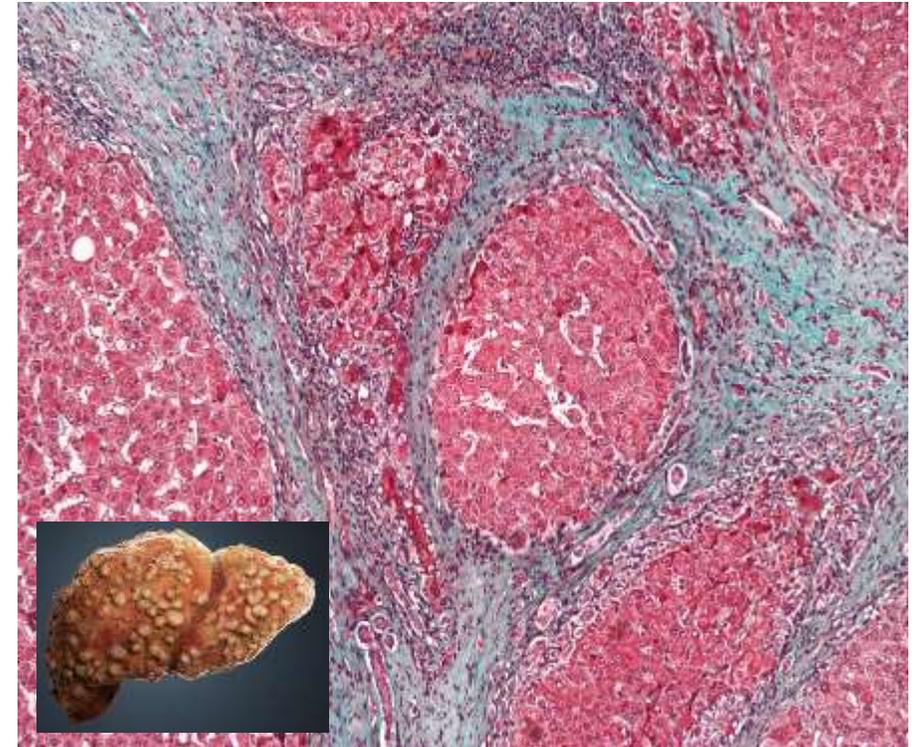
Indirects ou directs / Gratuits ou brevetés

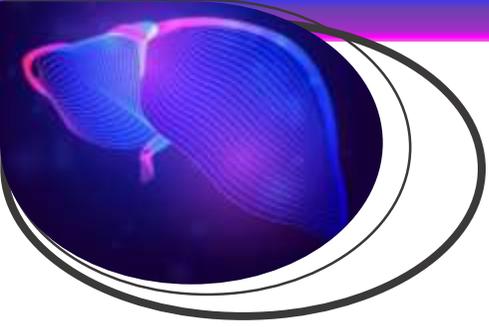
Combinaisons: ↗ performances



Cirrhose

- Evolution ultime des hépatopathies chroniques : fibrose + lésions hépatocytaires + nodules de régénération
- Conséquences:
 - Insuffisance hépatocellulaire (IH)
 - Hypertension portale (HTP)
 - Carcinome hépato-cellulaire (CHC)
- Compensée > décompensée:
 - Hémorragie digestive, ascite
 - Encéphalopathie hépatique (EH), syndrome hépato-rénal

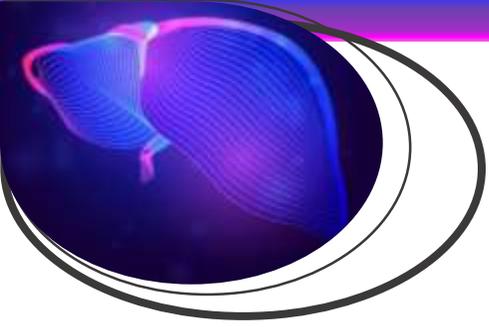




Cas #6



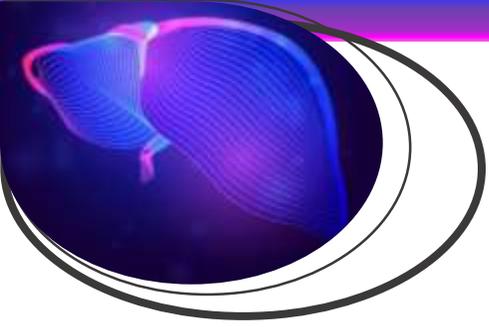
- Quelle(s) donnée(s) entre(nt) en compte pour déterminer le score pronostic de Child-Pugh de cette cirrhose?
 - Les plaquettes
 - Les ALAT
 - La bilirubine totale
 - Présence d'une encéphalopathie



Cas #6



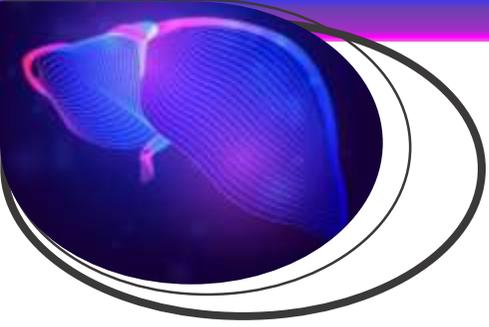
- Quelle(s) donnée(s) entre(nt) en compte pour déterminer le score pronostic de Child-Pugh de cette cirrhose?
 - Les plaquettes
 - Les ALAT
 - La bilirubine totale**
 - Présence d'une encéphalopathie**



Cas #6



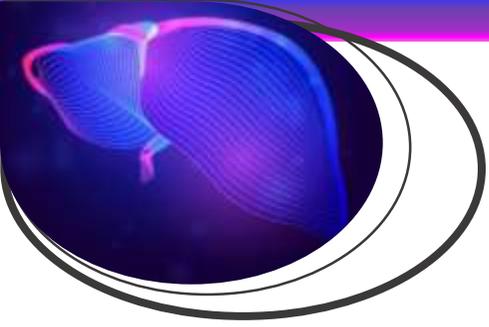
- Concernant les scores pronostiques dans l'hépatite alcoolique aiguë, quelle(s) est/sont la/les proposition(s) vraie(s)?
 - Le score de Maddrey tient compte de la bilirubine totale
 - Le score de Maddrey tient compte des transaminases
 - Le score de Lille tient compte des transaminases
 - Les scores de Lille & de Maddrey influencent la prise en charge



Cas #6



- Concernant les scores pronostiques dans l'hépatite alcoolique aiguë, quelle(s) est/sont la/les proposition(s) vraie(s)?
 - Le score de Maddrey tient compte de la bilirubine totale**
 - Le score de Maddrey tient compte des transaminases
 - Le score de Lille tient compte des transaminases
 - Les scores de Lille & de Maddrey influencent la prise en charge**



Cas #6



- Score de Maddrey: formes sévères à risque de mortalité ++ à court terme

$$4,6 \times (\text{TP}(s) - 12,5) + (\text{BT } (\mu\text{M}) / 17)$$

TP témoin (s) *BT (mg/dL)*



**Score ≥ 32 = URGENCE
(mortalité à 1 mois 50%)**

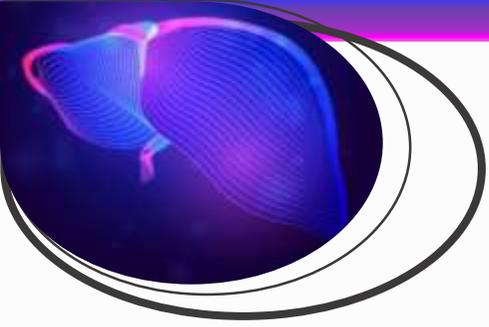
- Instauration de la corticothérapie

- Score de Lille: www.lillemodel.com

- TP, BT, créatinine, albumine (avant perfusion) à J0 du traitement + BT à J7
- Réponse complète si $\leq 0,16$ (mortalité à 6 mois $< 10\%$)



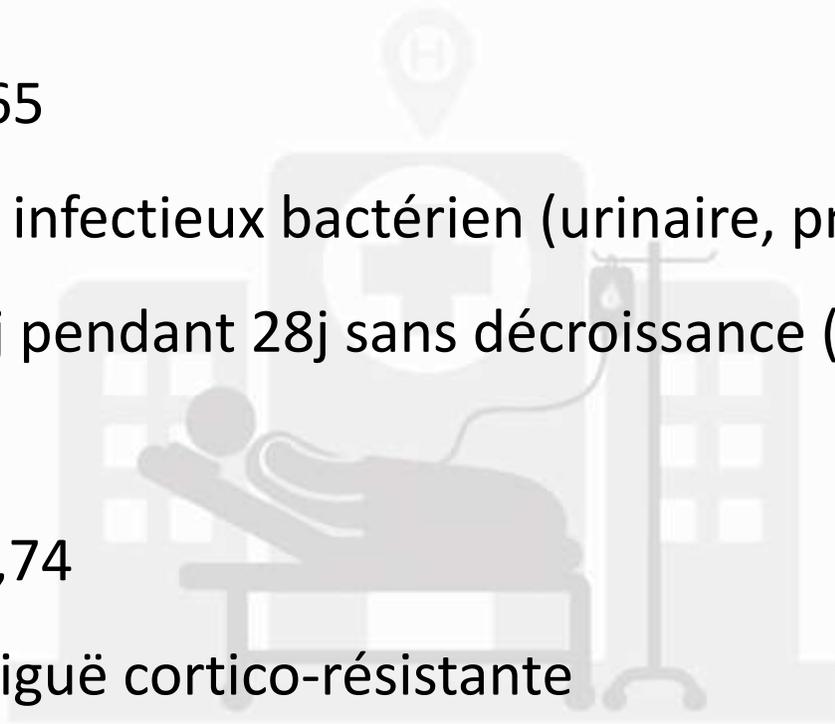
**$> 0,56$ = INEFFICACE (mortalité à 6 mois 80%) : arrêt des corticoïdes
> Transplantation!**

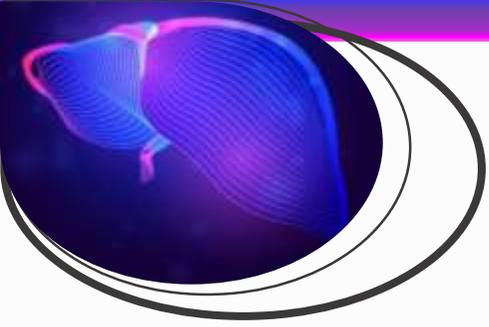


Cas #6



- Score de Maddrey = 65
- Recherche d'un foyer infectieux bactérien (urinaire, pneumonie, ascite)
- Prednisolone 40 mg/j pendant 28j sans décroissance (Ø insuffisance surrénalienne)
- Score de Lille à J7 = 0,74
- Hépatite alcoolique aiguë cortico-résistante

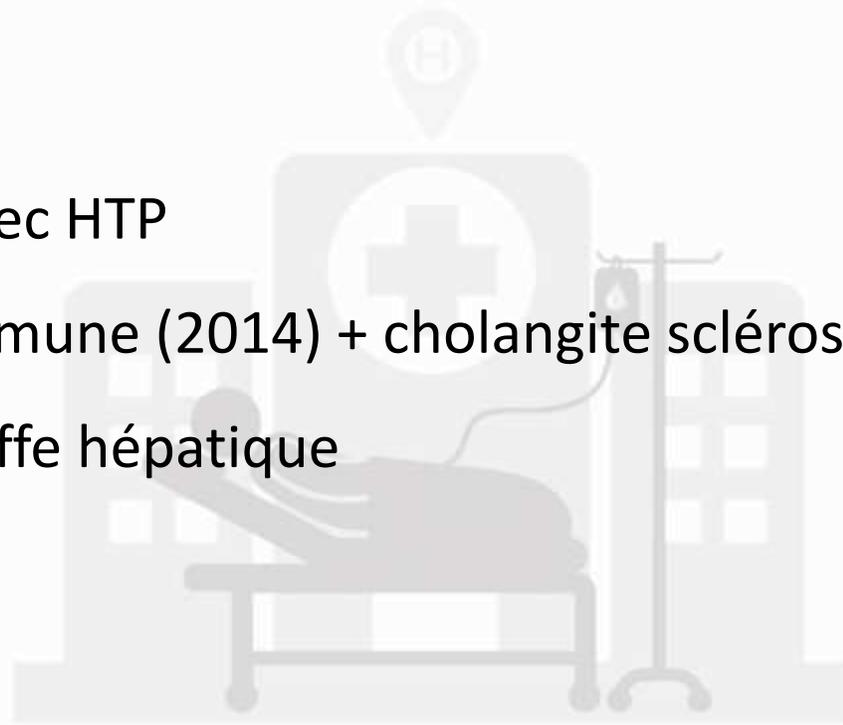


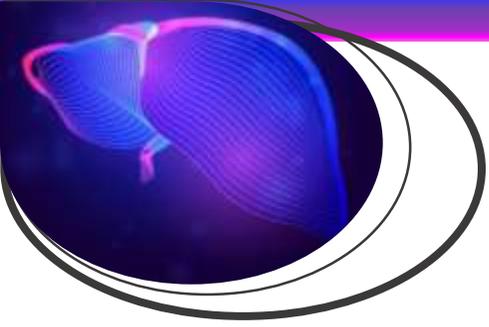


Cas #7



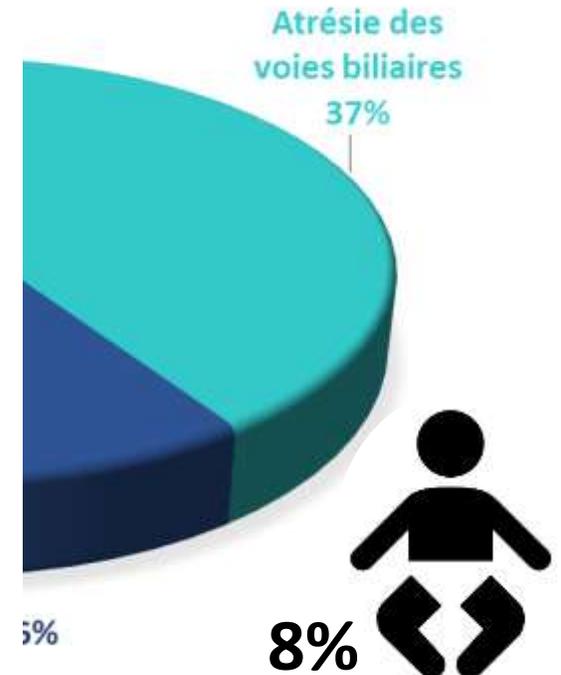
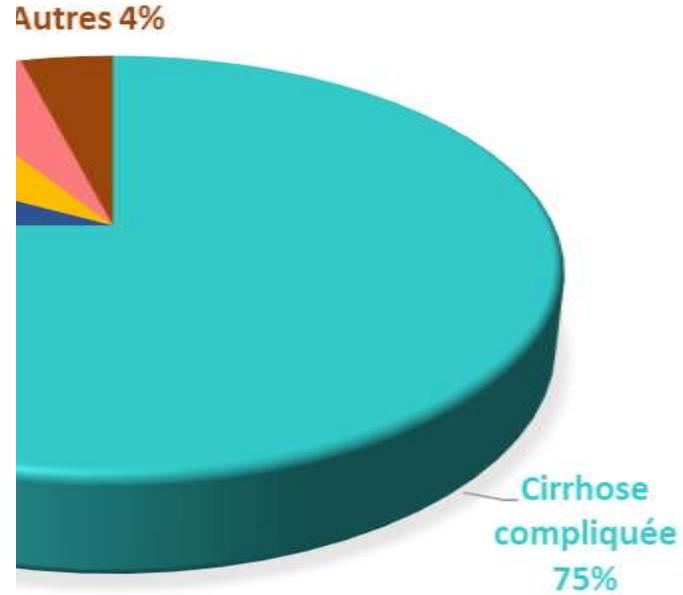
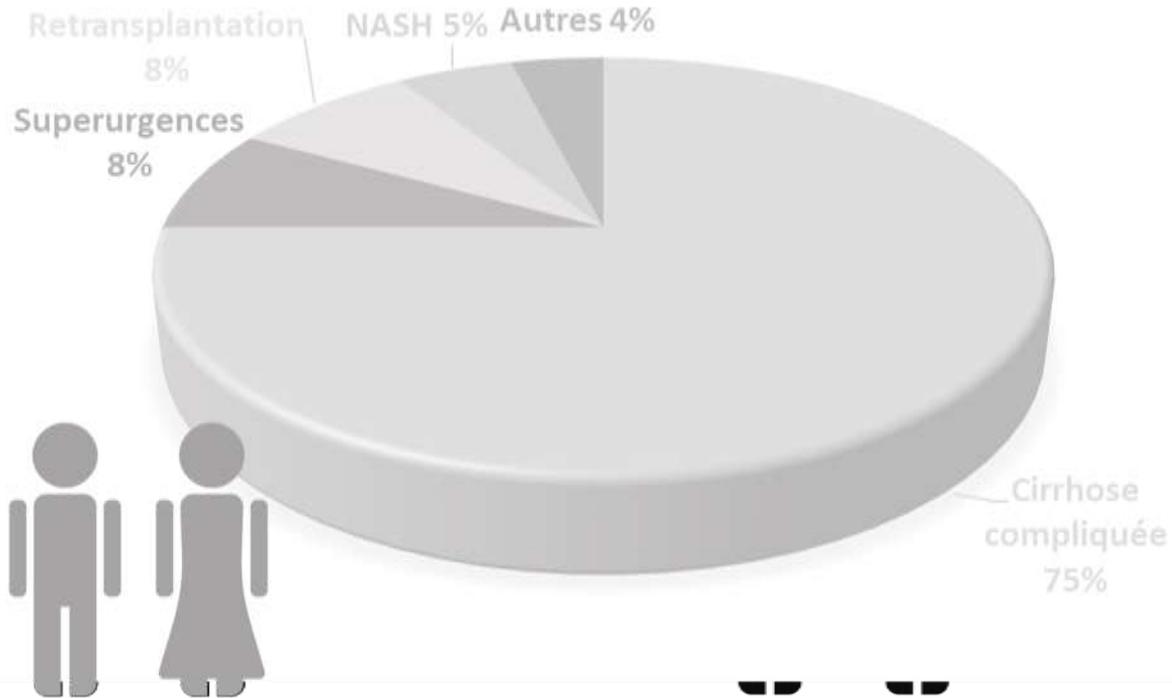
- Mme H. 22 ans:
 - Stade cirrhose avec HTP
 - Hépatite auto-immune (2014) + cholangite sclérosante primitive (2018)
 - En attente de greffe hépatique

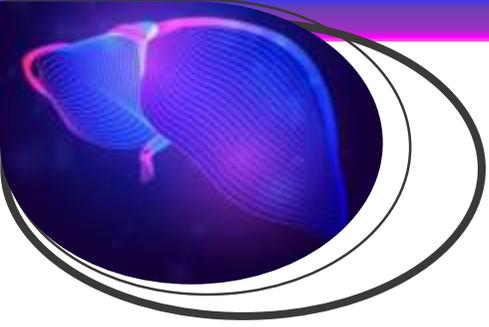




Transplantation hépatique (TH)

● 1200 en France (2012) / B des indications > 2 receveurs

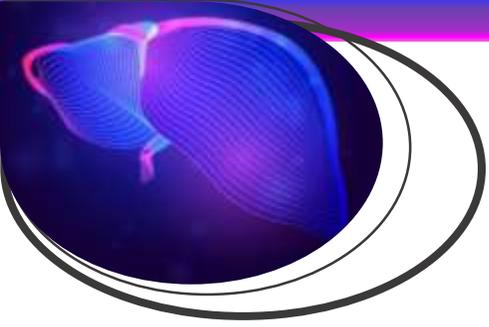




Transplantation hépatique (TH)

- Attribution des greffons:
 - Liste d'attente nationale
 - Score Foie (priorité)
 - Distance site de prélèvement/greffe
 - Score MELD (réévaluation tous les 3 mois)
 - Score AFP pour les CHC (récidive sur greffon)
 - Exceptions (groupe expert)

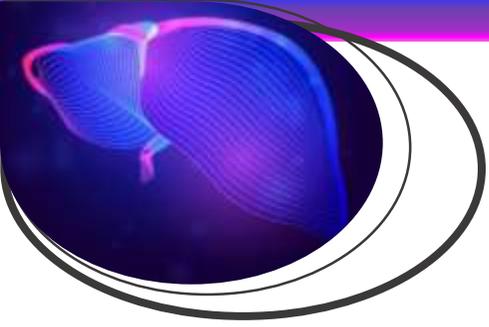




Cas #7



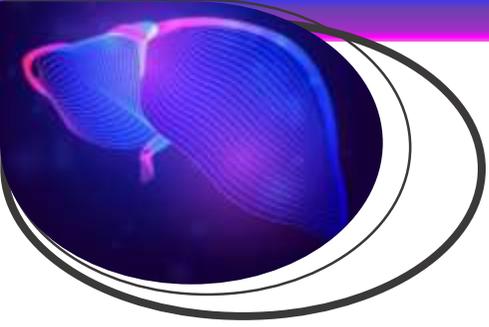
- Quel(s) biomarqueur(s) est/sont indispensable(s) au calcul du score MELD ?
 - La bilirubine totale
 - La créatinine
 - L' α -foeto-protéine
 - Le taux de prothrombine/INR



Cas #7



- Quel(s) biomarqueur(s) est/sont indispensable(s) au calcul du score MELD ?
 - La bilirubine totale
 - La créatinine
 - L' α -foeto-protéine
 - Le taux de prothrombine/INR

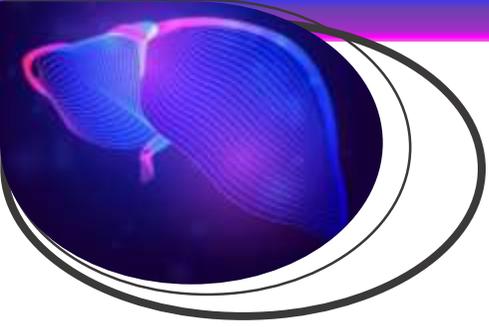


Transplantation hépatique (TH)

- Score MELD (Model for End stage Liver Disease):

$$\begin{aligned}\text{Score MELD} &= 0,957 \times \text{Log}_e(\text{Créatinine mg/dL}) \\ &+ 0,378 \times \text{Log}_e(\text{Bilirubine mg/dL}) \\ &+ 1,120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) \\ &+ 0,6431\end{aligned}$$

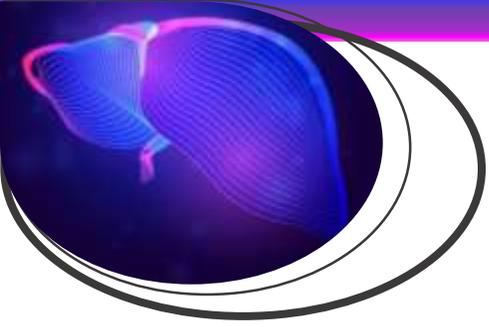
- TH si ≥ 15
- Biologie des 31j avant inscription (même bilan ++ sinon <15j d'écart)



Cas #7



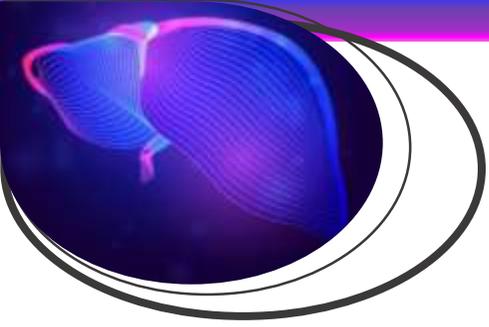
- Transplantation:
 - Score MELD = 26
 - 2 mois après son admission dans le service d'hépatogastroentérologie
 - Donneur décédé d'un trauma crânien survenu 3 jours plus tôt
 - 1ere échographie de contrôle: foie homogène, veines et artère hépatique perméables
 - Introduction du tacrolimus à J4 + basiliximab 20 mg (prévention du rejet)



Cas #7



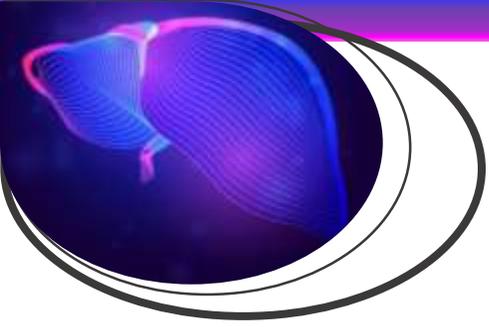
- Bilan biologique de Mme H. à J4:
 - **ASAT 121 UI/L & ALAT 240 UI/L**
 - **BT 14 μ M, PAL 302 UI/L et GGT 267 UI/L**
 - **CK 404 UI/L, LDH 270 UI/L**
- Bilan biologique de Mme H. à J9:
 - **ASAT 425 UI/L & ALAT 697 UI/L**
 - **BT 16 μ M, PAL 441 UI/L et GGT 374 UI/L**
 - **CK 136 UI/L, LDH 497 UI/L**



Cas #7



- Quelle(s) est/sont votre/vos hypothèse(s) quant à la cinétique du BH ?
 - Une thrombose vasculaire
 - Un rejet aigu
 - Une infection à CMV
 - Une récurrence de la maladie initiale



Cas #7



- Quelle(s) est/sont votre/vos hypothèse(s) quant à la cinétique du BH ?
 - Une thrombose vasculaire**
 - Un rejet aigu**
 - Une infection à CMV
 - Une récurrence de la maladie initiale

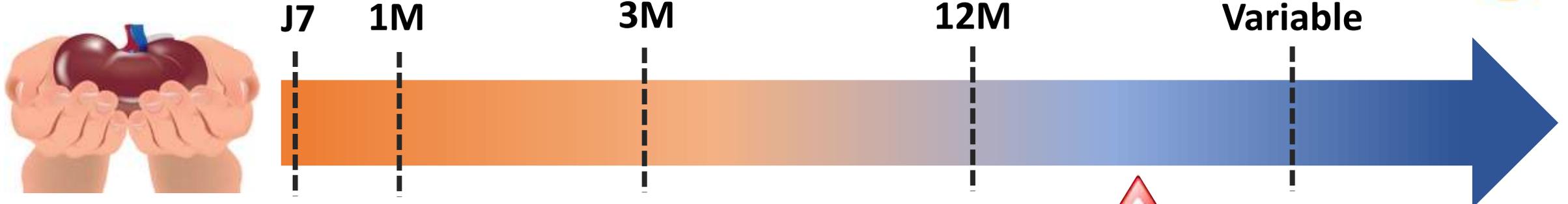


Cas #7



Relargage post-greffe

● Complications liées à la greffe



Chirurgicales

Fuite ou sténose biliaire >
thrombose vasculaire >
infections systémiques (fièvre
+ CRP)

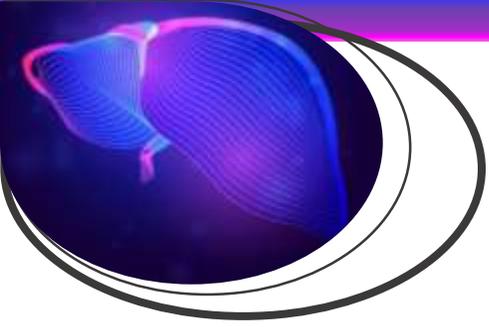
Infections opportunistes

CMV (receveur - / donneur +), EBV,
HSV, VZV, ADV, Candida,
Mycobactéries... ∇
immunosuppression +/-
(val)ganciclovir



Rejet (à tout moment)

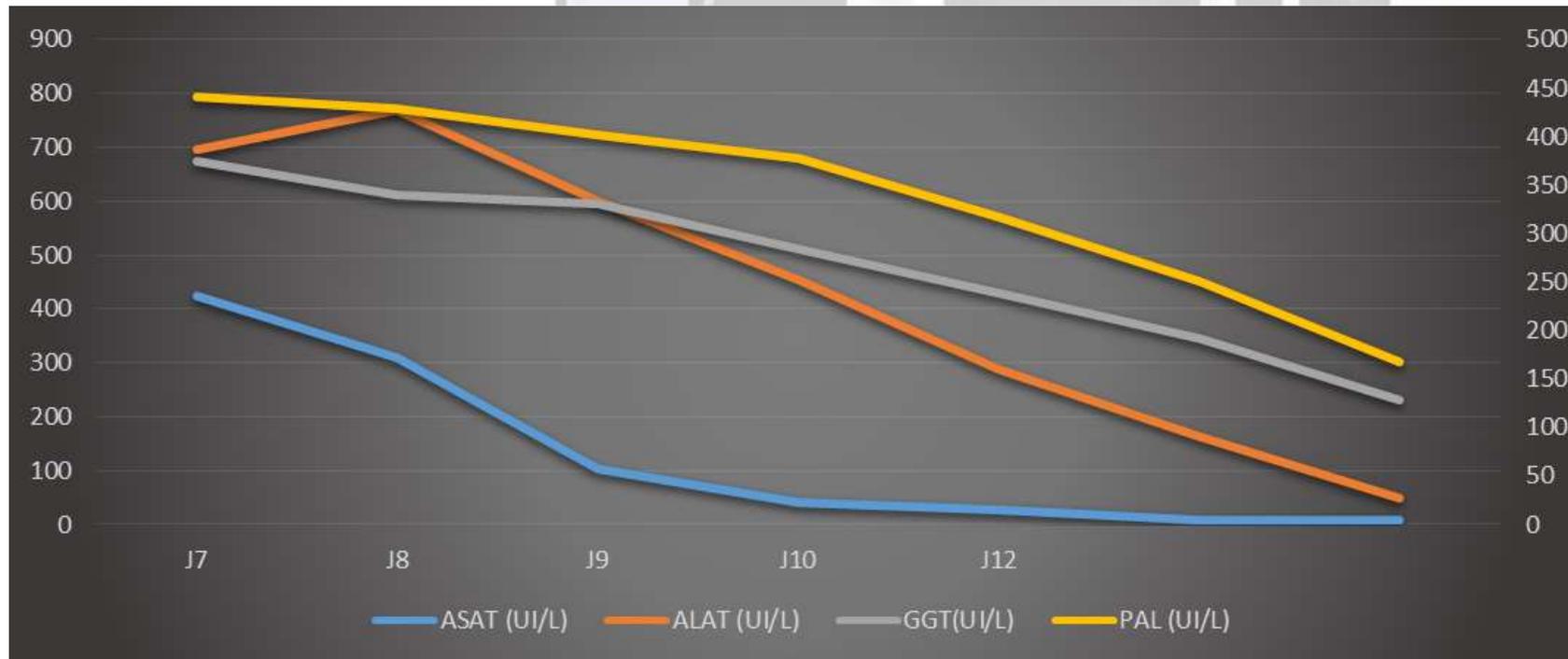
GGT et transaminases \nearrow si peu
d'immunosuppression: PBH
**Récidive de la maladie
initiale**
VHC (80%), NAFLD, HAI...
Autres:
Syndrome lymphoprolifératif
post-greffe (PTLD)



Cas #7



- Scanner: Ø anomalie des anastomoses vasculaires et biliaires
- Rejet > majoration du traitement immunosuppresseur:
 - Prednisolone 60 mg/j + contrôle du taux de tacrolimus toutes les 48h



**Bonne
régénération?**

Glycémie,
cholestérolémie

pH, lactates



Cytolyse hépatique (hépatite)

* ↗ ALAT forte (possiblement 500 UI/L)

** ↗ ↗ (possiblement > 1000 UI/L)

Ecarter les causes extrahépatiques

Dysthyroïdie (TSH, hyperthyroïdie, ATS ++), maladie cœliaque (IgA totale + Ac anti-transglutaminase), macroenzyme



Ecarter les lyses non hépatiques

Musculaire (rhabdomyolyse++, myopathie, exercice physique: CK), cardiaque (IDM: cTn), hémolyse (Hémoglobine, réticulocytes, LDH, haptoglobine)

Alcoolique*

Interrogatoire, éthanol/CDT%
Ratio ASAT/ALAT > 1,5 & > 2,
BT > 50 μM

Toxique / médicament**

Exclusion: anamnèse,
arrêt/cinétique +/- dosage

Ischémique**

Cardiopathie, hypoxémie (ASAT >
ALAT, pic 20N, BT N-4N, PAL
modérée) / Budd Chiari / MVO (BT >
34 μM + poids ↗ en 20j post-greffe)

Virale (aiguë)**

Sérologies VHA/B/C/D/E, HSV,
CMV, EBV (VZV, ETV, ADV, virus
hémorragiques)

Auto-immune**

IgG, auto-anticorps (Ac anti-
nucléaires, ML, LKM1, LC1)

Hémochromatose (ferritine, CST > 45%),
Wilson* (REC, cuprurie), glycogénique
(hyperglycémie: diabète déséquilibré)

Σ activation macrophagique
(ferritine, triglycérides), leucémie
(LDH, NFS), Fièvre Méditerranéenne
Familiale (amylose AA)

Obstruction biliaire* (signes de
cholestase), déficit en α1 antitrypsine
(EPS +/- dosage), anorexie*
(hypoglycémie), tumeurs foie

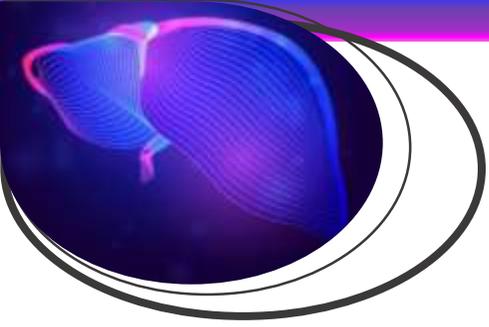
Pure ou NASH

Métabolique

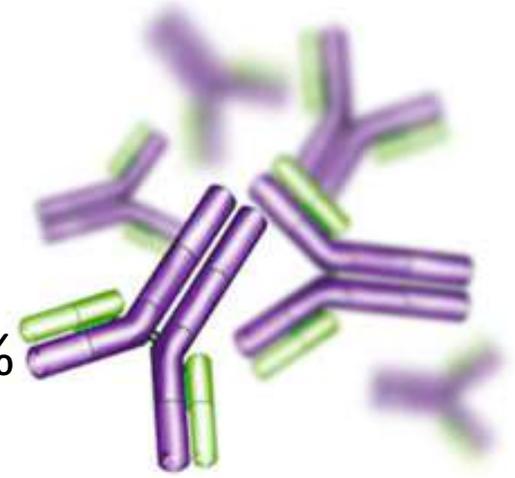
Immuno-hémato

Autres

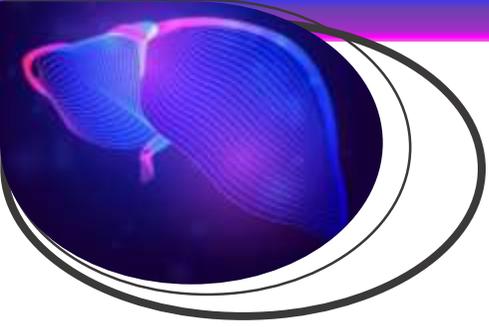
Stéatose



Macroenzymes

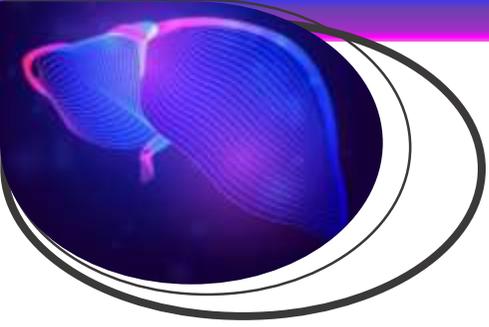


- Elévation isolée d'un biomarqueur sans argument (1964): 0,5-2,5%
- Enzymes complexées:
 - Type 1: ALAT/ASAT/PAL + immunoglobulines (IgG > IgA > IgM)
 - Type 2: PAL/GGT + autres (auto-association, **lipoprotéines**, membrane...)
 - Clairance \searrow = \nearrow taux plasmatiques
- Eviter des investigations longues, invasives ou coûteuses
- Asymptomatique ++



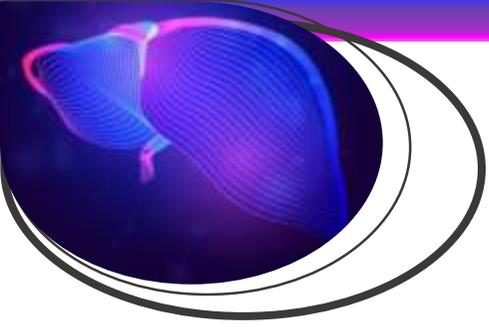
Bibliographie

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cholangite Biliaire Primitive. Centre de référence coordonnateur des maladies inflammatoires des voies biliaires et hépatites autoimmunes (MIV-BH et Filfoie). Novembre 2021.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogenase) ou favisme. Filière de santé maladies rares (MCGRE). Juin 2017.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hépatite auto-immune. Duclos-Vallée JC (Centre de Référence Constitutif des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et Hépatites Auto-Immunes) sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé Filfoie.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Wilson. Centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre. Novembre 2021 (MAJ Juillet 2022).
- Guide affection de longue durée: hépatite chronique B. HAS. Novembre 2006.
- Evaluation et amélioration des pratiques professionnelles. Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. HAS. Juillet 2008.



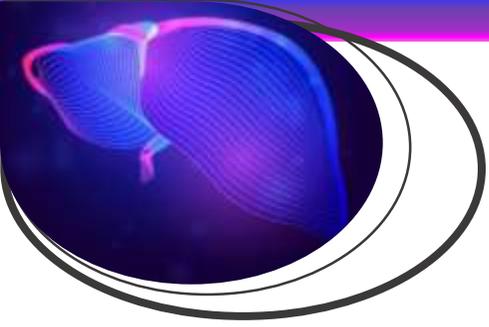
Bibliographie

- Les recommandations de la conférence de consensus: Indications de la transplantation hépatique. Séance publique à Lyon (HAS). Houssel-Debry P, Jezequel C, Camus C, Rayar M, Lakehal M, Bardou. 19 et 20 janvier 2005.
- Institut de veille sanitaire: Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A. Couturier E, Delarocque Astagneau E, Duponchel JL, Dussaix E, Hoen B, Ichai P, Six C. Avril 2009 (MAJ septembre 2019). Santé publique France.
- Guide du Score Foie: Pôle qualité des données. Agence Nationale de Biomédecine. Avril 2019.
- EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol. 2012;57:399-420.
- Hepatitis: general principles. Clemente MG, Schwartz K. Pediatr Rev 2011;32:333-40.
- Review: Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Lancet Infect Dis 2008 Novembre;8(11):698-709.
- Atteinte hépatique au cours des maladies de la thyroïde. Denié C. John Libbey Eurotext, revue Hépatogastro & oncologie digestive 1999; 6; 6: 449-52.



Bibliographie

- Bilirubin in clinical practice: a review. Fevery J. Liver Int 2008;28(5):592-605.
- Les cholestases néonatales: diagnostic et étiologie. Jacquemin E. Arch Pediatr 2001;8:412-4.
- Guide pratique de suivi du transplanté hépatique. Jacquet E, Legros L, Uguen T, Legue C, Boudjema K. Hepato Gastro 2018 ; 25 : 371-378.
- Mise au point: Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino-occlusive). Kuhnowski F, Camps S, Terris B, Sognid P. Réanimation (2007) 16, 626—631.
- Mise au point Foie toxique: mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. Mégarbane B, Deye N, Baud F. Réanimation. 2007: 16, 632–642.
- Mise au point: L'hépatite ischémique. Ischemic hepatitis. Mercier E, Perrotin D. Réanimation 12 (2003) 449–454.
- Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Hepatology 2003;37: 1202-19.



Bibliographie

- Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A et al. Hepatol Int 2016. 2017 Janvier;11(1):1-30.
- Review: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. Tostmann A, Boeree MJ, Aamoutse RE et al. J Gastroenterol Hepatol. 2008 février; 23(2):192-202.
- ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Tran T, Ahn, J, Reau, N. American Journal of Gastroenterology. 2016 février; 111(2): p 176-194.
- Cholestase. Valla DC. Hepato-Gastro et Oncologie Digestive 2013;20(8):618-627.
- Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatology 2014;60:715-35.
- Isolated elevated aspartate aminotransferase in an asymptomatic woman due to macro-aspartate aminotransferase: A case report. Zhan M, Liu X, Zhang M, Niu J. World J Clin Cases 2019 Decembre 26; 7(24): 4414-4419.



Merci de votre attention!

marion.marlinge@ap-hm.fr
marion.marlinge@univ-amu.fr