

Remed 10 octobre

Du foie gras au virus: vignettes interactives d'hépatologie

Pr. L. Spahr
Unité d'Hépatologie
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
HUG



HÉPATOLOGIE
GASTRO-ENTÉROLOGIE
GENÈVE

2 cas cliniques...

Maria M. 48 ans, vendeuse

Andre H. 49 ans, peintre

Tests hépatiques perturbés

- BMI 30
- Habitudes: pas de tabac, OH 20gr/sem; Sortis 1 cp/j
- AST 1.8N; ALT 1.6N; GGT 4N; bili N; CRP N; gly 6.3; score HOMA 7.3; chol total 4.6 mmol/l
- Sérologies virales B, C négatives
- Imagerie: US: « stéatose »

- BMI 33
- Habitudes: pas de tabac, ancien consommation abusive d'OH; Zyprexa, Crestor
- AST N; ALT 2N; GGT 3.5N; bili N; CRP 9.7; gly 8; chol total 6 mmol/l; ferritine 970ug/l (N:400); sérol virales neg.
- Imagerie: US: « stéatose »

Transaminases 1-5 x N

Viral: (A), B, C, (E)

Biliaire: US, EE, ± cholangiIRM

Alcool !

MEDICAMENTS !!!

Auto-immun? Ac anti m.lisse, LKM, IgG..

(...Hémodynamique ± Holter)

Métabolique: Fe, Cu, α_1 AT
Insulinorésistance (score de HOMA)

Fréquent

Rare (hépatique)

Rare (non hép)

Alcool, biliaire

Hémochromatose

Myopathie

Hépatites virales B, C

Hépatite auto-immune

Dysthyroïdie

NAFLD

Wilson

Mal. coeliaque

Toxique-medic

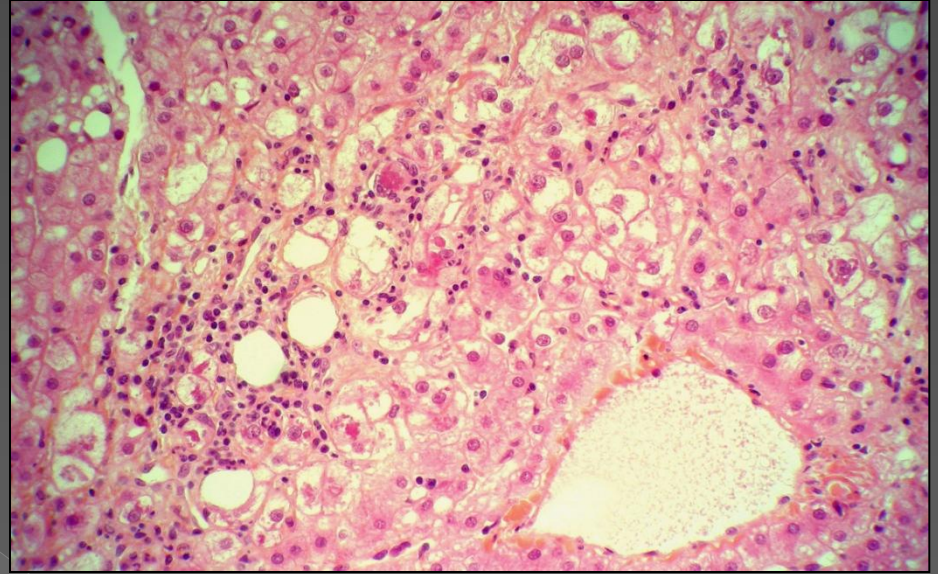
Déficit en Alpha-AT

Exercice intense

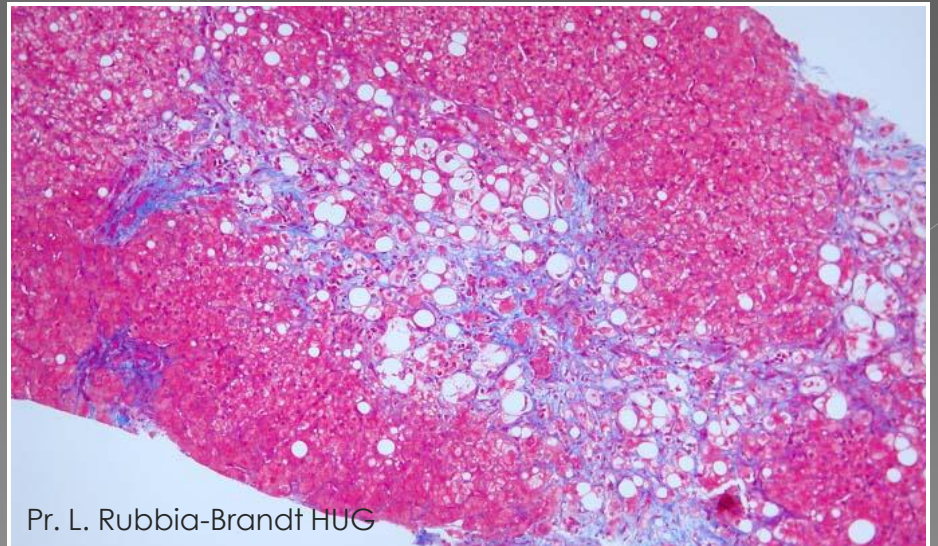
Stéatose « simple » versus stéatohépatite



Andre H.



Maria M.



Pr. L. Rubbia-Brandt HUG

Steatohepatitis : Classical Causes

Alcohol

> 2 units/day (> 3 units in men)

Insulin Resistance

Met Synd...

Drugs

NSAIDs, tamoxifen, other...

Ox. Stress

Iron overload

Parenteral nutrition

Non-functional gut

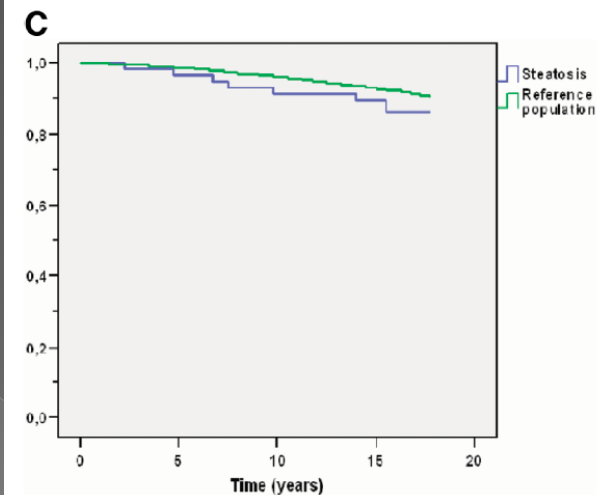
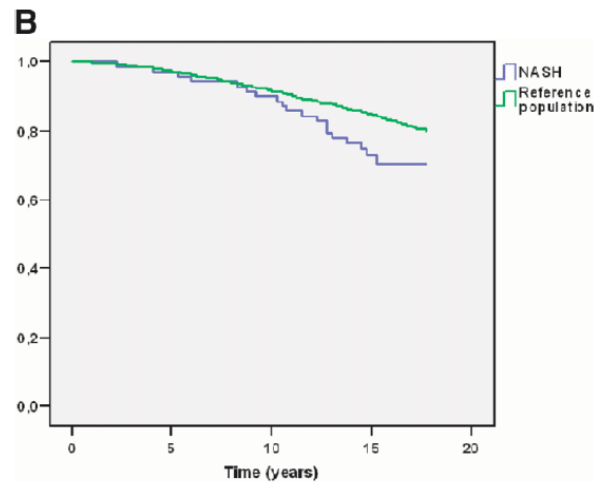
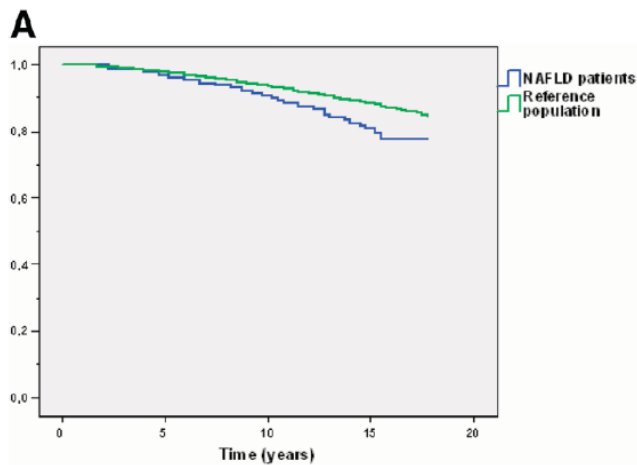
Genetic

PNPLA3...

Long-Term Follow-up of Patients With NAFLD and Elevated Liver Enzymes

Mattias Ekstedt,¹ Lennart E. Franzén,² Ulrik L. Mathiesen,³ Lars Thorelius,⁴ Marika Holmqvist,⁵
Göran Bodemar,¹ and Stergios Kechagias⁶

Hepatology 2006

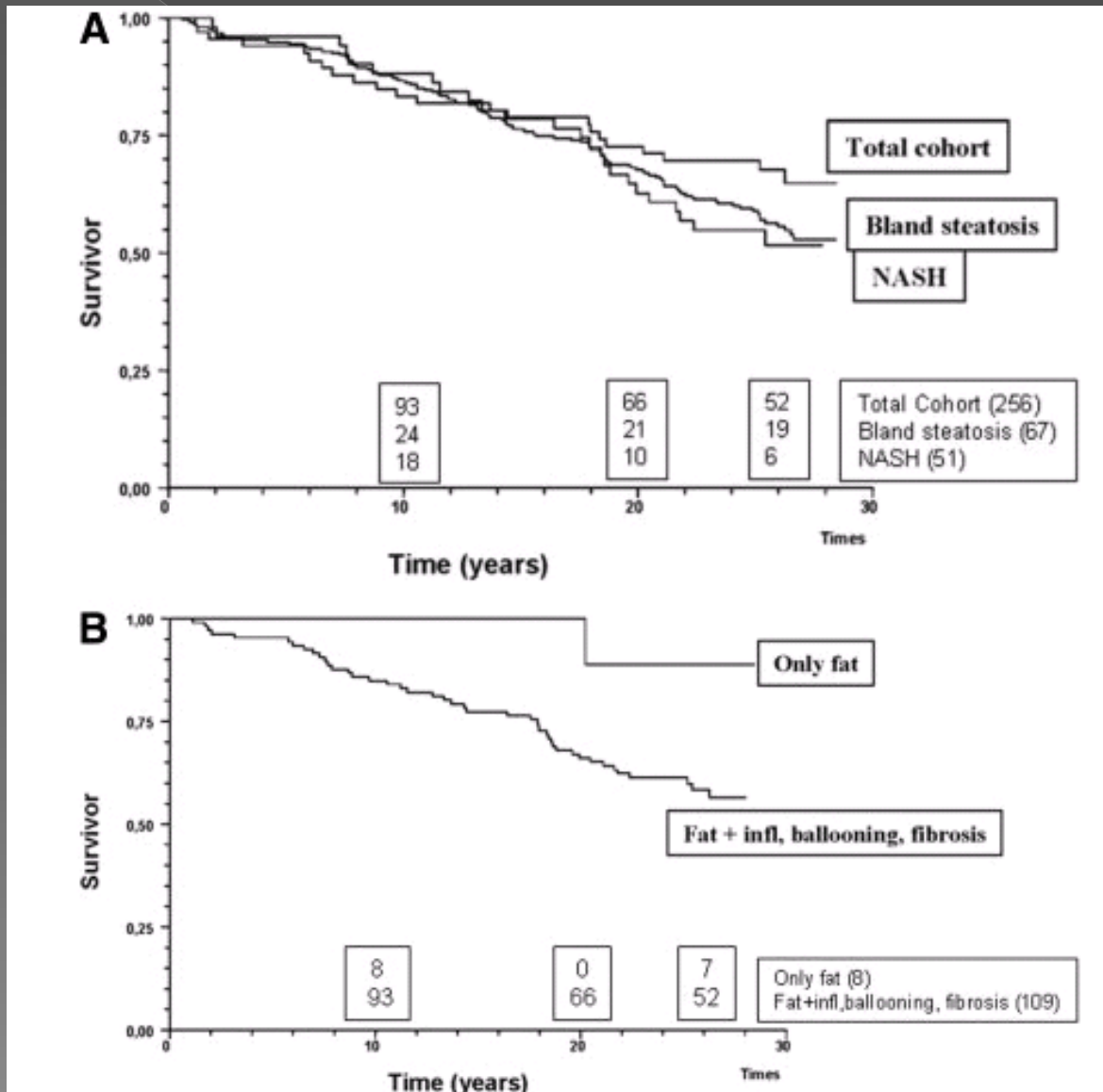


NAFLD + tests
hépatiques aN

Sous groupe de
patients avec NASH

Patients avec
stéatose « simple »

NAFLD: Evolution à long terme selon la biopsie



Soderberg et al,
Hepatology 2010

NAFLD (US or histology) is an independent risk factor

Adjusted Odds Ratio

Incident type 2 diabetes (S or SH)	3.51
Incident CVD events (S or SH)	2.05
Overall Mortality	1.57
Liver mortality (only if NASH)	5.71

Diagnostic non invasif de stéatohépatite?

Nom	commercial	composition
PIIINP	non	peptide du procollagen III
NASH test	oui	ApoA1, A2M, haptoglobine, bilirubine, GGT, AST, ALT, chol, TG, age, sexe, BMI (...)
NASH diaX	oui	fragments M30 et M65 de marqueurs apoptose, adiponectine, resistine
CK-18	non	caspases (marqueurs de nécrose/apoptose)
Model de Nice	non	formule log : ALT, synd. métabolique, CK18

...



Diagnostic non invasif de fibrose?

NAFLD fibrosis score :

- Age
- IMC
- AST / ALT
- Glycémie
- Plaquettes
- Albumine

The image shows a screenshot of the 'NAFLD fibrosis score Online calculator' website. The page title is 'NAFLD fibrosis score Online calculator'. Below the title, there is a citation: 'Angulo P, Hul JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score. A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45(4):845-854 doi:10.1002/hep.21436'. The main content area contains a form with the following fields: 'Age (years)' with a text input box, 'BMI (kg/m²)' with a text input box, 'IGF/diabetes' with a checkbox, 'AST' with a text input box, 'ALT' with a text input box, 'Platelets (x10⁹/L)' with a text input box, and 'Albumin (g/L)' with a text input box. A 'calculate score' button is located at the bottom right of the form. Below the form, there are two lines of text: 'BMI: body mass index' and 'IGF: impaired fasting glucose'. At the bottom of the page, there is a copyright notice '© 2009 nafdscore.com' on the left and 'concept: Dr Matthew Armstrong site construction and design: Dr Jeremy Jones' on the right.

Borne inférieure : VPN = 93%, borne supérieure : VPP = 85%

Angulo et al, Hepatology 2007

Acide hyaluronique sérique (> 35 ug/L → risque augmenté de fibrose)

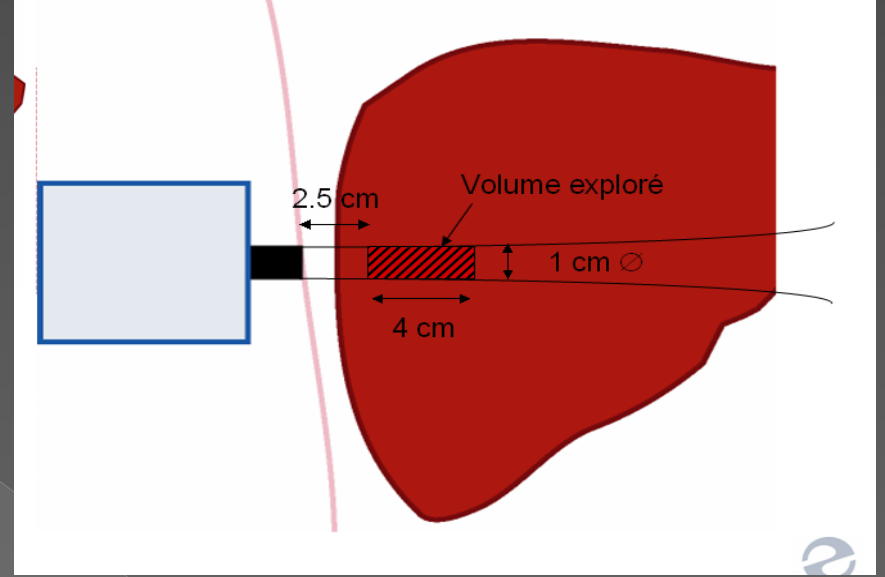
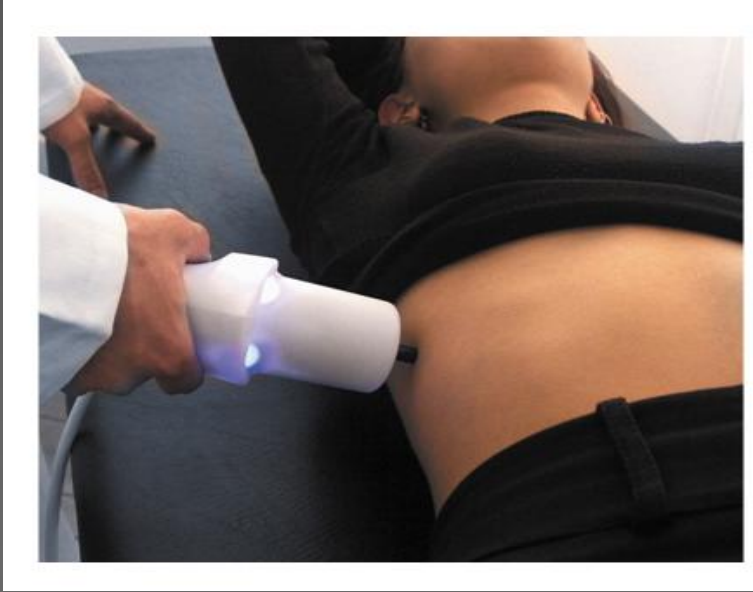
Taux de plaquettes

Taille de la rate (échographie)

Mesure de l'élastométrie hépatique par Fibroscan

Laine et al. Hepatology 2004

Elastométrie hépatique (Fibroscan)



Limites du FibroScan

- Disponibilité des appareils
- Echecs : < 10-20% (surpoids, côtes rapprochées)
- Variabilité interobservateur, intersite (80%)
- Dispersion des mesures (IQR/médiane > 30%)
- NAFLD: cut-off optimal pas bien défini pour une fibrose « significative »

Evaluation non invasive...

- Si possible associer un test sanguin au Fibroscan
- Toujours à interpréter avec la clinique !
- Capables d'identifier avec une forte probabilité (90%)
 - > Pas ou très peu de fibrose
 - > Fibrose extensive et Cirrhose
 - > Entre les deux extrêmes.....!?
- La PBH reste dans cette optique l'examen de référence
- Si discordance entre des tests non invasifs, → biopsie

Quand faire une biopsie hépatique?

- Je suspecte une fibrose (avancée, cirrhose)
 - Clinique, plaquettes, acide hyaluronique, Fibroscan...
 - ...Et mon patient est à haut risque de NASH et de fibrose...*
- Je veux discriminer une stéatose « simple » d'une stéatohépatite
- Y a-t-il une autre maladie de foie, et quelle importance a-t-elle par rapport au NAFLD?

* Age > 50, H>F, BMI > 28, diabète, hyperlipidémie, ALT > 2xN (Ratziu 2000; Dixon 2001, Angulo 1999)



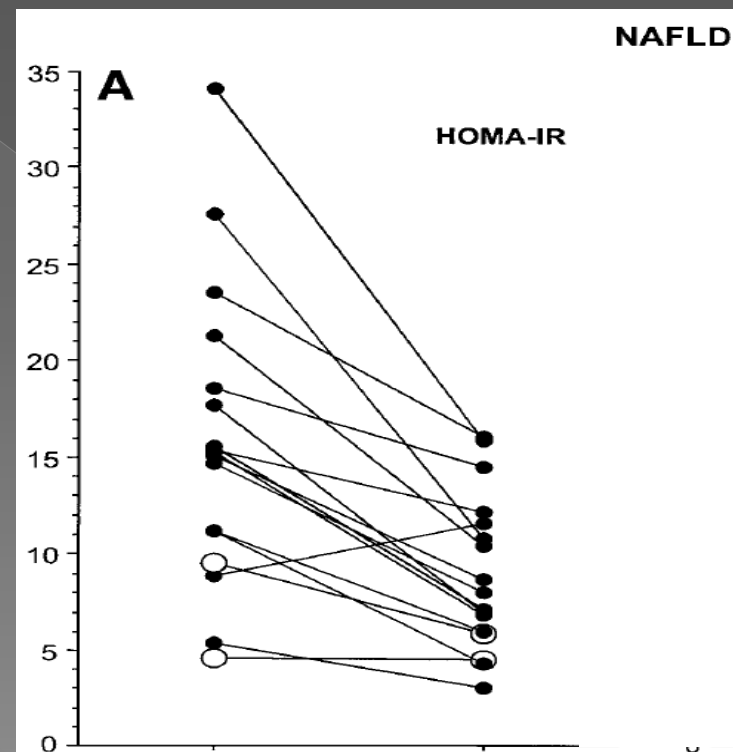
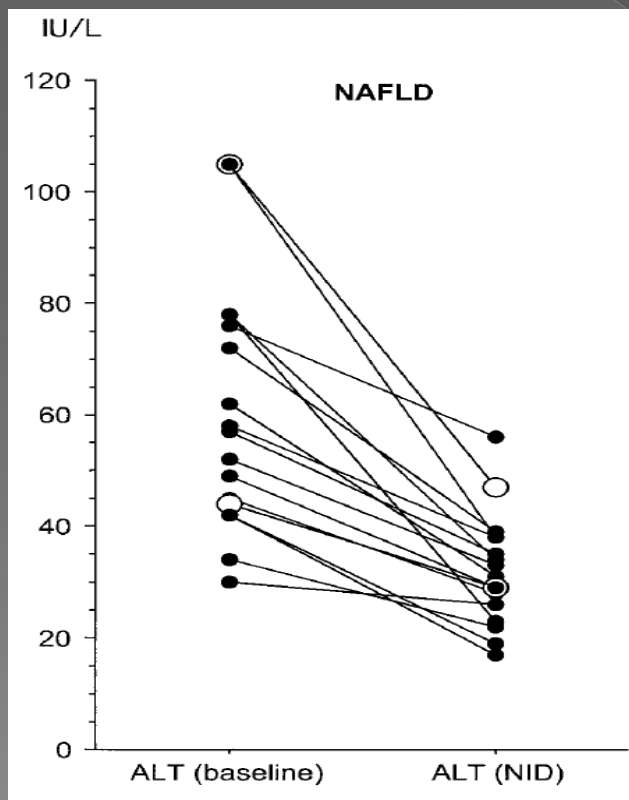
Hépatosidérose dysmétabolique

- ✓ **A associer** au syndrome d'insulinorésistance
- ✓ **Après avoir écarter** une hyperferritinémie liée à:
 - ✓ Hémochromatose génétique (Sat-Trsf > 45% → HFE)
 - ✓ Autre cause: syndrome inflammatoire, lyse cellulaire, alcool..
- ✓ **Et rechercher des arguments positifs**
 - ✓ Signes cliniques: rares Association: syndrome métab.
 - ✓ Biologie: Sat-Trsf N, ferritine (1000-2000)
 - ✓ Surcharge en Fe (IRM) : modeste.. Histologie : sidérose (inconstante) kupfferienne > hépatocytaire
- ✓ **Apprécier les conséquence** de l'hyperferritinémie
 - ✓ Stress oxydatif, promotion de la fibrose hépatique..
- ✓ **Prise en charge**
 - ✓ Encore mal définie..
 - ✓ Traitement déplétif (saignées) → ferritine à 100 ug/l

Effect of Iron Depletion in Carbohydrate-Intolerant Patients With Clinical Evidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

FRANCESCO S. FACCHINI,*†‡ NANCY W. HUA,§ and RICCARDO A. STOOHSI¶

*Department of Medicine, University of California San Francisco and San Francisco General Hospital, San Francisco, California; †Department of Medicine, Kaiser Foundation Hospitals, The Permanente Medical Group, Oakland, California; §Department of Medicine, Stanford University, Stanford, California; and ¶Zentrum für Schlafmedizin und Stoffwechselstörungen, Dortmund, Germany



Hépatosidérose dysmétabolique et phlébotomie

Table 2 Primary and secondary outcomes with group differences for change after treatment

	Treatment group (n = 33)		Control group (n = 31)		Between-group difference ^a		
	Baseline (n = 33)	Week 6 (n = 31)	Baseline (n = 31)	Week 6 (n = 29)	Diff.	95% CI	P value
Primary outcomes							
SPB, mmHg	148.5 ± 12.3	130.5 ± 11.9	144.7 ± 14.4	143.8 ± 11.9	-16.5	-20.6 to 12.3	< 0.001
HOMA index	4.8 ± 7.2	3.6 ± 2.7	4.5 ± 3.8	4.1 ± 3.6	-0.7	-2.1 to 0.6	0.28
Secondary outcomes							
Glucose, mg/dl	110.7 ± 29.4	98.5 ± 24.0	109.1 ± 34.4	107.3 ± 33.6	-13.3	-18.8 to -8.1	< 0.001
HbA1c, %	5.56 ± 0.61	5.36 ± 0.58	5.84 ± 1.24	5.72 ± 1.24	-0.19	-0.29 to -0.08	< 0.001
Insulin, µU/ml	15.4 ± 17.7	14.2 ± 8.9	16.7 ± 12.7	15.2 ± 11.6	-1.2	-5.4 to 3.0	0.580
Adiponectin, µg/ml	9.15 ± 3.40	9.83 ± 5.00	8.75 ± 4.00	9.40 ± 4.40	0.24	-0.90 to 1.39	0.68
hs-CRP, mg/dl	0.32 ± 0.44	0.33 ± 0.39	0.30 ± 0.37	0.31 ± 0.38	0.01	-0.05 to 0.07	0.80
DBP, mmHg	93.2 ± 6.8	83.7 ± 5.7	90.8 ± 6.6	90.0 ± 8.6	-8.2	-10.7 to -5.7	< 0.001
Heart rate, beats/min	72.1 ± 8.2	70.0 ± 5.8	74.2 ± 9.5	76.2 ± 8.4	-5.7	-8.1 to -3.2	< 0.001
Ferritin, ng/ml	188.3 ± 212.4	104.6 ± 132.5	173.2 ± 132.9	149.4 ± 124.9*	-74.2	101.6 to -46.8	< 0.001
Iron, ng/ml	100.6 ± 34.2	75.8 ± 28.5	100.8 ± 26.2	102.8 ± 36.9*	-27.1	-41.1 to -13.2	< 0.001
Triglycerides, mg/dl	154.0 ± 66.7	158.0 ± 64.7	204.6 ± 120.0	178. ± 70.7*	-2.9	-31.4 to 25.6	0.84
Cholesterol, mg/dl	208.4 ± 36.5	212.2 ± 38.6	211.0 ± 37.7	206.4 ± 36.4*	3.1	-6.7 to 12.8	0.54
HDL-C, mg/dl	55.9 ± 15.0	58.9 ± 17.9	54.2 ± 16.5	55.0 ± 16.1*	3.0	-0.3 to 6.3	0.07
LDL-C, mg/dl	131.2 ± 35.8	123.5 ± 35.9	130.7 ± 32.8	125.1 ± 29.1*	-4.9	-11.8 to 2.0	0.16
LDL/HDL ratio	2.48 ± 0.88	2.21 ± 0.80	2.56 ± 0.82	2.43 ± 0.82	-0.23	-0.38 to -0.08	< 0.01

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, HDL cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; HOMA, homeostasis model assessment; LDL-C, LDL cholesterol; SBP, Systolic Blood Pressure: adjusted.

^aMean values ± SD at baseline and after 6 weeks and mean difference (95% confidence interval).

Cas clinique... suite...

Maria M. 48 ans, vendeuse

...8 ans après...

Prise de poids (+ 10kg)

Cancer du sein (chx, rx, hormonothérapie)

Lab: TP 65%, transaminases 1.5 N, bili N
taux plaquettes 100 G/L

Imagerie: splénomégalie, lame d'ascite

- Alcool?
- Prise pondérale?
- Autre?

NASH: Prise en charge générale

- **Eviter les facteurs aggravants**
 - Alcool, médicaments (amiodarone, tamoxifène)
- **Mesures hygiéno-diététiques**
 - Exercice physique (-5 à 10% PC → ALT, steatose..)
- **Traitement pharmacologique**
 - Vitamine E (histologie), glitazones, acide ursodeoxycholique?...
- **Traitement chirurgical**
 - Chirurgie bariatrique
 - ... Transplantation hépatique..
- **Surveillance**
 - Fibrose extensive ou cirrhose: dépistage CHC, prévention de l'hémorragie

1 cas clinique...

Stéphane G. 56 ans

- Consommateur régulier (et excessif!) d'alcool (~80 gr/j). Majoration de sa consommation ces 3 dernières semaines (> 200 gr/j)
- Consulte pour douleurs abdominales (HCD), ictère et asthénie
- Exa clinique: hépatomégalie sensible, pas d'ascite
- Lab: Hb 110 gr/L, thrombos 80 G/L, leucocytes 6 G/L, TP 65%, CRP 17 mg/L, AST 16N, ALT 15N, GGT 10N, bili 165 umol/L (conjuguée 80)
- Imagerie (echo): « gros foie stéatosique », pas de signes d'hypertension portale

Quel sont les diagnostics à envisager?

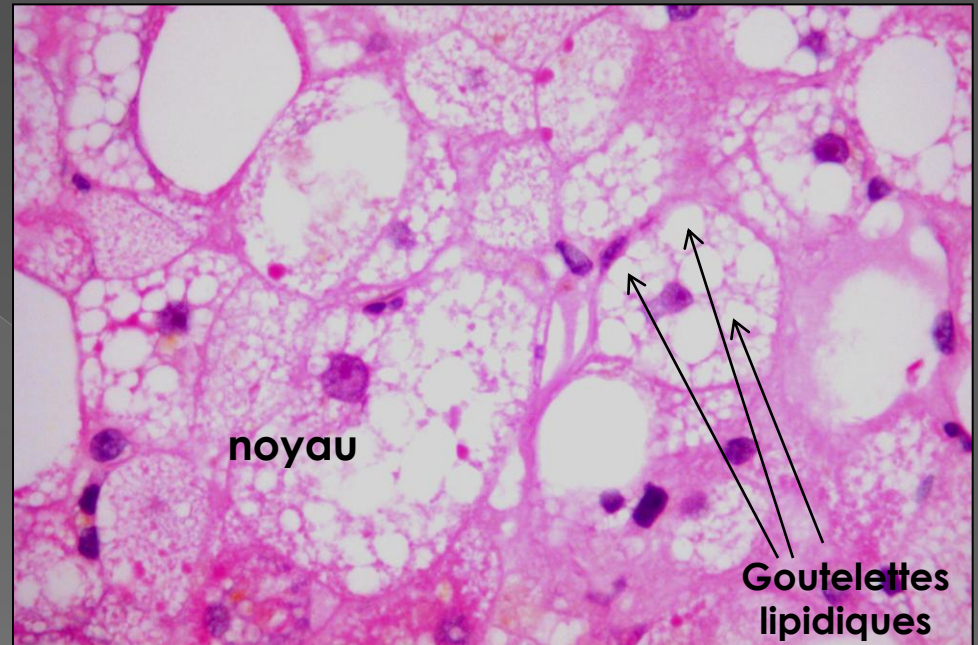
Ictère chez un buveur excessif

- Stéatohépatite alcoolique
- Infection (bactéries, virus)
- Stéatose microvésiculaire massive
- Hépatite médicamenteuse
- Evènement biliaire (migration..)
-

60 - 90%

10 - 40%

Stéatose microvésiculaire..une forme aigue de maladie alcoolique du foie



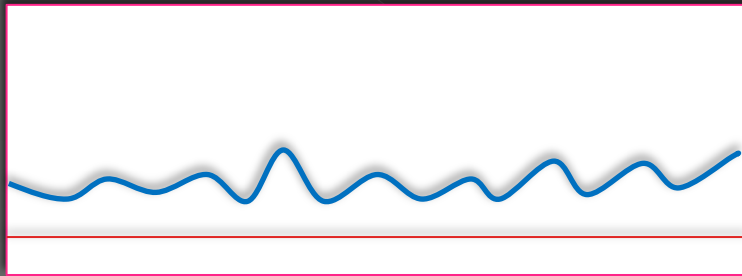
Alcool, acide valproïque, steatose aigue gravidique, syndrome de Reye, tétracyclines, ...

Stéatohépatite alcoolique vs stéatose microvésiculaire

Stéatohépatite alcoolique

Stéatose microvésiculaire massive

Mode de consommation d'alcool



Symptômes/signes cliniques

- Ictère
- Asthénie
- Possible synd. sevrage
- Prise de poids
- Signes d'une cirrhose décompensée..!

- Ictère
- Asthénie
- Possible synd. sevrage
- Perte de poids
- Douleurs abdominales (hépatalgies)

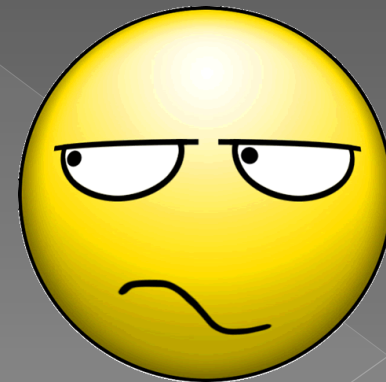
Diagnostic et pronostic

Paramètre	Stéatohépatite alcoolique	Stéatose microvésiculaire
Leucocytes	N à +++	N à +
Tests de coagulation	N à très altérés	Souvent peu altérés
Transaminases	< 6 x N	> 6 x N ad
Ph. Alcaline	+ à ++	+ à ++
Bilirubine	+ à +++	+ à +++

pronostic



Formes graves : 25%
mortalité à 3 mois



Habituellement bon à
l'arrêt de l'alcool, mais...

Cas clinique...évolution..

Stéphane G. 56 ans

Abstinence d'alcool, alimentation, suppléments vitaminiques, ...

	admission	Jour 8 de hospit
TP	65%	100%
AST	16N	1.8N
ALT	15N	N
GGT	10N	3N
Bilirubine	165 umol/l	39 umol/l

RAD

...Perdu de vue pendant 3 ans, puis revient en consultation:
Reprise de consommation OH (60-70 gr/j), mauvais état
nutritionnel, gonarthrose douloureuse (paracetamol 2 à 3 gr/j),
«gastroentérite » x 3 jours (nausées et vomiss)

→ Bilan sanguin

Biologie

Stéphane G. 56 ans

TP	80%
CRP	6 mg/l
Leucos	6.5 G/l
AST	5N
ALT	6N
Bilirubine	25 umol/l

Quel est votre diagnostic?

Paracetamol, liver damage, and alcohol

Clinical factors influencing hepatotoxicity

Excessive paracetamol intake

cytochrome P450 overactivity

Depletion of glutathion stores

ACUTE OH INGESTION

CHRONIC OH INGESTION

THERAPEUTIC DOSE OF PARACETAMOL



SINGLE SUPRATHERAPEUTIC DOSE



REPEATED SUPRATHERAPEUTIC DOSES



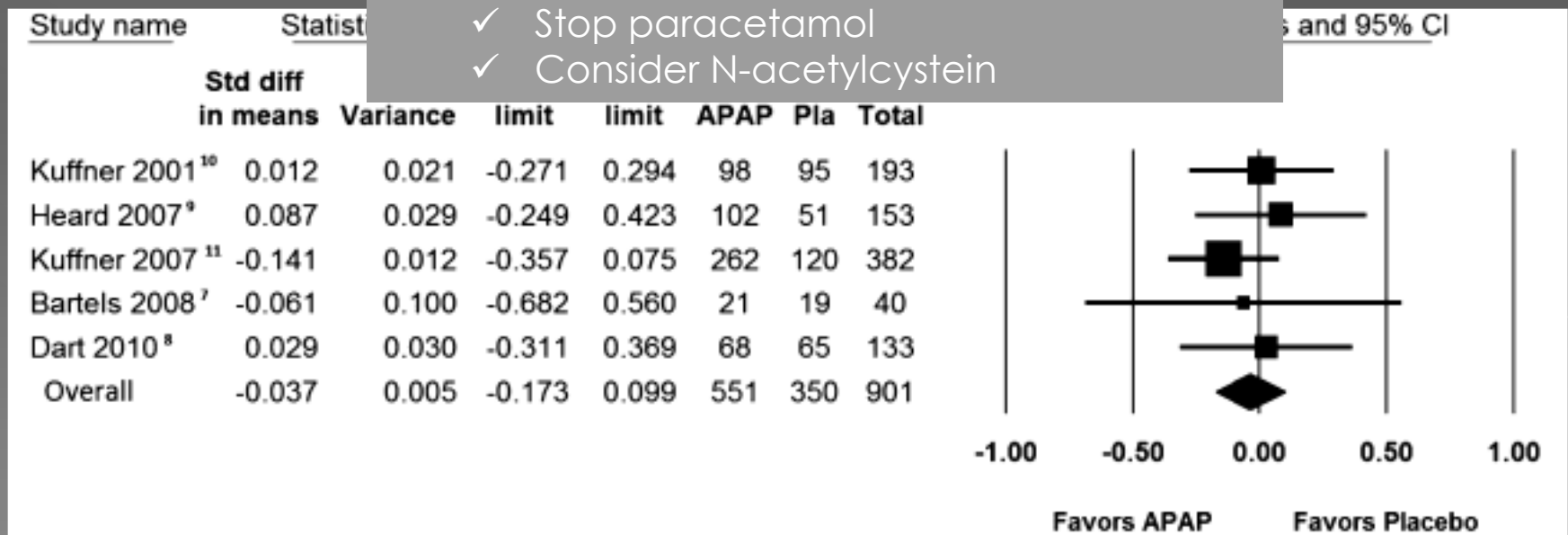
REPEATED THERAPEUTIC DOSES



Effect of Therapeutic Doses of Acetaminophen (up to 4 g/day) on Serum Alanine Aminotransferase Levels in Subjects Consuming Ethanol: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

5 RCT, heavy drinkers, 551 subjects taking paracetamol 4gr/day, and 350 subjects under placebo
 Mean change in serum ALT day 0-day 4

- ✓ Keep a daily dose < 4gr
- ✓ Increased transaminases with no other causes
- ✓ Stop paracetamol
- ✓ Consider N-acetylcystein



The dangerous combination...

HIGH RISK OF LIVER INJURY

FASTING STATE

PARAC 3-4gr/d

CHRONIC OH

MALNUTRITION

Typical situation in an orthopaedic surgery ward....

1 cas clinique...

Jorge P, 62 ans

- Consulte pour **ictère** apparu il y a 7 jours
- Selles décolorées et urines foncées x 15 jours, asthénie
- **ATCD:**
 - synd. obstructif pulmonaire modéré
 - lymphome folliculaire (2010): 4 cycles de chimio (CHOP), puis rituximab
- **Habitudes:** alcool « très occasionnel »; aérosols (bronchodilatateurs), Ciproxin x 4 jours (susp. de bronchite)
- **Examen clinique:** ictère, pas de fièvre, abdomen souple
- **Labo:** Hb 150 g/l, leucos 10 G/l, thrombos 138 g/l, TP 43%, fact V 78%, VII-X 50%, alb 25 gr/l, AST et ALT 10N, GGT 4N, bilirubine totale 580 umol/l (16N)

Diagnostic différentiel? Examens complémentaires?

Hépatite
médicamenteuse

Hépatite auto-
immune



Hépatite virale

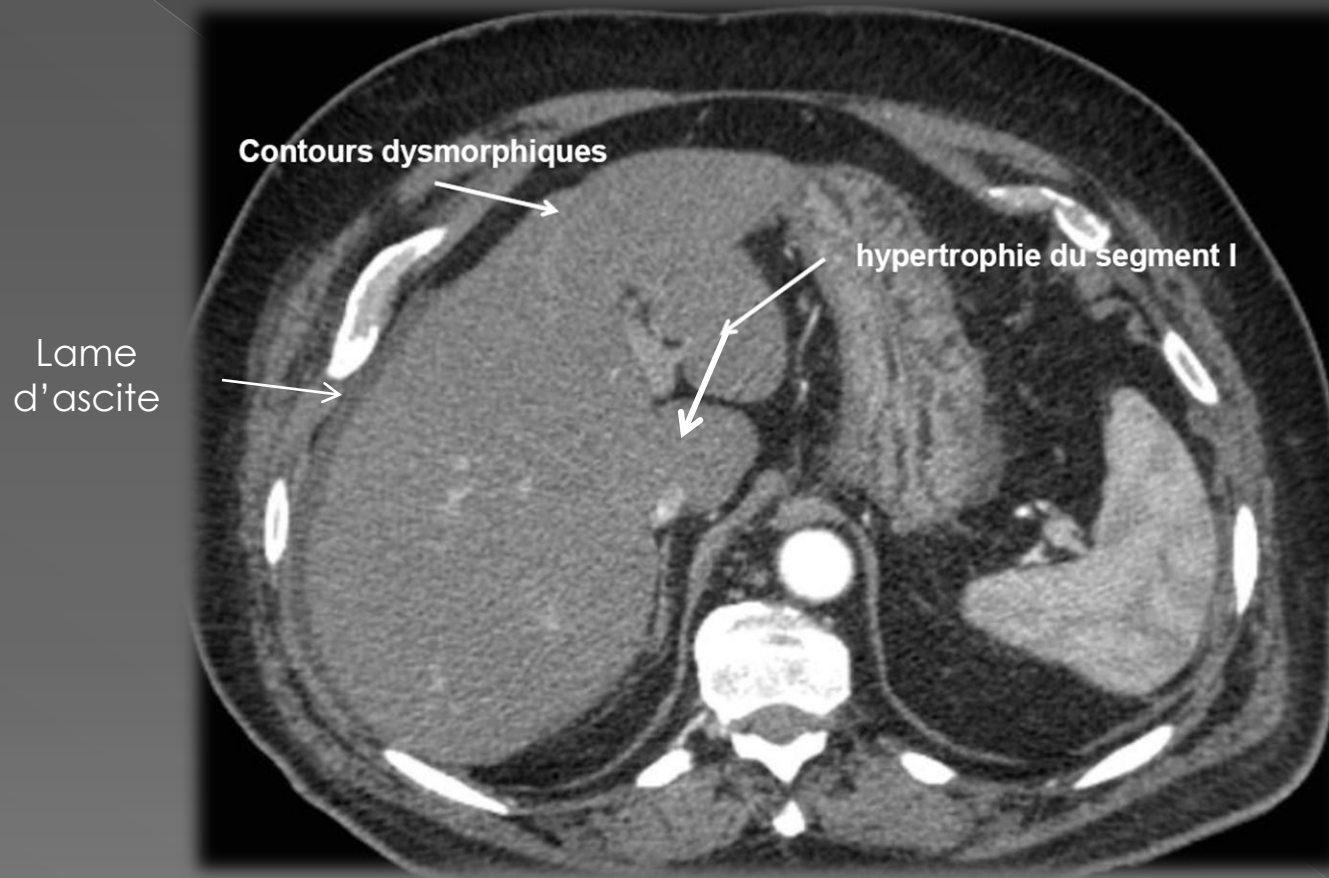
Pathologie
obstructive biliaire

Infiltration tumorale
du foie

Pathologie
vasculaire du foie

Imagerie

Jorge P, 62 ans



Examens complémentaires

- Anamnèse
 - Pas de voyage récent, pas de notion de contagé, pas de maladie dans l'entourage
- Tests sanguins
 - Pas de foyer infectieux identifié
 - Dosage d'autoAc: négatif
 - Sérologie virale: A, B, C, E, CMV, HIV
 - HBsAg+, AcAntiHBc+, AcAntiHBe douteux, AcAntiHBs neg, HBV DNA 1.7×10^8 UI/ml

Marqueurs HBV						
	Ag HBs	Ac HBs	Ag HBe	Ac HBe	Ac HBc	ADN
Hépatite aiguë	+	-	+	-	IgM	+
Hépatite guérie	-	+/-	-	+/-	+	-
Infection chronique						
- hépatite chronique	+	-	+	-	+	+
- porteur "inactif"	+	-	+	-	+	-
- séroconversion "e"	+	-	-	+	+	-
- mutant pré-C	+	-	-	+	+	+
Réactivation	+	-	+	-	(IgM)	+

Biopsie hépatique

- Cirrhose
- Hépatite d'activité nécrotico-inflammatoire modérée (ballonnements hépatocytaires, infiltrat inflammatoire portal et périportal)
- Cholestase hépatocyttaire marquée
- Immunohistochimie:
 - HBsAg: > 90% des hépatocytes
 - HBcAg: > 80% des hépatocytes

Diagnostic: réactivation d'une hépatite B
2nd au traitement de rituximab

Prise en charge et évolution

Introduction d'un antiviral
direct (LAM + TFV)



Discrète amélioration clinique
et biologique. Retour domicile



Bactériémie et choc septique



décès

Réactivation d'une hépatite B

- La réactivation virale B dans le contexte d'une immunosuppression est associée à une morbidité/mortalité significative
- Facteurs associés à ce risque:
 - HBsAg+, tt par rituximab, pathologie oncohématologique
- On peut éviter cette situation avec des mesures simples et bien tolérées
- L'administration d'immunosuppresseurs doit faire rechercher une hépatite B et discuter éventuellement de l'introduction d'un traitement prophylactique



Évaluer le risque de réactivation
Appliquer l'algorithme de prise en charge

Risque de poussée du HBV dans un contexte d'immunosuppression

Situation clinique	HBsAg ou ADN viral +	HBsAg -, anti-HBc +	Anti-HBs+, HBsAg-
Chimiothérapie oncologique	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Transplantation de moelle	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Transplantation d'organes	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Immunosuppression à base de Rituximab	Risque élevé	Risque modéré	Risque faible
Immunosuppression pour maladies auto-immunes (p. ex : agents biologiques, MTX, azathioprine)	Risque élevé	Risque faible	Risque faible
Traitement corticoïde de courte durée (<2 semaines)	Risque faible	Risque faible	Risque faible

Abbréviations :

HBsAg, antigène HBs ; anti-HBc, anticorps anti-HBc ; MTX, méthotrexate

Algorithme de prise en charge

