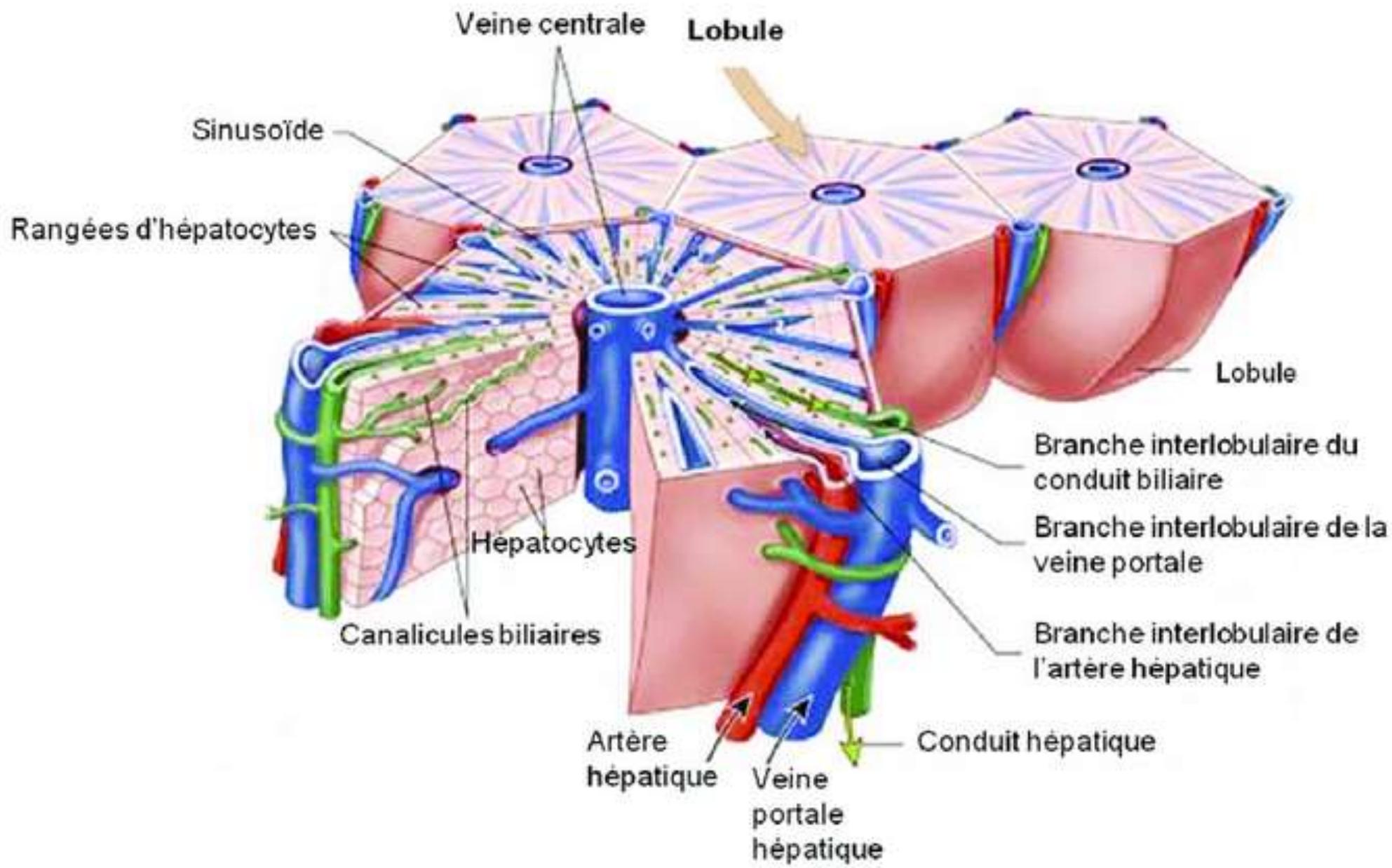
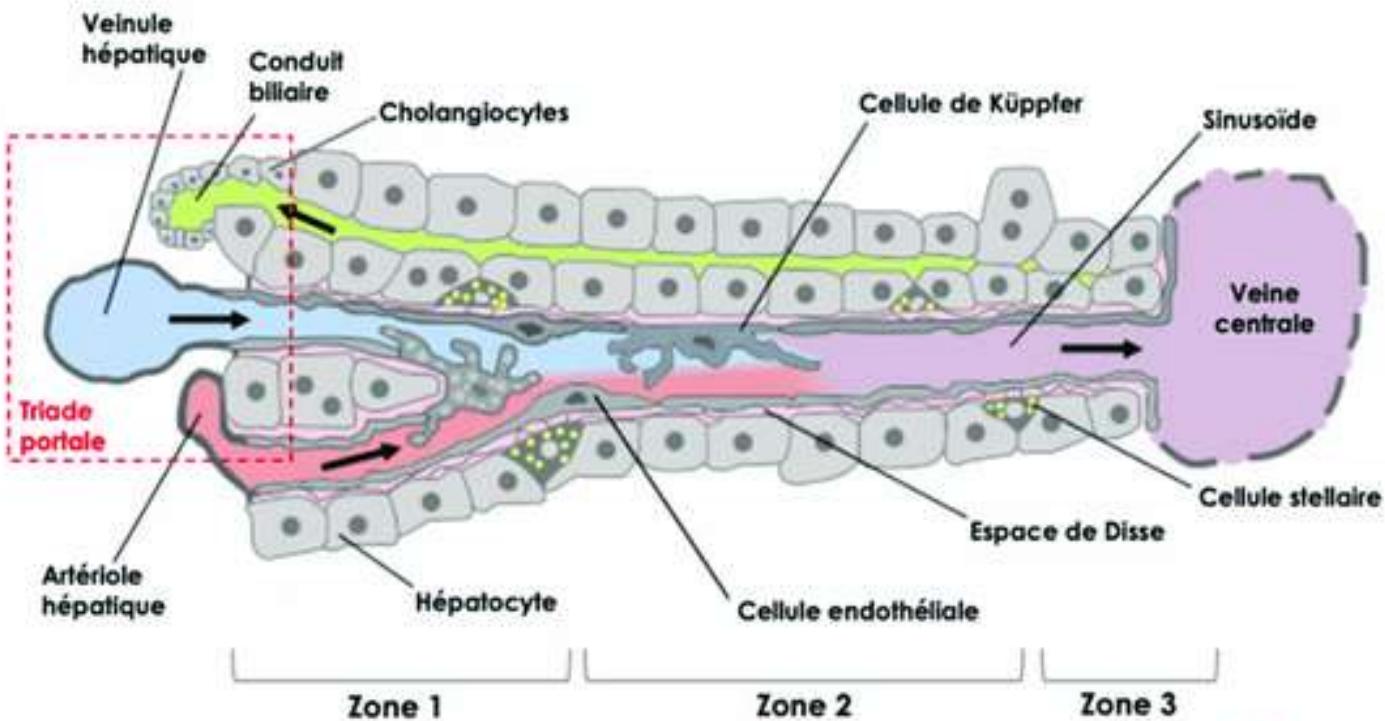




# Hépatopathies





*Circulation sanguine*

Zone 1

Zone 2

Zone 3

*Pression en oxygène*

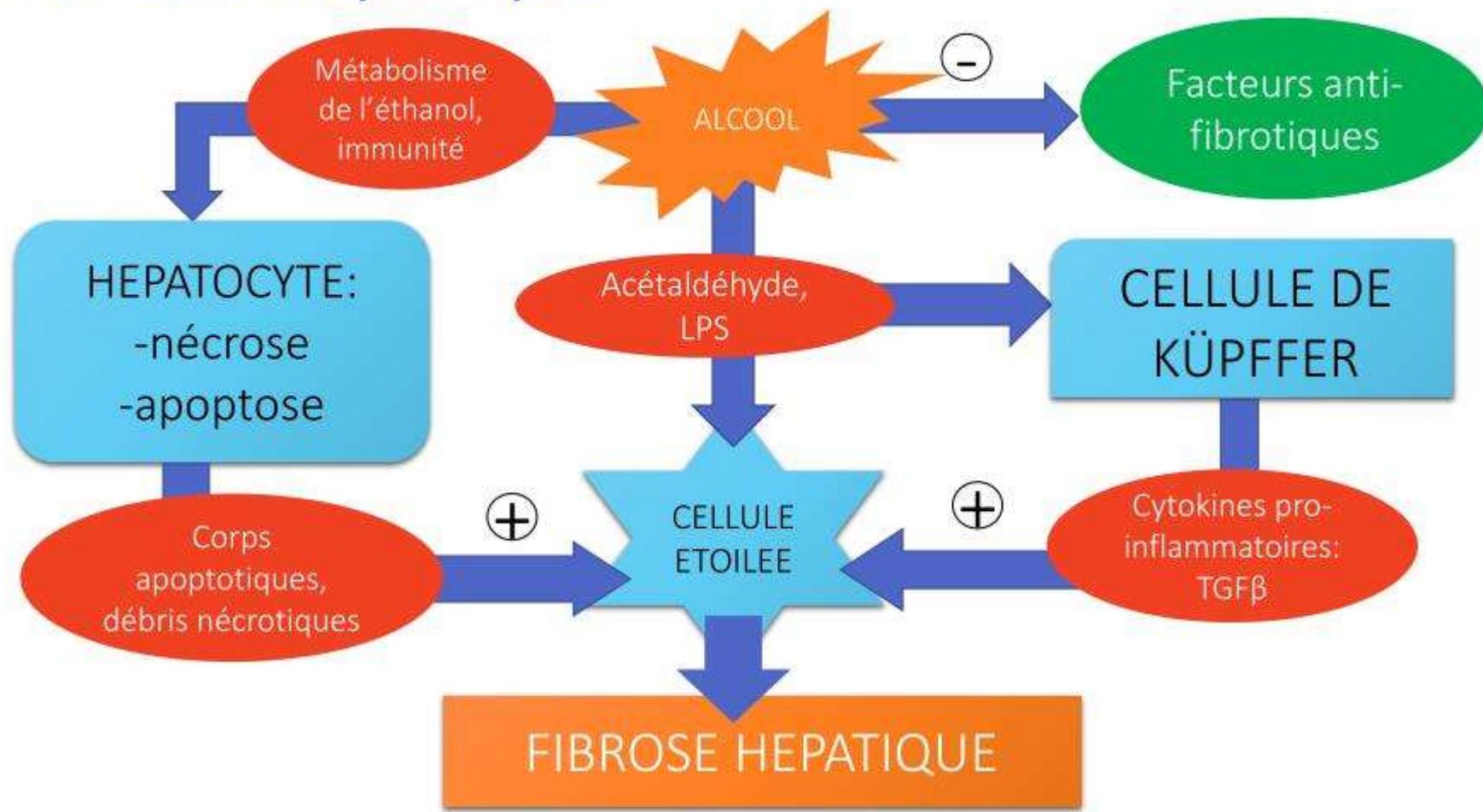
*Nutriments*

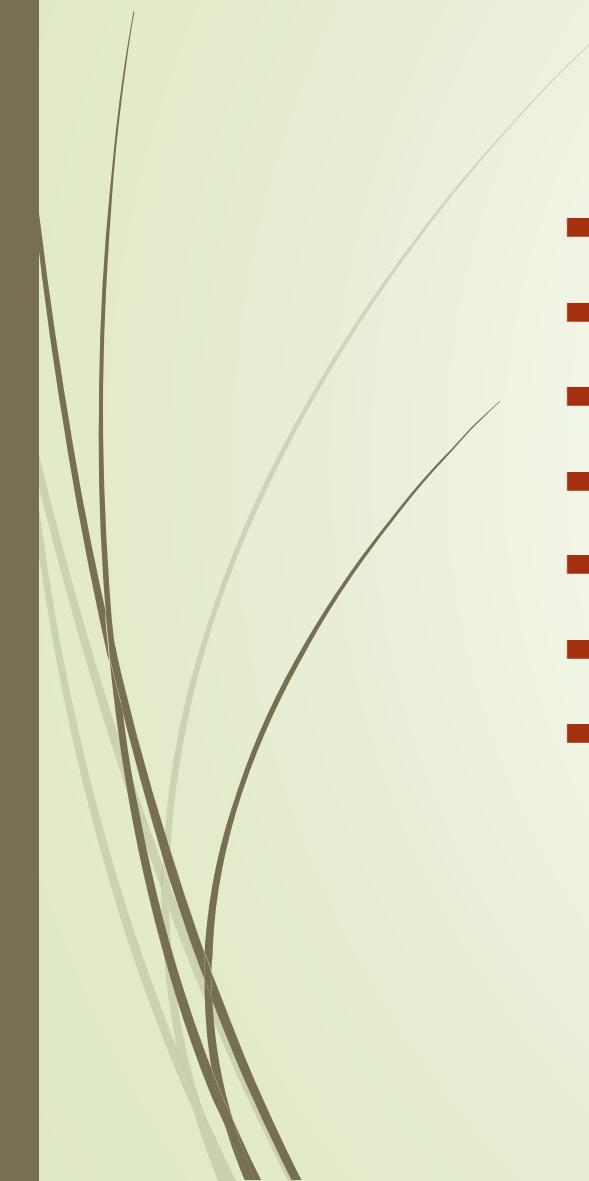
*Métabolisme des xénobiotiques*

# La fibrose hépatique

- Remodelages architecturaux du lobule hépatique suite à des agressions/ inflammation répétées
- Processus **chronique et évolutif**
- Effets **synergiques** des facteurs d'agression ( VHC + OH...)
- Destruction des cellules hépatiques et augmentation de la matrice extracellulaire ( collagènes , glycoprotéines..)
- Rôle essentiel des cellules étoilées , transformation en myofibroblastes et production accrue de collagène fibrillaire
- Fibrose perisinusoidale, distorsion architecurale ( excès de MEC) et formation de nodules de régénération (rigidification des sinusoides et dépôt de collagène dans l'espace de Disse)
- Augmentation des résistance hépatiques

# Fibrose hépatique





# Les différentes étiologies

- ▶ Alcool
- ▶ Hépatites virales
- ▶ Stéatohépatite non alcoolique: NASH
- ▶ Hémochromatose
- ▶ Hépatopathies auto-immunes
- ▶ Wilson
- ▶ Médicamenteuses (MTX)

# Méthodes d'exploration

- ▶ Echographie: opérateur dépendant, médiocre pour la fibrose débutante
- ▶ Test sanguins:
  - ▶ Fib-4 : age < 70 ans ( age + taux de plaquettes + transaminases )
  - ▶ Fibrotest (non remboursé) : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine-A1, bilirubine totale, GGT.
- ▶ Fibroscan : élastographie ultrasonore impulsionale
- ▶ Histologie: PBH
  - ▶ invasif morbidité de 0,3 à 0,6% (hématome)
  - ▶ Fiabilité dépendante de la taille de l'échantillon
  - ▶ Visée étiologique ++ / quantification de la fibrose

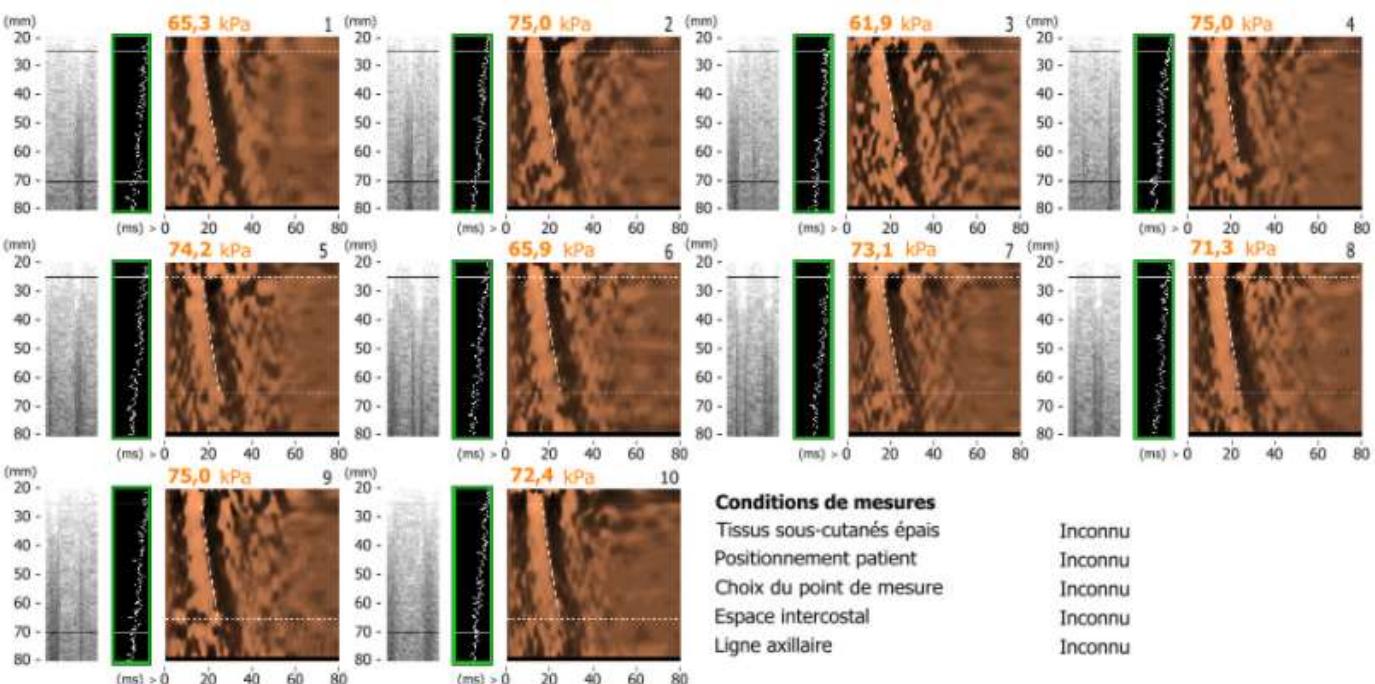




SD 17 CAP (dB/m) MOYENNE 208 E (kPa) MÉDIANE 72,8 IQR 7,5  
Examen: M  
SWF = 50Hz  
Taille: Poids: Médecin:  
Organes: Foie  
Opérateur: laib  
E-MESURES: 10  
CAP-NIVEAU: >100 %

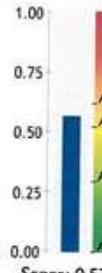
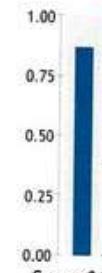
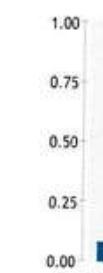
À jeun:

Inconnu



| Patient           |                        | Biomarqueurs          |                         |
|-------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Date de naissance | 1963-08-12             | Date de prélèvement   | 2018-07-10              |
| Sexe              | Femme                  | Alpha2 Macroglobuline | 1.90 g/l                |
| Age               | 54 ans                 | Haptoglobine          | 0.83 g/l                |
| Poids             | 45 kg                  | Apolipoprotéine AI    | 1.51 g/l                |
| Taille            | 1.47 m                 | Bilirubine            | 12 µmol/l               |
| IMC               | 20.8 kg/m <sup>2</sup> | Gamma GT              | 808 IU/l <sup>(1)</sup> |

| Résultats des Tests   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| <b>FibroTest</b><br>FibroTest évalue la fibrose du foie   | <b>ActiTest</b><br>ActiTest estime l'activité (l'inflammation des hépatites virales chroniques C ou B) | <b>SteatoTest</b><br>SteatoTest évalue la surcharge en graisse (stéatose ou foie gras)                  | <b>NashTest</b><br>NashTest évalue l'inflammation pour les maladies métaboliques                        | <b>AshTest</b><br>AshTest évalue l'inflammation pour les maladies alcooliques                           |
| <br>Score: 0.60 (F3) | <br>Score: 0.57 (A2) | <br>Score: 0.86 (S3) | <br>Score: 0.75 (N2) | <br>Score: 0.08 (H0) |

#### Précautions d'usage, interprétabilité

• La fiabilité des résultats dépend du respect des conditions pré-analytiques et analytiques recommandées par BioPredictive.  
 • Les tests doivent être reportés en cas d'hémolyse aigüe, d'hépatite aigüe, d'inflammation aigüe ou de cholestase extra-hépatique.  
 • L'interprétation par un spécialiste est conseillée en cas d'hémolyse chronique ou de maladie de Gilbert.  
 • L'interprétation des tests n'est pas validée pour les patients transplantés du foie.  
 • Des valeurs extrêmes isolées pour l'un des composants peuvent nécessiter des précautions dans l'interprétation des résultats.  
 • En cas de discordance entre le résultat d'une biopsie et d'un test, il est recommandé de demander l'avô d'un spécialiste. Les causes peuvent être dues à un défaut du test ou une erreur de la biopsie; i.e. une biopsie du foie à un taux de variabilité 33% pour un stade de fibrose.  
 • FibroTest est interprétable pour les hépatites chroniques B et C, les stéatoses alcooliques et non-alcooliques.  
 • ActiTest est interprétable pour les hépatites chroniques B et C.  
 • SteatoTest est interprétable pour les hépatites chroniques B et C, les stéatoses alcooliques et non-alcooliques.  
 • NashTest est interprétable pour les stéato-hépatites non alcooliques.  
 • AshTest est interprétable pour les stéato-hépatites alcooliques.

(1) Déviation inhabituelle avec la valeur médiane.

**TABLEAU III**  
**CAUSES DE MODIFICATION PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE**  
**DES MARQUEURS SÉRIQUES DE FIBROSE**

| Marqueurs sériques    | Augmentation  | Diminution |
|-----------------------|---|------------|
| PIIINP                | Polyarthrite, Sclérodermie,<br>Maladie de Paget,<br>Fibrose pulmonaire  |            |
| Acide hyaluronique    | Période post prandiale<br>Maladie inflammatoire articulaire<br>Mésothéliome Intoxication paracétamol<br>Injection Collagène |            |
| Bilirubine            | Maladie de Gilbert, Hémolyse<br>Cholestase extra hépatique<br>ou médicaments  |            |
| Haptoglobine          | Sd inflammatoire, sepsis  | hémolyse   |
| Alpha2 macroglobuline | Sd inflammatoire  |            |
| GGT                   | Cholestase extra hépatique, médicaments   |            |
| ALAT /ASAT            | Hépatite aiguë  |            |

# Stéatopathie Métabolique

## ► Epidemiologie :

- ▶ 25% de la population mondiale
- ▶ En France 16,7% de la population : 24,6% des hommes et 10,1% des femmes
- ▶ 36,2% des hommes après 68 ans
- ▶ 80% des obèses et 63% des diabétiques

## ► Risques:

- ▶ Cardiovasculaires
- ▶ Hépatiques (cirrhose)
- ▶ Carcinologiques: 2eme cause de transplantation pour CHC aux USA

# Facteurs de risque

- ▶ Sédentarité
  - ▶ Obésité (abdominale++)
  - ▶ Diabète type 2
  - ▶ Syndrome métabolique
- 
- ❖ Dépistage par BH et échographie:
    - ▶ Patients obèses/surpoids
    - ▶ Diabète type 2
    - ▶ Syndrome métabolique

# Le syndrome métabolique

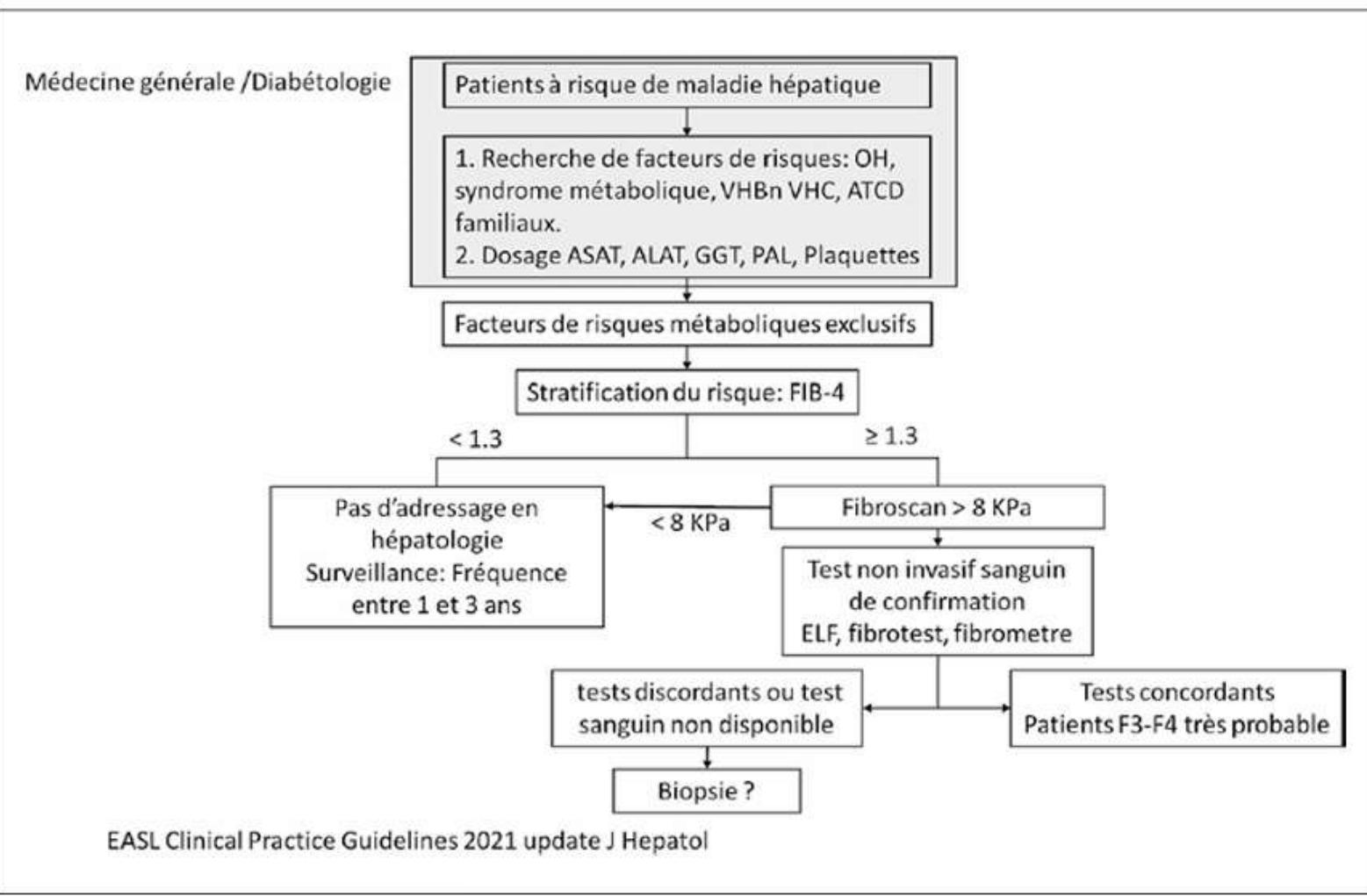
- Tour de taille > 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes
- ET au moins 2 FDR:
  - TG >,5g/L
  - HDL < 0,4 pour l'homme ou < 0,5 pour la femme
  - PAS > 130 mmhg ou PAD > 85 mmHg
  - Glycémie à jeun > 1g/L

# Diagnostic

- ▶ Echographie: parenchyme hyperechogène / cortex rénal; mesure qualitative, faux négatifs sur la stéatose faible
- ▶ Biologie: cytolysé plutôt  $< 5N$  prédominant sur ALAT
- ▶ Mesure par CAP au cours d'un fibroscan
- ▶ IRM: mesure quantitative et reproductible, bien corrélée à l'histologie
- ▶ Histologie: macrovacuoles lipidiques intra-cytoplasmiques, ballonisation des hépatocytes, score d'activité NAS pour la stéatohépatite

# Dépister la fibrose

Figure 1 : Algorithme de dépistage de la fibrose hépatique chez le patient ayant une NAFLD selon les recommandations de l'EASL 2021





# La cirrhose

- ▶ Evolution irréversible de la fibrose (F3-F4)
  - ▶ Conséquences: HTP et IHC
- ▶ Longtemps asymptomatique:
  - ▶ Diagnostic et suivi précoce améliore le pronostic
- ▶ Complications = cirrhose décompensée: tournant pronostique:
  - ▶ Ascite
  - ▶ Ictère
  - ▶ Encéphalopathie
  - ▶ Hémorragie digestive
  - ▶ CHC / cholangiocarcinome

# Cirrhose: Rôle du généraliste

- ▶ Dépistage de la fibrose chez les patients à risque:
  - ▶ Ethylisme chronique > 20g/j chez femme et 30g chez l'homme
    - ▶ Questionnaire AUDIT-C ++
  - ▶ Steatopathie métabolique
  - ▶ Hémochromatose
  - ▶ Hepatites virales chroniques
  - ▶ Maladies auto-immunes
- ▶ Moyens courants:
  - ▶ Clinique: signes d'HTP et IHC
  - ▶ Taux de plaquettes et TP++ et bilirubine
  - ▶ Signes en imagerie

## Questionnaire AUDIT - C.

Trois premières questions du Alcohol Use Disorder Identification Test pour le dépistage d'un usage d'alcool à risque. Score > 3 chez la femme ou score > 4 chez l'homme : mésusage probable de l'alcool.

### 1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| Jamais                      | [ 0 ]     |
| 1 fois par mois ou moins    | [ 1 ]     |
| 2 à 4 fois par mois         | [ 2 ]     |
| 2 à 3 fois par semaine      | [ 3 ]     |
| Au moins 4 fois par semaine | [ 4 ] [ ] |

### 3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Jamais                    | [ 0 ]     |
| Moins de 1 fois par mois  | [ 1 ]     |
| 1 fois par mois           | [ 2 ]     |
| 1 fois par semaine        | [ 3 ]     |
| Tous les jours ou presque | [ 4 ] [ ] |

### 2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

|            |                     |
|------------|---------------------|
| 1 ou 2     | [ 0 ]               |
| 3 ou 4     | [ 1 ]               |
| 5 ou 6     | [ 2 ]               |
| 7 à 9      | [ 3 ]               |
| 10 ou plus | [ 4 ] [ ] TOTAL [ ] |

# Cirrhose: Rôle du généraliste

- ▶ Suivi régulier:
  - ▶ cs hépato tous les 6 mois: dépistage CHC et complications
- ▶ Prévention:
  - ▶ **Vaccination VHB +++**
  - ▶ Sevrage OH
  - ▶ RHD et ttt des fdr métaboliques
  - ▶ Surveillance des traitements: Attention aux BZD / somnifères
  - ▶ Dépister la dénutrition et l'ostéopénie/porose



# Cirrhose: Rôle du généraliste

- ▶ Adresser les patients décompensés:
  - ▶ Ascite récente: augmentation volume abdo ou prise de poids rapide et/ ou OMI associés
  - ▶ Ictère récent,
  - ▶ Hémorragie digestive,
  - ▶ Confusion / ralentissement / inversion du rythme nycthéméral (test des animaux)

# Hyperferritinémie

## Etiologies:

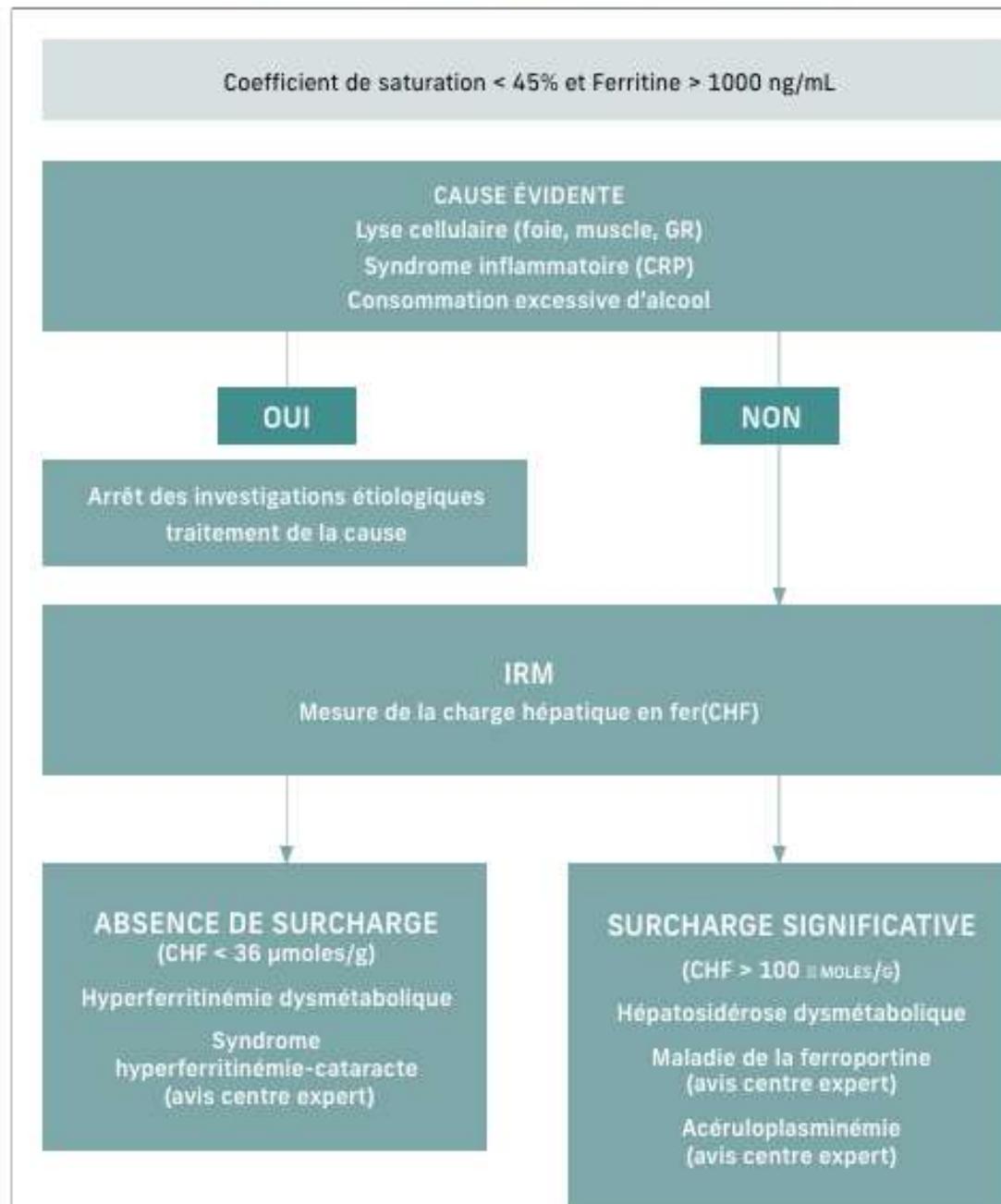
- ▶ Cytolyse sans surcharge en fer: parfois ferritine >>>(dosage CPK..)
- ▶ **Inflammation** sans surcharge en fer
  - ▶ Insuffisance rénale chronique (dialysés ++)
  - ▶ Hémopathies malignes
  - ▶ Cancers solides
  - ▶ Maladie de système (Mie de Still, Sd d'activation macrophagique)
  - ▶ Mie de Gaucher
  - ▶ Hyperthyroïdie
- ▶ **Hyperferritinémie dysmétabolique** sans surcharge et hépatosidérose dysmétabolique: la plus fréquente en hépato: 15% des patients avec Sd métabolique; peut précéder le diabète
- ▶ **Alcool** (augm de la synthèse de ferritine )
- ▶ Sd hyperferritinémie/cataracte autosomique dominant (ferritine>100)
- ▶ Maladie de la ferroportine: autosomique dominant (score ferroportine) (ferritine >1000, css normal, surcharge hépatique splénique et osseuse)
- ▶ Aceruloplasminémie: retinite pigmentaire, diabète , signe neuro (ataxie, démence, sd pyramidal)
- ▶ **Hémochromatose**

Tableau 2 : Principales étiologies des hyperferritinémies selon le coefficient de saturation de la transferrine.  
Les étiologies avec possible surcharge intra hépatique sont en jaune

| Coefficient de saturation < 45%   |  | Coefficient de saturation > 45%                    |  |
|---|--|--|--|
| Cytolyse<br>(fréquent)  | Hépatique  | Hémochromatose<br>(peu fréquent)                   | HFE  |
|   | Musculaire   |  | Non HFE<br>Digénique<br>D'étiologie inconnue   |
| Inflammation<br>(fréquent)  | Infections   |  | Hémoglobinopathie<br>(drépanocytose, thalassémie...)   |
|   | Maladie de système<br>(PR, LEAD, Still, Vasculite,<br>SAM) | Origine hématoïlogique<br>(peu fréquent)           | Anémie hémolytique   |
|   | Hémopathie maligne /<br>tumeur solide                      |  | Syndrome myélodysplasique  |
|   | Insuffisance rénale chronique                              | Origine hépatique<br>(hors cytolyse)<br>(fréquent) | VHB, VHC, VHD<br>Hépatosidérose dysmétabolique<br>Maladie alcoolique du foie avec<br>surcharge |
|   | Hyperthyroïdie   |  | Insuffisance hépatique   |
|   | Maladie de Gaucher   |  | Porphyrie cutanée tardive  |
| Hyperferritinémie dysmétabolique et hépatosidérose<br>dysmétabolique (fréquent) |  | Cytolyse aiguë (fréquent)                          |  |
| Alcool (fréquent)   |  |  |  |
| Hyperferritinémie-cataracte (très rare)   |  |  |  |
| Maladie de la ferroportine (très rare)  |  |  |  |
| Acéruloplasminémie (très rare)  |  |  |  |

\* LEAD : lupus érythémateux aigu disséminé, PR : polyarthrite rhumatoïde, SAM : Syndrome d'activation Macrophagique

Figure 1 : Conduite à tenir devant un coefficient de saturation de la transferrine < 45 % et une hyperferritinémie



# Hyperferritinémie

- ▶ En cas d'hyperferritinémie: faire le CSS +++
- ▶ Cause dysmétabolique++
- ▶ Si CSS > 45% \*2 : recherche génétique HFE
- ▶ IRM +++: pour recherche de surcharge en fer,
  - ▶ Si Ferritine > 1000 et css < 45%
  - ▶ Si ferritine augmentée et CSS > 45% en l'absence d'hémochromatose
- ▶ Si hémochromatose génétique confirmée: TTT = saignées

# Hépatite aigue

- ▶ Souvent définie par une élévation des Transaminases et avec notion d'épisode aigu
- ▶ **Sévérité : TP < 50%++++**
- ▶ Fulminante si apparition de troubles neuro (EH)
- ▶ Risque de défaillance multiviscérale
- ▶ Etiologies:
  - ▶ Médicamenteuse: paracetamol ( 50% des hépatites sévères/ 50 TH par an dont 50% accidentelles)
  - ▶ Virales: VHA, VHB, VHE, EBV, VIH
  - ▶ Foie cardiaque/ischemie
  - ▶ HAI
  - ▶ Wilson

# Cas clinique cirrhose

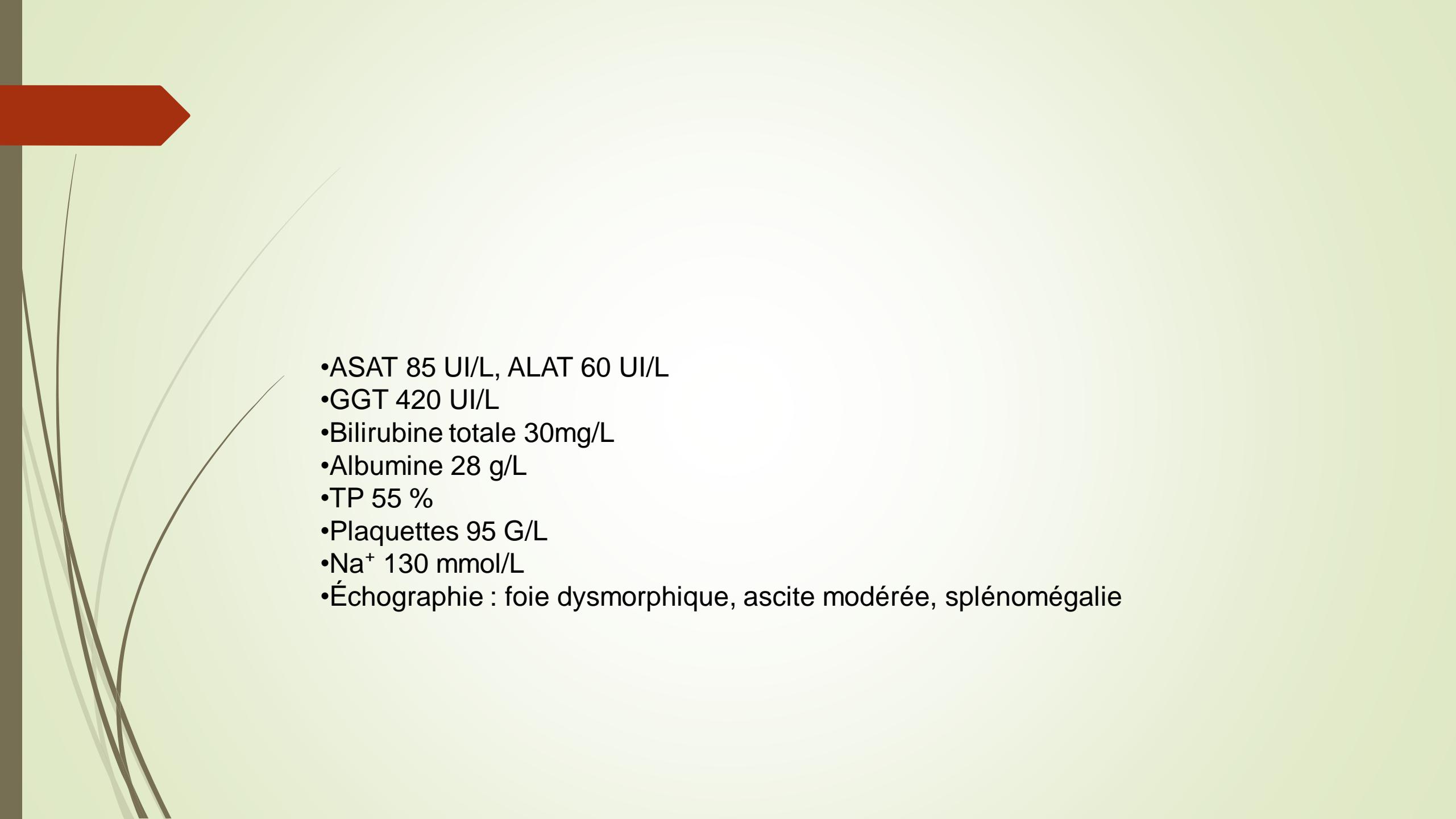
- ▶ Homme 58 ans
- ▶ HTA; Dyslipidémie; IMC 29
- ▶ Conso OH à 3-4 unités par jour, tabac sevré
- ▶ Arrêt de travail récent pour fatigue
  
- ▶ Consulte pour asthénie progressive, prise de poids, perte d'appétit et OMI



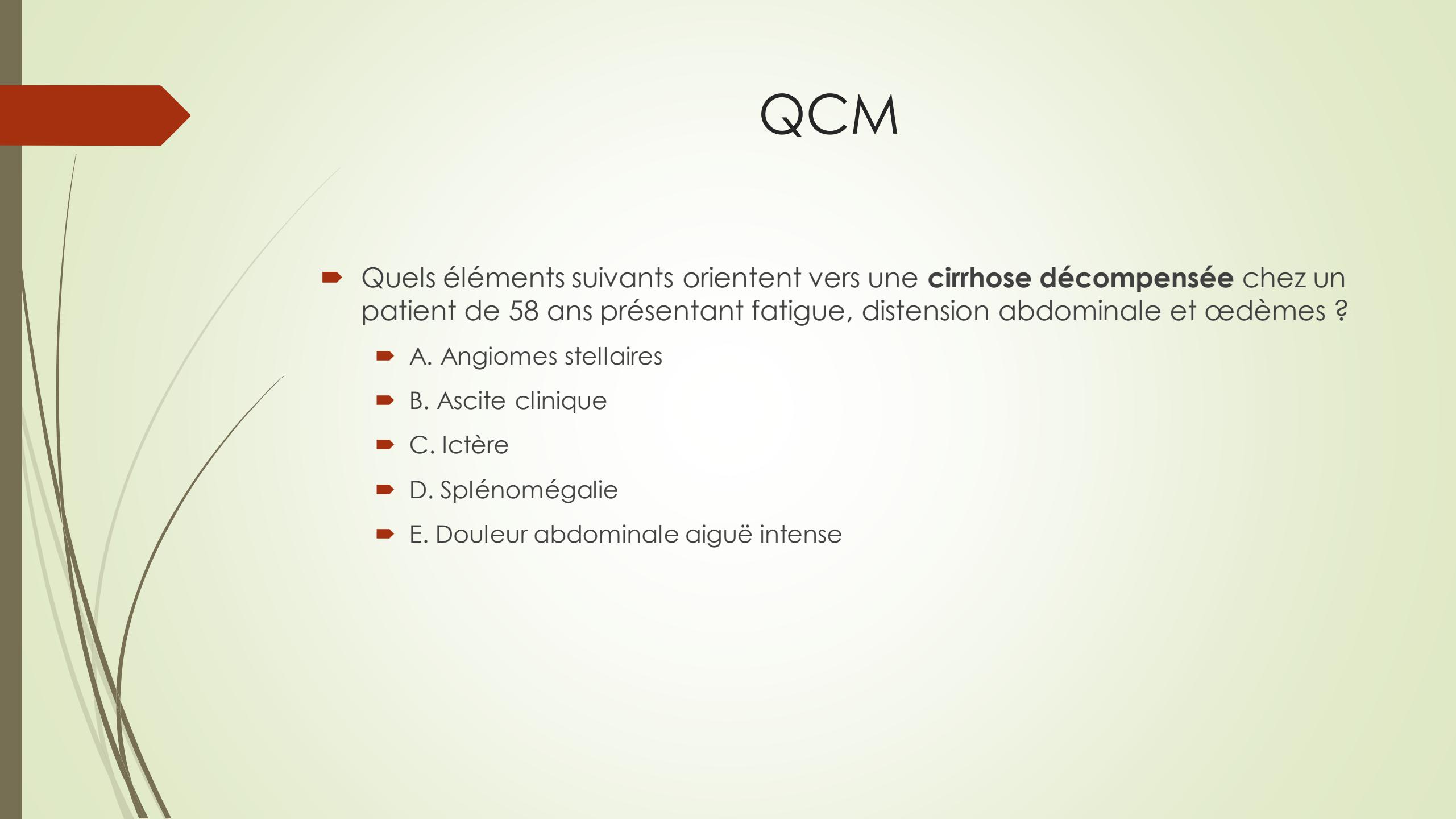
- TA 118/72, FC 92, SpO<sub>2</sub> 98 %, T° 37,2

- Examen:

- Ictère discret
- Angiomes stellaires thoraciques
- Érythrose palmaire
- Abdomen distendu, matité déclive Pas de douleur notable
- Œdèmes bilatéraux prenant le godet
- Tremblement fin des mains
- Troubles du sommeil

- 
- ASAT 85 UI/L, ALAT 60 UI/L
  - GGT 420 UI/L
  - Bilirubine totale 30mg/L
  - Albumine 28 g/L
  - TP 55 %
  - Plaquettes 95 G/L
  - $\text{Na}^+$  130 mmol/L
  - Échographie : foie dysmorphique, ascite modérée, splénomégalie





# QCM

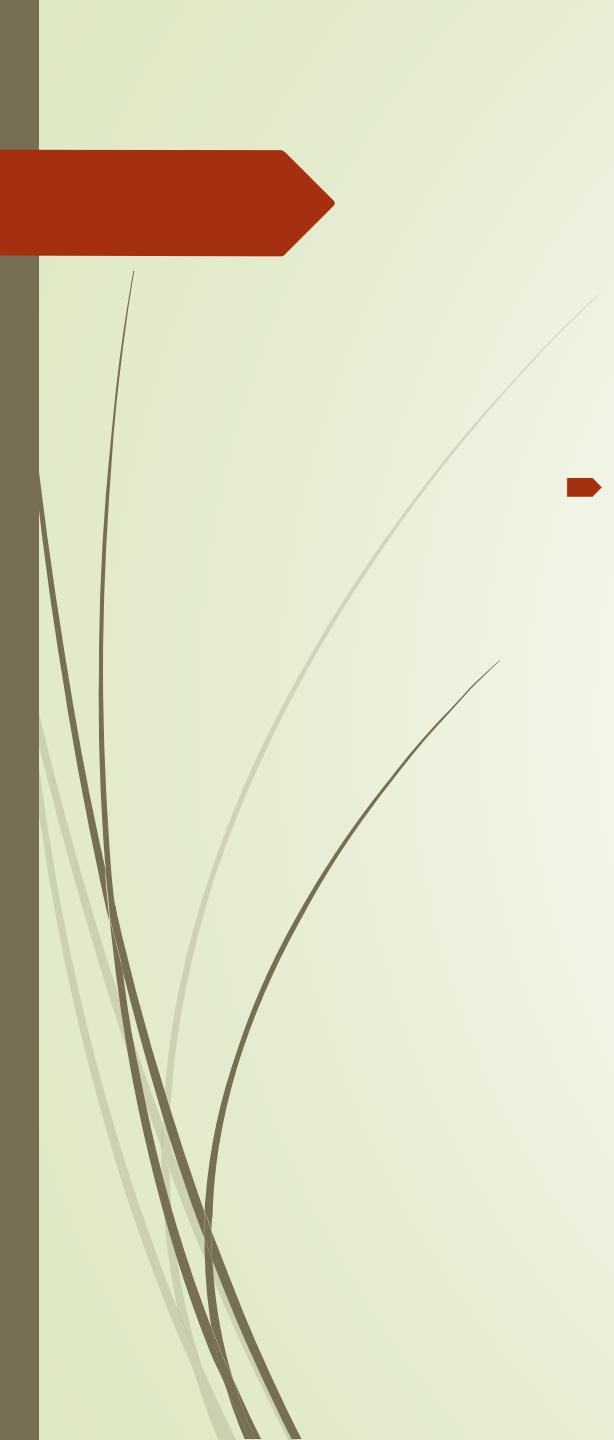
- Quels éléments suivants orientent vers une **cirrhose décompensée** chez un patient de 58 ans présentant fatigue, distension abdominale et œdèmes ?
- A. Angiomes stellaires
  - B. Ascite clinique
  - C. Ictère
  - D. Splénomégalie
  - E. Douleur abdominale aiguë intense



# QCM

- Quels éléments suivants orientent vers une **cirrhose décompensée** chez un patient de 58 ans présentant fatigue, distension abdominale et œdèmes ?
- ▶ A. Angiomes stellaires
  - ▶ **B. Ascite clinique**
  - ▶ **C. Ictère**
  - ▶ D. Splénomégalie
  - ▶ E. Douleur abdominale aiguë intense

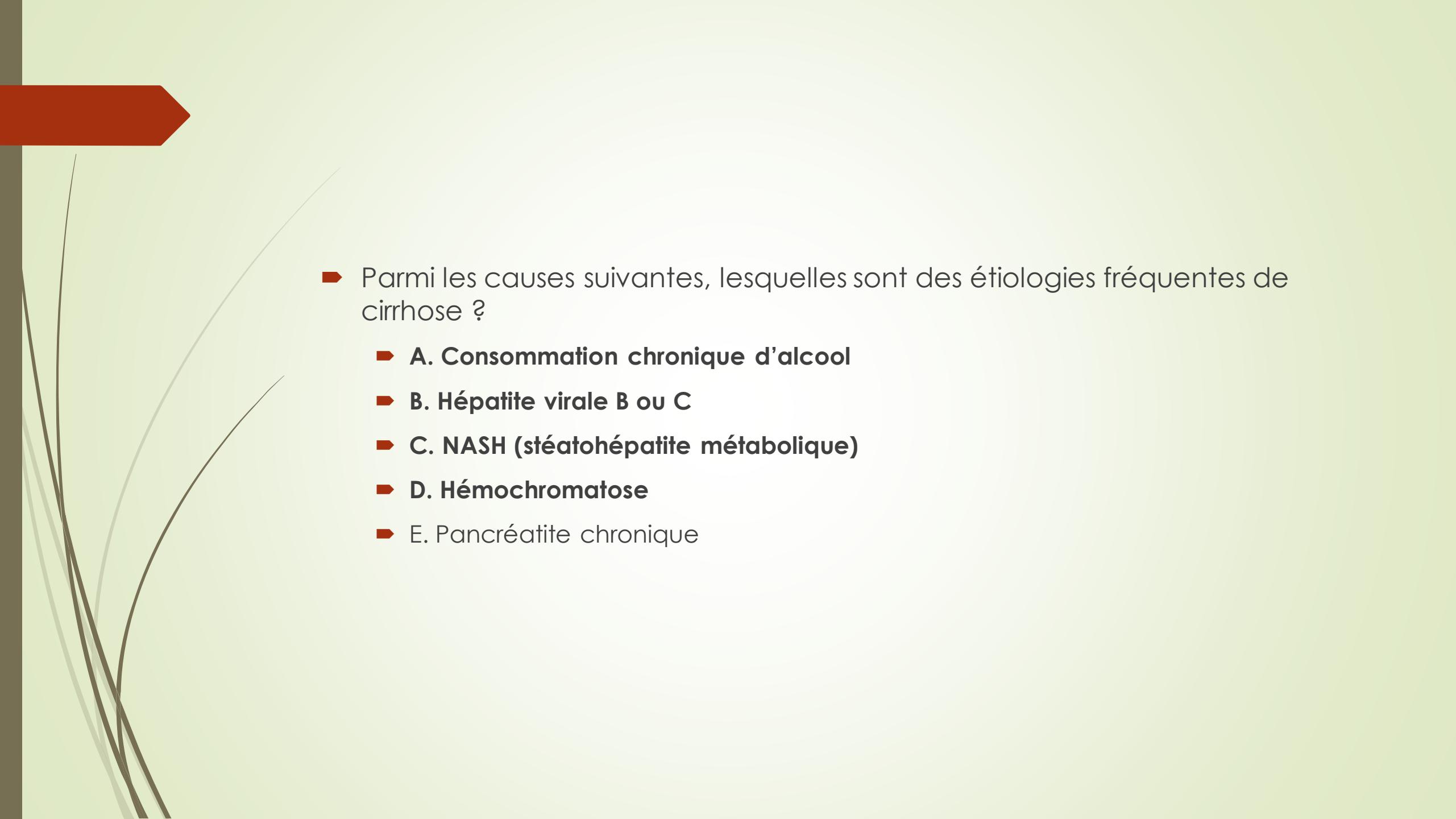
- 
- Quels examens sont adaptés pour évaluer la fonction hépatique et la sévérité d'une cirrhose ?
- A. TP/INR
  - B. Albumine
  - C. Bilirubine
  - D. Lipase
  - E. NFS

- 
- ▶ Quels examens sont adaptés pour évaluer la fonction hépatique et la sévérité d'une cirrhose ?
    - ▶ A. TP/INR
    - ▶ B. Albumine
    - ▶ C. Bilirubine
    - ▶ D. Lipase
    - ▶ E. NFS

- 
- Quelles complications doivent être recherchées en priorité chez un patient présentant une ascite ?
    - ▶ A. Encéphalopathie hépatique
    - ▶ B. Syndrome hépatorénal
    - ▶ C. Péritonite bactérienne spontanée
    - ▶ D. Thrombose veineuse profonde
    - ▶ E. Hémorragie digestive haute

- 
- ▶ Quelles complications doivent être recherchées en priorité chez un patient présentant une ascite ?
    - ▶ A. Encéphalopathie hépatique
    - ▶ B. Syndrome hépatorénal
    - ▶ C. Infection spontanée de liquide d'ascite
    - ▶ D. Thrombose veineuse profonde
    - ▶ E. Hémorragie digestive haute

- 
- ▶ Parmi les causes suivantes, lesquelles sont des étiologies fréquentes de cirrhose ?
    - ▶ A. Consommation chronique d'alcool
    - ▶ B. Hépatite virale B ou C
    - ▶ C. NASH (stéatohépatite métabolique)
    - ▶ D. Hémochromatose
    - ▶ E. Pancréatite chronique

- 
- ▶ Parmi les causes suivantes, lesquelles sont des étiologies fréquentes de cirrhose ?
    - ▶ A. Consommation chronique d'alcool
    - ▶ B. Hépatite virale B ou C
    - ▶ C. NASH (stéatohépatite métabolique)
    - ▶ D. Hémochromatose
    - ▶ E. Pancréatite chronique

- 
- ▶ Chez un patient cirrhotique, quelles situations justifient une **orientation urgente** ?
    - ▶ A. Fièvre et douleur abdominale avec ascite
    - ▶ B. Confusion aiguë
    - ▶ C. Hématémèse
    - ▶ D. Hyponatrémie à 132 mmol/L sans symptômes
    - ▶ E. Aggravation rapide de l'ictère

- 
- ▶ Chez un patient cirrhotique, quelles situations justifient une **orientation urgente** ?
    - ▶ A. Fièvre et douleur abdominale avec ascite
    - ▶ B. Confusion aiguë
    - ▶ C. Hématémèse
    - ▶ D. Hyponatrémie à 132 mmol/L sans symptômes
    - ▶ E. Aggravation rapide de l'ictère

- 
- ▶ Quels éléments font partie du suivi régulier d'un patient cirrhotique stable ?
    - ▶ A. Échographie hépatique tous les 6 mois
    - ▶ B. Surveillance de la ferritine
    - ▶ C. La CRP
    - ▶ D. Vaccination hépatite B si non immunisé
    - ▶ E. Surveillance de l'albumine et du TP
    - ▶ F. Dépistage du carcinome hépatocellulaire

- 
- ▶ Quels éléments font partie du suivi régulier d'un patient cirrhotique stable ?
    - ▶ A. **Échographie hépatique tous les 6 mois**
    - ▶ B. Surveillance de la ferritine
    - ▶ C. La CRP
    - ▶ D. **Vaccination hépatite B si non immunisé**
    - ▶ E. **Surveillance de l'albumine et du TP**
    - ▶ F. **Dépistage du carcinome hépatocellulaire**