

# Hépatopathie liée à la FK



**Physiopathologie**



**Tableau  
clinique**



**Critères  
diagnostiques**



**Tests de dépistage  
et  
de surveillance**



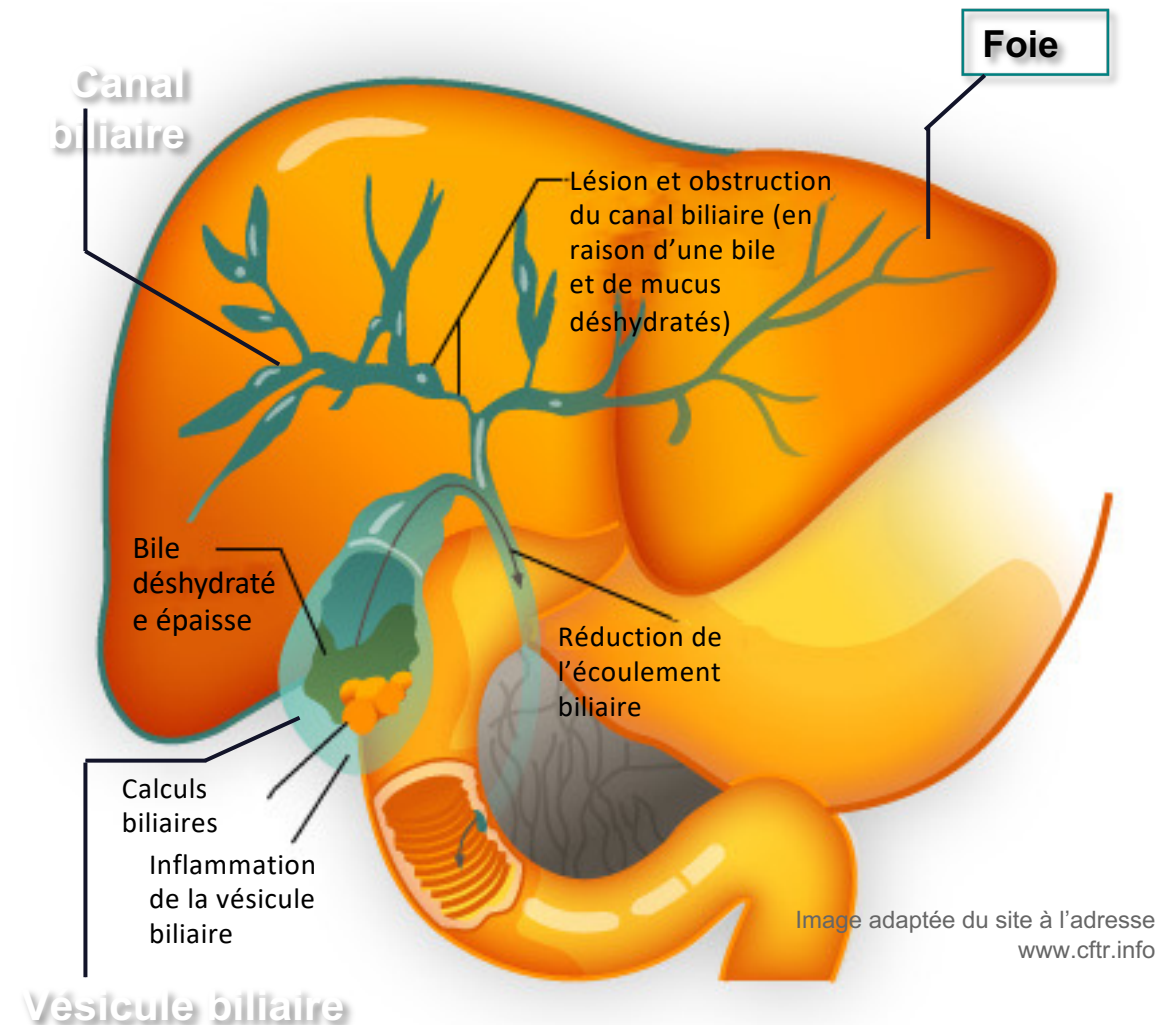
**Hépatopathie  
non liée à la FK**



# Hépatopathie liée à la FK (HLFK) et maladie hépatobiliaire

La protéine CFTR est exprimée à la surface apicale des cholangiocytes et des cellules épithéliales de la vésicule biliaire, mais pas à la surface apicale des hépatocytes<sup>1</sup>

L'hépatopathie / insuffisance hépatique représentait 3,2 % de la mortalité aux États-Unis en 2019<sup>2</sup>



CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Kelly, T. et coll. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1903-1913. 2. Rapport annuel 2019 de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) sur les données du registre de patients, Bethesda (Maryland) ©2020 CFF.



# Les anomalies de la protéine CFTR peuvent causer des maladies hépatobiliaires et des manifestations dans le tractus gastro-intestinal<sup>1,2</sup>

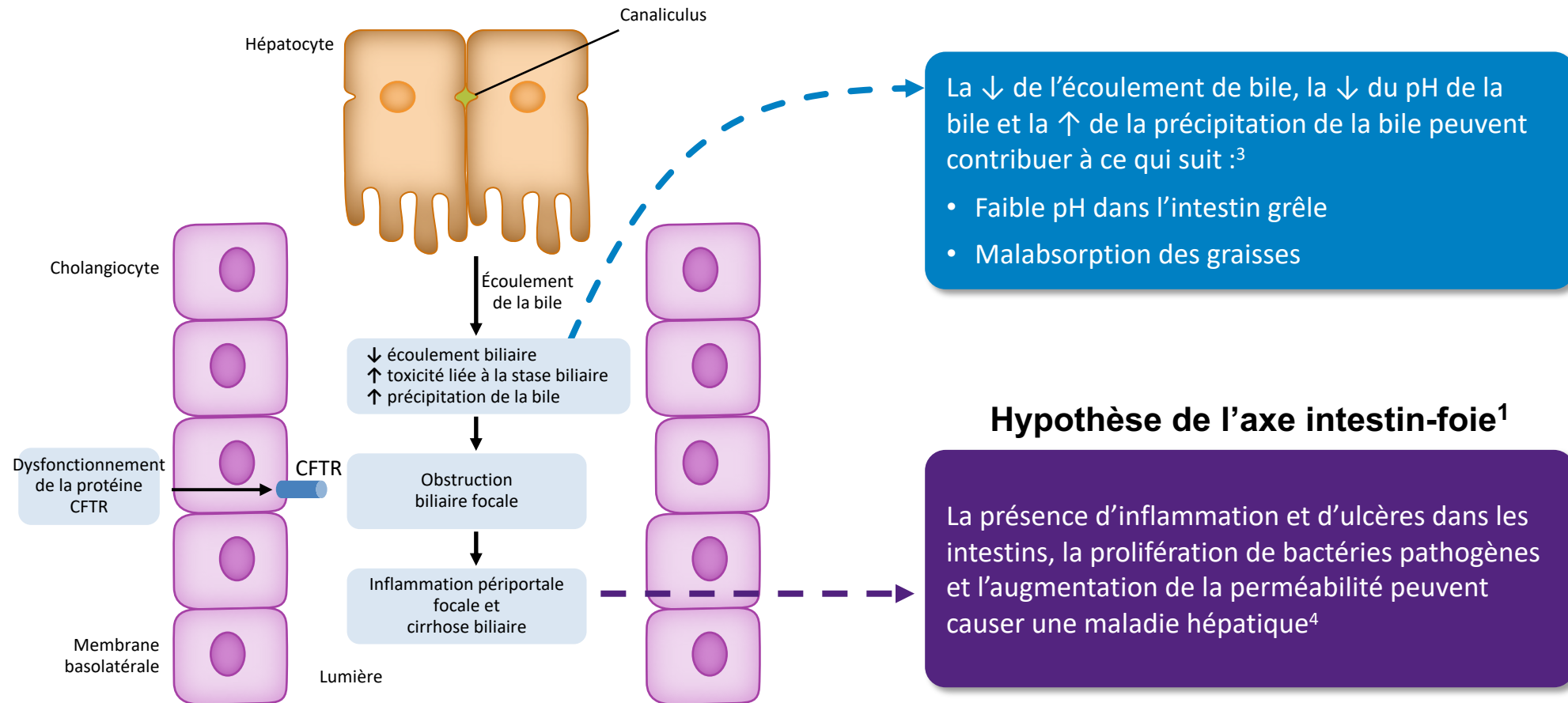


Figure d'après Ooi, C.Y. et coll. 2016<sup>1</sup>

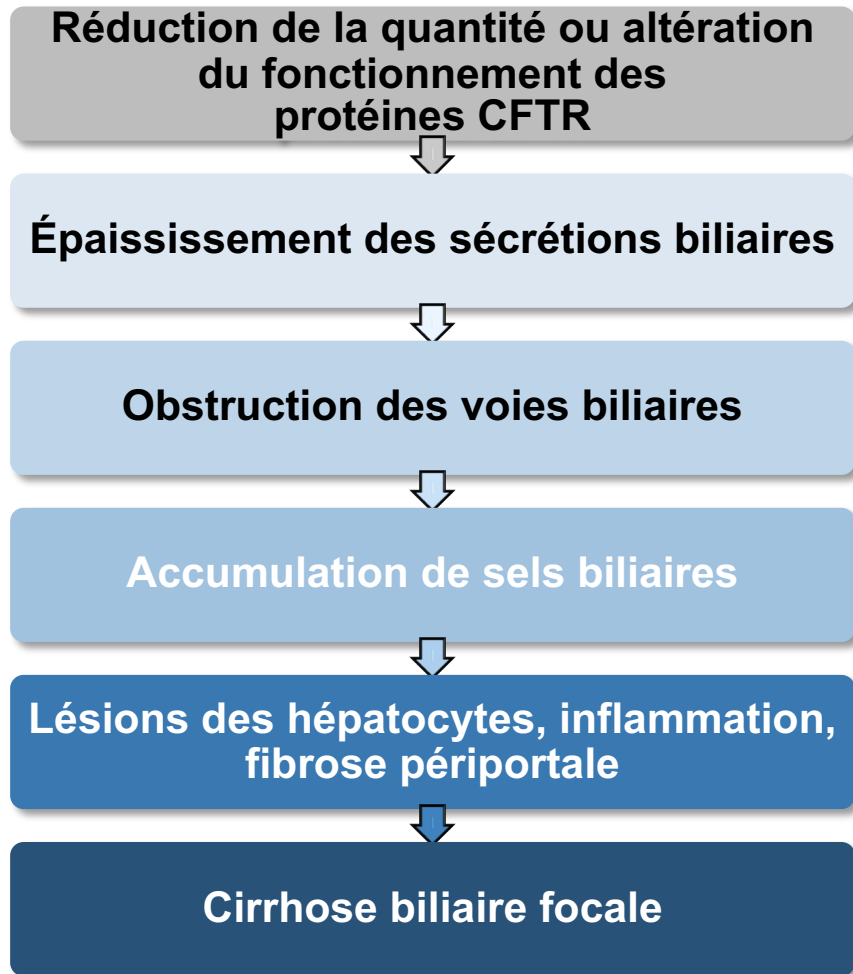
CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Ooi, C.Y. et coll. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:175-185. 2. Sakiani, S. et coll. *Clin Liver Dis*. 2019;23:263-277. 3. Li, L. et coll. *Dig Liver Dis*. 2014;46:865-874. 4. Flass, T. et coll. *PLoS One*. 2015;10:e0116967.





# Physiopathologie de la HLFK



- L'altération du fonctionnement de la protéine CFTR entraîne l'accumulation de sels biliaires en raison de l'épaississement des sécrétions biliaires, de même que l'obstruction des voies biliaires en raison de la formation de bouchons<sup>1</sup>
- Le dysfonctionnement biliaire contribue probablement aux lésions des hépatocytes et à l'inflammation à l'origine de la fibrose du foie<sup>2-4</sup>
- La cirrhose biliaire focale peut évoluer vers une cirrhose multilobulaire, entraînant une hypertension portale, une splénomégalie, un hypersplénisme<sup>5</sup> et des complications associées de saignements gastriques ou œsophagiens<sup>6</sup>
- La cirrhose biliaire et l'hypertension portale peuvent être des facteurs de risque concomitants de mortalité précoce<sup>1,7</sup>

CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1954-1962. 2. Flass, T. et coll. *J Cyst Fibros*. 2013;12:116-124. 3. Kelly, T. et coll. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1903-1913. 4. Sokol, R.J. et coll., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:S1-S23. 5. Ooi, C.Y. et coll. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:175-185. 6. Gelfond, D. et coll. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:333-342. 7. Kamal, N. et coll. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:146-151.





**Physiopathologie**



**Tableau  
clinique**



**Critères  
diagnostiques**



**Tests de dépistage  
et  
de surveillance**



**Hépatopathie  
non liée à la FK**



# L'HLFK est une manifestation précoce de la FK

Son évolution naturelle n'est pas bien comprise<sup>1</sup>

- Des manifestations hépatobiliaires de la FK significatives sur le plan clinique sont déclarées chez 15 à 30 % des enfants<sup>1</sup>

Incidence<sup>2</sup>

- Plus élevée au cours de la première décennie de la vie (1,8 cas par 100 patients-années, incidence de 2,5 % au cours de la première décennie de la vie)
- Un déclin est observé au cours de la deuxième décennie de la vie

5 à 10 % des personnes atteintes de FK développent une cirrhose au cours de la première décennie de la vie<sup>3</sup>

La stéatose est l'anomalie histologique la plus couramment identifiée, observée dans jusqu'à 70 % des biopsies du foie chez des enfants soupçonnés de présenter une HLFK<sup>1,4</sup>

Facteurs de risque indépendants pour le développement de la HLFK<sup>2,5-7</sup>

- Sexe masculin
- Antécédents d'iléus méconial
- Mauvais état nutritionnel
- Insuffisance pancréatique
- Fonctionnement minimal associé au génotype du gène *CFTR*

HLFK = hépatopathie liée à la FK

1. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(12):1954-1962. 2. Colombo, C. et coll. *Hepatology.* 2002;36(6):1374-1382. 3. Gelfond D., Borowitz D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 4. Lewindon, P.J. et coll. *Hepatology.* 2011;53(1):193-201. 5. Colombo, C. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(Suppl 1):S49-S55. 6. Wilschanski, M. et P. R. Durie. *Gut,* 2007;56(8):1153-1163. 7. Boelle, P.Y. et coll. *Hepatology.* 2019;69(4):1648-1656.



# Le tableau clinique de la HLFK varie d'une personne à l'autre

**La HLFK couvre un large spectre d'affections hépatobiliaires<sup>1</sup>**

La Cystic Fibrosis Foundation classe les HLFK en trois catégories<sup>2</sup> :

**1 HLFK avec cirrhose ± hypertension portale**

Selon l'examen clinique / l'imagerie, l'examen histologique et la laparoscopie

**2 Manifestations hépatiques sans cirrhose ni hypertension portale comprenant ≥ 1 des signes suivants :**

- a) Persistance d'un taux d'AST, d'ALT et de TGG > 2 x LSN
- b) Élévations intermittentes des résultats d'épreuves de laboratoire ci-dessus
- c) Stéatose (détermination à l'examen histologique)
- d) Fibrose (détermination à l'examen histologique)
- e) Cholangiopathie (selon l'échographie, l'IRM, la TDM et la CPRE)
- f) Anomalies observées à l'échographie ne correspondant pas à la cirrhose

**3 Maladie préclinique : absence de signes d'hépatopathie révélés par l'examen, l'imagerie et les résultats d'épreuves de laboratoire**

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; PAL = phosphatase alcaline; TDM = tomodensitométrie; CPRE = cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique; TGG = transférase gamma-glutamyl.  
IRM = imagerie par résonance magnétique; LSN = limite supérieure de la normale.

1. Kamal, N. et coll. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:146-151. 2. Leung, D.H. et coll. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50-S61.



# Cas graves de HLFK

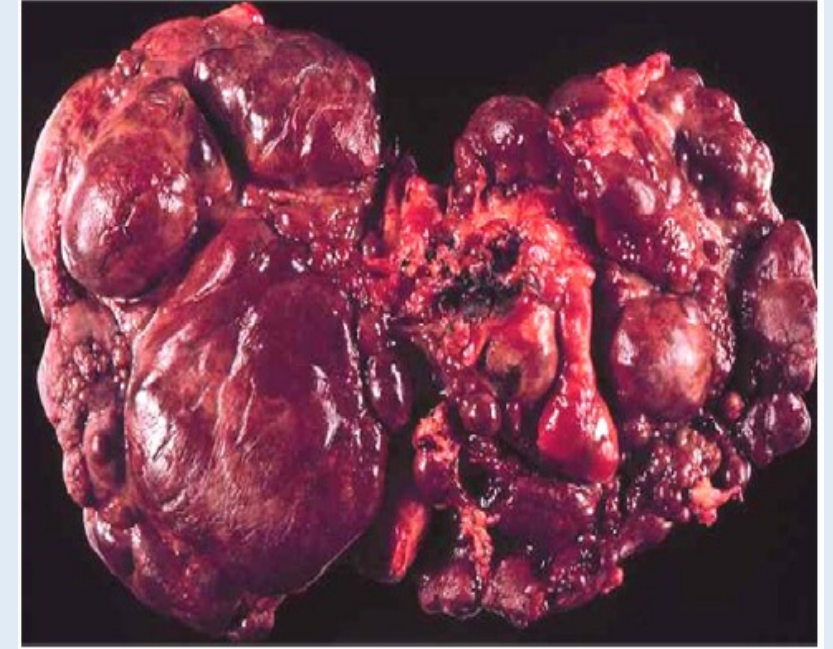
Sont définis par la présence de cirrhose avec hypertension portale<sup>1</sup>

La cirrhose hépatique est la cause de décès non pulmonaire la plus importante chez les personnes atteintes de FK<sup>2</sup>

La HLFK cirrhotique avec hypertension portale est liée à un âge médian inférieur au moment du décès<sup>3</sup>

Survient chez ~5 % des patients atteints de FK et est associée à la présence de l'allèle Z *SERPINA1* (alpha-1-antitrypsine)<sup>1</sup>

Les complications associées à la déclaration de l'hypertension portale comprennent les varices œsophagiennes ou gastriques et le saignement des varices<sup>2</sup>



Nodules multilobulaires dans l'explant du foie d'un patient atteint de cirrhose liée à la FK<sup>4</sup>

Image reprise de Flass, T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:116-24 avec l'autorisation d'Elsevier.

1. Bartlett, J.R. et coll. *JAMA.* 2009;302:1076-1083. 2. Debray, D. et coll. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S29-S36. 3. Pals, F.H. et coll. *J Cyst Fibros.* 2019;18:385-389. 4. Flass, T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:116-24.



# Les cas graves de HLFK sont liés à un âge médian inférieur au moment du décès

Âge au moment du décès et proportion des décès par catégorie d'âge		
	FK avec cirrhose (FKC)	FK sans cirrhose
Patients décédés	22	63
< 25 ans	10 (45 %)	11 (17%) <sup>a</sup>
25–40 ans	8 (36 %)	28 (44 %)
> 40 ans	4 (18 %)	24 (38 %) <sup>a</sup>
Âge médian au décès, en années <sup>b</sup>	27 (18–38)	37 (27–45) <sup>a</sup>

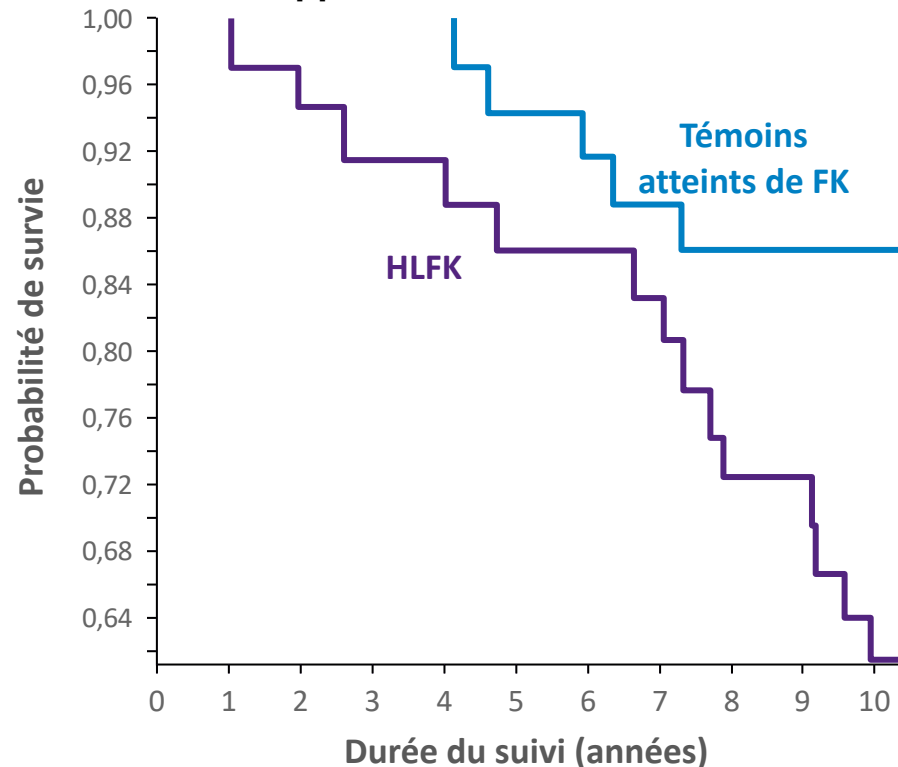
L'âge médian au moment du décès était de 10 ans de moins dans le groupe FK et hypertension portale avec cirrhose que dans le groupe FK et hypertension portale sans cirrhose

CFC = FKC, cirrhose FK (HLFK cirrhotique avec hypertension portale). <sup>a</sup>La valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative (test U de Mann-Whitney). <sup>b</sup>Médianes avec intervalle interquartile (IIQ = 25e percentile au 75e percentile).



# La HLFK est associée à une survie réduite

Probabilité de survie chez les personnes atteintes de HLFK, comparativement à celle chez les témoins appariés atteints de FK



Graphique de Kaplan-Meier illustrant la probabilité de survie après une période de suivi de 10 ans chez des personnes atteintes de HLFK (ligne mauve, n = 36), comparativement aux témoins atteints de FK (appariement selon l'âge et le sexe) ne présentant aucun signe d'hépatopathie (ligne bleue, n = 36) (test de Mantel-Haenszel,  $p = 0,02$ )

Dans une cohorte adulte de 72 patients adultes atteints de FK suivis pendant 10 ans :

- Les patients atteints de HLFK étaient exposés à un risque ~3 fois supérieur de décès, comparativement à ceux sans hépatopathie (38,9 % vs 13,9 %)
- En tout, 64 % des personnes atteintes de HLFK qui sont décédées étaient des femmes

## Les limites de l'étude comprennent :

- La population témoin de référence peut avoir été plus malade que la population générale de patients atteints de FK en Irlande en raison d'une inclusion survenant seulement pendant la visite à l'hôpital
- Le diagnostic d'hypertension portale dans l'hépatopathie associée à la FK est peu précis
- Les calculs pourraient avoir sous-estimé le risque de mortalité chez ceux atteints de HLFK





**Physiopathologie**



**Tableau  
clinique**



**Critères  
diagnostiques**



**Tests de dépistage  
et  
de surveillance**



**Hépatopathie  
non liée à la FK**





# Critères diagnostiques de la HLFK

Un diagnostic de HLFK évolutive est posé en présence de  $\geq 2$  des signes suivants, conformément aux suggestions des experts du NIH/CFF CFLD Clinical Research Workshop and Europe<sup>1,2</sup> :

**Hepatomégalie**  
(p. ex. pourtour du foie palpable  $> 2$  cm sous le rebord costal) ou **splénomégalie**, confirmée par échographie

Signes de rugosité, de nodularité, d'échogénicité accrue ou d'hypertension portale observés à **l'échographie**

**Taux anormal** d'ALT, d'AST et de TGG supérieur à la LSN pendant  $> 6$  mois après l'exclusion des autres causes d'hépatopathie

**Cirrhose biliaire** focale ou cirrhose multilobulaire révélées par biopsie du foie (si ce test est effectué)

ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; CFF = Cystic Fibrosis Foundation; TGG = transférase gamma-glutamyl; NIH = National Institutes of Health; LSN = limite supérieure de la normale.

1. Leung, D.H. et coll. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50-S61. 2. Debray, D. et coll. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S29-S36.



# Variabilité des épreuves de la fonction hépatique



Des élévations transitoires peuvent être observées chez jusqu'à 50 % des nourrissons et des jeunes enfants atteints de FK, mais ces valeurs reviennent souvent à la normale lorsque l'enfant atteint 2 ou 3 ans<sup>1,2</sup>



Dans une étude longitudinale menée auprès de 298 enfants ayant reçu un diagnostic de FK, 93 % présentaient au moins une valeur anormale d'ALT et 31 % présentaient des valeurs d'ALT élevées ( $\geq 2 \times \text{LSN}$ ) persistantes ( $> 6$  mois) d'ici l'âge de 21 ans<sup>3</sup>



Ces élévations transitoires peuvent être le résultat de la malnutrition ou d'une maladie concomitante ou être associées à la prise d'un médicament; elles peuvent ne pas être spécifiques à la HLFK<sup>4</sup>



La majorité des patients atteints de FK présenteront des élévations des EFH, mais seulement 10 % présenteront une cirrhose<sup>4</sup>

ALT = alanine aminotransférase; EFH = épreuve de la fonction hépatique; LSN = limite supérieure de la normale.

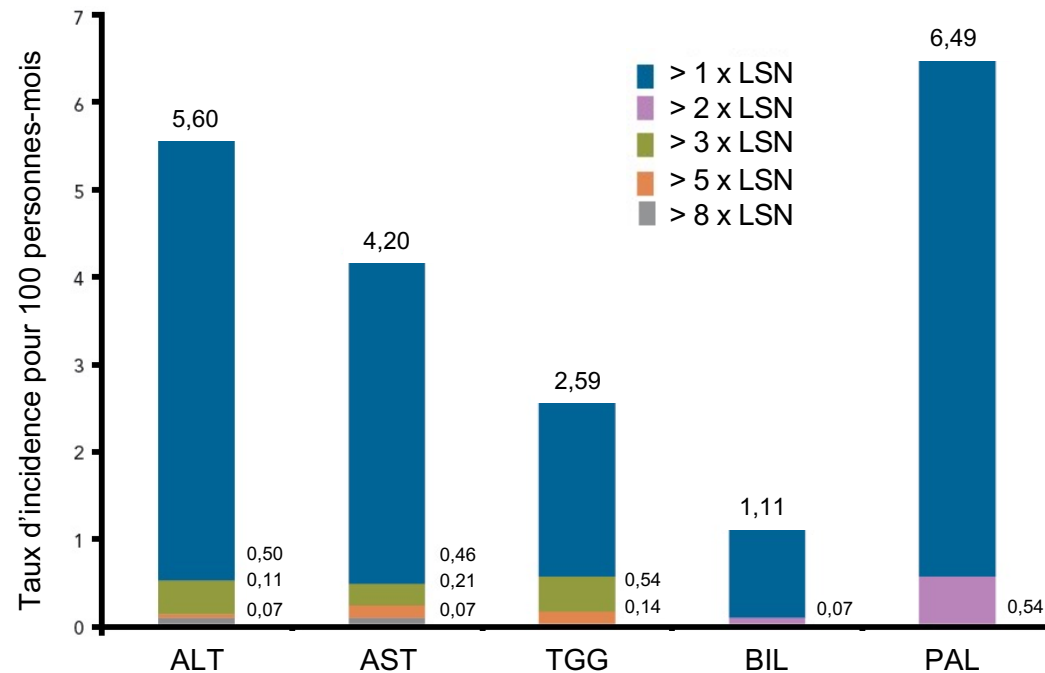
1. Gelfond, D. et coll. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:333-342. 2. Debray, D. et coll. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S29-S36. 3. Woodruff, S.A. et coll. *J Cyst Fibros.* 2017;16:139-145.

4. Kamal, N. et coll. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:146-151.



# Anomalies aux épreuves de la fonction hépatique chez les patients atteints de fibrose kystique

Taux d'incidence pour chaque paramètre d'EFH<sup>1</sup>



Analyse de 645 patients\* répartis aléatoirement dans les groupes placebo dans les essais cliniques sur la FK avec  $\geq 8$  semaines de suivi (moyenne de 5,6 mois)<sup>1</sup> :

- Les taux d'incidence des élévations des EFH étaient les plus élevés pour les anomalies de PAL, suivies des anomalies d'ALT\*\*
- Patients présentant des taux normaux d'ALT et d'AST au début de l'étude (n = 506), environ 50 % présentaient  $\geq 1$  anomalie des EFH  $> 1 \times \text{LSN}$  pendant le suivi, certaines potentiellement significatives sur le plan clinique
- Les patients présentant des taux initiaux d'ALT ou d'AST anormaux (n = 139) avaient une incidence considérablement plus élevée d'anomalies des EFH potentiellement significatives sur le plan clinique lors du suivi

Des élévations transitoires des taux d'ALT ou d'AST surviennent chez 53 à 93 % des patients atteints de FK avant l'âge de 21 ans<sup>2</sup>

\* Patients atteints de FK âgés de  $\geq 6$  ans sous traitement standard pour la FK; \*\* La véritable incidence peut être sous-estimée en raison de critères d'exclusion stricts de l'essai  
Anomalie d'ALT ou d'AST définie comme une mesure d'ALT ou d'AST  $> 1 \times \text{LSN}$ ; anomalie de l'EFH potentiellement significative sur le plan clinique définie comme ALT/AST/TGG  $> 3 \times \text{LSN}$   
PAL = phosphatase alcaline; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; BIL = bilirubine totale; TGG = transférase gamma-glutamyl; EFH = épreuves de la fonction hépatique; LSN = limite supérieure de la normale.

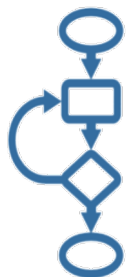
1. Seliger, V. et coll. Affiche présentée lors de la 39<sup>e</sup> Conférence européenne sur la fibrose kystique; du 8 au 11 juin 2016; Bâle, Suisse. ©2016 Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2. Kamal, N. et coll. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:146-151.

# Défis liés au diagnostic de la HLFK

**La HLFK est susceptible d'être sous-diagnostiquée pour plusieurs raisons :**

- Elle est souvent asymptomatique<sup>1</sup>
- Son large spectre de manifestations comprend la cholestase néonatale, l'élévation du taux de transaminases hépatiques, la stéatose, les anomalies de la vésicule biliaire et la déclaration de la cirrhose biliaire avec ou sans hypertension portale<sup>1-3</sup>
- Aucun test de diagnostic ne s'est révélé efficace pour diagnostiquer de façon précise l'hépatopathie associée à la FK<sup>2</sup>
- Il n'existe aucun consensus international sur des critères diagnostiques précis<sup>1</sup>





**Physiopathologie**



**Tableau  
clinique**



**Critères  
diagnostiques**



**Tests de dépistage  
et  
de surveillance**



**Hépatopathie  
non associée à  
la FK**



# Dépistage annuel de l'hépatopathie associée à la FK

**Un suivi annuel s'impose chez tous les patients atteints de FK pour évaluer la présence de HLFK (présence de cirrhose, d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatique) dès la petite enfance<sup>1,2</sup>**

Un dépistage annuel est recommandé avec<sup>1-3</sup> :

- Examens physiques visant le dépistage de l'hépatomégalie ou de la splénomégalie
- Tests courants d'épreuve de la fonction hépatique
- Surveillance visant à déceler le déclin du nombre de plaquettes
- Imagerie de l'abdomen chez les patients dont les taux d'enzymes hépatiques sont continuellement anormaux



# Tests courants d'épreuve de la fonction hépatique

Un bilan annuel d'analyses sanguines du foie pour tous les patients atteints de FK est recommandé<sup>1</sup>

## Épreuves de la fonction hépatique

- ALT
- AST
- TGG
- PAL
- Bilirubine totale



La surveillance (tous les 3 à 6 mois) doit être instaurée si le taux d'un de ces marqueurs sérologiques est supérieur à 1,5 x la LSN<sup>2</sup>



La persistance d'un taux élevé ( $> 1,5$  x la LSN pendant  $\geq 6$  mois en l'absence d'une autre explication) indique probablement une anomalie du foie<sup>2</sup>



Une évaluation plus poussée de la fonction hépatique de synthèse (p. ex. l'albumine ou le temps de prothrombine) doit être envisagée<sup>2</sup>

## Limites possibles

- L'élévation du taux des transaminases (AST ou ALT) ou des paramètres de la cholestase (PAL ou TGG) sont fréquemment légers ou intermittents<sup>1,3</sup>
- Les anomalies ont tendance à ne pas être corrélées avec les résultats histologiques<sup>1</sup>

PAL = phosphatase alcaline; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; TGG = transférase gamma-glutamyl; LSN = limite supérieure de la normale.

1. Debray, D. et coll. *J Cyst Fibros*. 2011;10(Suppl 2):S29-S36. 2. Kelly, T. et coll. *J. Dig Dis Sci*. 2015;60:1903-1913. 3. Gelfond, D. et coll. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:333-342.



# Chimie hépatique : Marqueurs de l'intégrité des hépatocytes

Test	Description	Importance d'une valeur anormale
Alanine aminotransférase (ALT)	Une enzyme principalement dans le foie <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lésion ou mort des hépatocytes<sup>1,2</sup></li><li>• Plus spécifique pour les lésions hépatiques qu'AST<sup>1,3</sup></li></ul>
Aspartate aminotransférase (AST)	Une enzyme dans le foie, le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins et le cerveau <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lésion ou mort des hépatocytes ou troubles extrahépatiques<sup>1,2,3</sup></li><li>• Une élévation d'AST sans élévation d'ALT peut suggérer une maladie cardiaque ou</li></ul>

Les lésions hépatocellulaires libèrent les enzymes ALT et AST dans la circulation à des taux disproportionnés par rapport aux taux de phosphatase alcaline<sup>1,3</sup>

De légères élévations des taux d'ALT ou d'AST (à moins de 1,5 x LSN) n'indiquent pas toujours une maladie hépatique<sup>4</sup>

Des élévations légères des taux d'ALT et d'AST (< 5 x LSN) sont fréquentes en soins primaires<sup>3</sup>  
Des évaluations > 5 x LSN devraient inciter à une évaluation immédiate<sup>3</sup>

LSN, Limite supérieure de la normale

1. Kwo, P.Y. et coll. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:18–35. 2. Mayo Clinic. Liver Function Tests. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/liver-function-tests/about/pac-20394595> Consulté en février 2021.

3. Oh, R.C. et coll. *Am Fam Physician.* 2017;96(11):709-715. 4. Johnston, D.E. *Am Fam Physician.* 1999;59(8):2223-30.





# Chimie hépatique : Marqueurs de la fonction du canal biliaire

Test	Description	Importance d'une valeur anormale
Phosphatase alcaline (PAL)	Une enzyme dans les hépatocytes, les os, le placenta, l'intestin et les reins <sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'os est l'origine extrahépatique la plus courante<sup>1</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Élévation avec obstruction du canal biliaire, lésion du foie et certaines maladies osseuses<sup>1,2</sup></li><li>• Peut être élevée chez les enfants, en cas de grossesse et chez les personnes âgées<sup>1,3</sup></li><li>• Une élévation disproportionnée de PAL comparativement à l'AST et à l'ALT définit une lésion cholestatique<sup>1</sup></li><li>• Peut être fractionné pour délimiter si l'origine est osseuse, intestinale ou hépatique<sup>1</sup></li></ul>
Transférase gamma-glutamyl (TGG)	Enzyme sur les membranes des cellules ayant des activités sécrétoires ou d'absorption élevées; abondante dans le foie, les reins, le pancréas, les intestins et la prostate, mais pas dans les os <sup>3,4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plus sensibles que la PAL et les transférases pour détecter l'obstruction du canal biliaire<sup>3</sup></li><li>• La TGG augmente plus tôt et demeure plus élevée que les autres enzymes du foie<sup>3</sup></li><li>• Une TGG élevée associée à une PAL élevée suggère une origine hépatique<sup>1</sup></li><li>• Ne doit pas être utilisé comme test de dépistage de la hépatopathie si les autres enzymes du foie sont normales<sup>1</sup></li></ul>

1. Kwo, P.Y. et coll. *Am J Gastroenterol*.2017;112:18–35. 2. Mayo Clinic. Liver Function Tests. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/liver-function-tests/about/pac-20394595> Consulté en février 2021.  
3. Cabera-Abreu JC. *Ann Clin Biochem*.2002;39:22-25. 4. Green, R.M. et coll. *Gastroenterol*. 2002;123:1367-84.



# Chimie hépatique : Marqueurs de la fonction hépatocellulaire

Test	Description	Importance d'une valeur anormale
Albumine sérique	<ul style="list-style-type: none"><li>Protéine plasmatique exclusivement synthétisée par le foie<sup>1</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Un faible taux d'albumine peut être dû à un mauvais état nutritionnel, à une maladie grave accompagnée d'un catabolisme protéique, à une néphrose, à une malabsorption et à des anomalies du tractus gastro-intestinal<sup>2</sup></li><li>Les taux sont difficiles à interpréter puisque la demi-vie de l'albumine est de 3 semaines, ce qui entraîne un changement lent des taux sériques<sup>1,3</sup></li></ul>
Temps de prothrombine (TP)	<ul style="list-style-type: none"><li>La prothrombine est un facteur de coagulation produit par le foie<sup>4</sup></li><li>Mesure du temps de formation d'un caillot dans le sang<sup>1,4</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Un TP élevé peut indiquer une diminution de la capacité du foie à synthétiser les facteurs de coagulation<sup>5</sup></li><li>Le TP est une mesure plus sensible de la fonction hépatique que l'albumine, car le TP peut être prolongé chez les patients atteints d'une hépatopathie aiguë<sup>1</sup></li><li>Un TP prolongé peut survenir chez les patients présentant un déficit en vitamine K en raison d'une cholestase ou d'une malabsorption des graisses<sup>3</sup></li><li>Les résultats du TP sont normalisés en tant que rapport international normalisé (RIN)<sup>6</sup></li></ul>

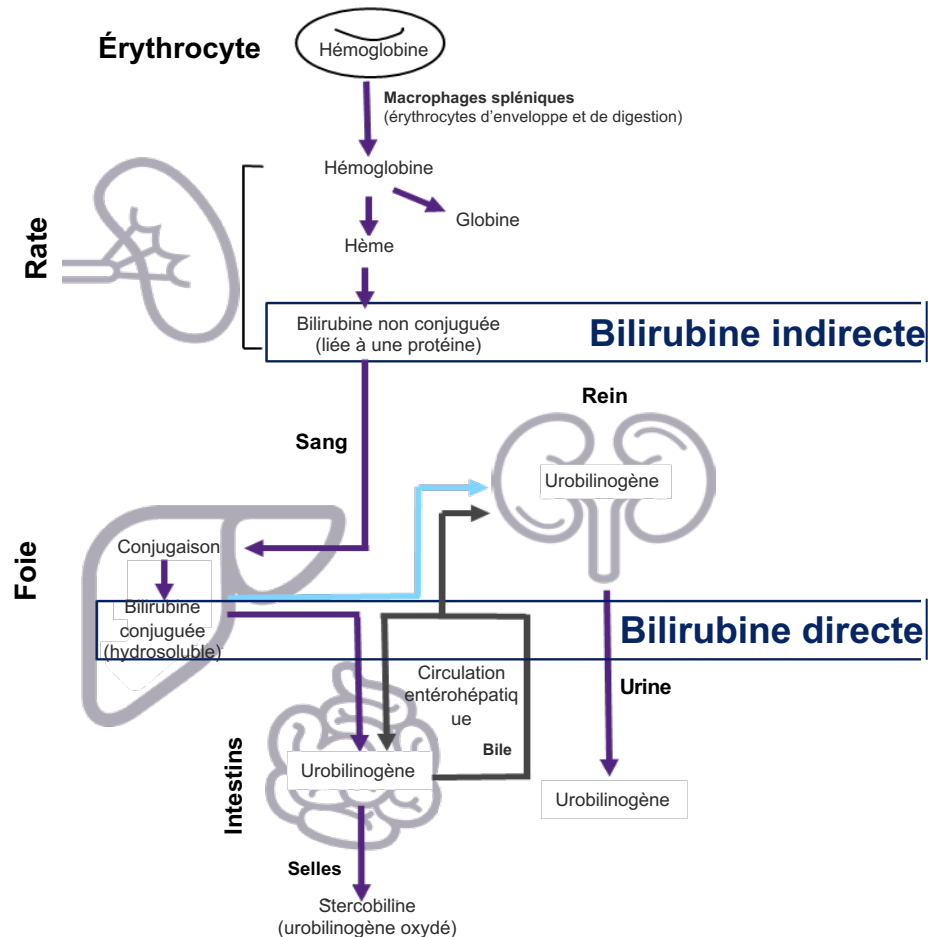
L'albumine sérique et le TP peuvent être d'importants indicateurs de la fonction synthétique hépatique, bien qu'aucun des deux ne soit spécifique à une hépatopathie<sup>2</sup>

1. Kwo, P.Y. et coll. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18–35. 2. Green, R.M. et coll. *Gastroenterol*. 2002;123:1367-84. 3. Johnston, D.E. *Am Fam Physician*. 1999;59:2223-30. 4. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/encyclopedia.html> Consulté en janvier 2021. 5. Starr, S.P. et coll. *Am Fam Physician*. 2011;84:1353-9. 6. Kovacs, M.J. et coll. *Thromb Haemost*. 1994;71:727-730.



# Bilirubine : Marqueur de la fonction hépatocellulaire ou cholestase

## Métabolisme normal de la bilirubine<sup>1</sup>



La bilirubine est un pigment de la bile dérivé de la dégradation de l'hémoglobine lors de la destruction normale et anormale des globules rouges. Elle est excrétée dans l'appareil digestif sous forme de bile provenant du foie<sup>2</sup>

$$\text{Bilirubine totale}^3 = \text{Bilirubine indirecte (non hépatique)} + \text{Bilirubine directe (hépatique)}$$

La bilirubine est transportée dans la circulation sanguine sous deux formes<sup>1</sup> :

- La bilirubine indirecte (non conjuguée) est la forme liposoluble qui circule en association lâche avec les protéines plasmatiques
- La bilirubine directe est tirée des cellules du foie et conjuguée pour former une substance soluble dans l'eau, le diglucuronide de bilirubine

L'hyperbilirubinémie est associée au dysfonctionnement de l'une ou de plusieurs des étapes du métabolisme<sup>3</sup> :

- Maturation et dégradation anormales des globules rouges
- N'importe quel trouble qui entraîne la destruction d'une grande quantité de cellules du foie ou le dysfonctionnement des cellules du foie

1. Lester, R. et coll. *N Engl J Med*. 1964;270:779-786. 2. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 27e édition, page 205. 3. Levitt D.G., Levitt M.D. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:307-328.



# Taux élevé de bilirubine – Diagnostic différentiel

## Prédominance de bilirubine directe (conjugée)

- Obstruction extra-hépatique :
  - Anomalies courantes des canaux biliaires : calculs, néoplasme, stricture, kyste, cholangite sclérosante
- Carcinome de l'ampoule
- Carcinome métastatique
- Carcinome pancréatique, pseudokyste
- Cholestase intra-hépatique récurrente bénigne
- Maladie hépatocellulaire : hépatite, cirrhose
- Médicaments : œstrogènes, phénotiazines, captopril, méthyltestostérone, labétalol
- Cholestase de grossesse
- Troubles héréditaires : Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor

## Prédominance de bilirubine indirecte (non conjugée)

- Ictère du nouveau-né
- Hémolyse : anémies hémolytiques héréditaires et acquises
- Production insuffisante de moelle osseuse
- Insuffisance de la conjugaison hépatique : chloramphénicol, prégnandiol
- Troubles héréditaires : Syndrome de Gilbert, syndrome de Crigler-Najjar



# HLFK : Échographie courante de l'abdomen

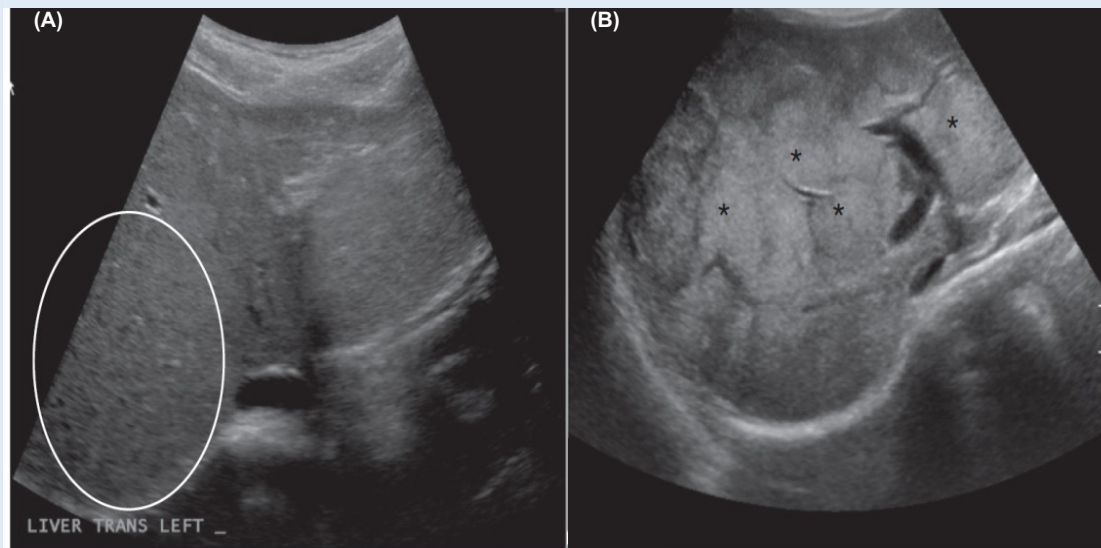
- Permet de visualiser le foie, la rate et l'arbre biliaire, et de mesurer la direction ainsi que l'intensité de la circulation sanguine portale et hépatique<sup>1</sup>
- Permet de détecter des signes infracliniques évocateurs de la cirrhose, dont la rugosité du parenchyme hépatique, la nodularité du pourtour du foie et l'échogénicité périportale accrue<sup>1</sup>
- Permet d'exclure les calculs biliaires et les calculs communs des canaux biliaires des causes possibles de l'élévation intermittente de la TGG<sup>1</sup>
- Chez les patients âgés de 3 à 12 ans, les tendances hétérogènes révélées ont été associées à un risque relatif 9,3 fois supérieur (IC : 2,8 à 31,3) pour ce qui est de la déclaration de la HLFK avancée<sup>2</sup>

## Limites

- La variabilité d'un observateur à l'autre<sup>3,4</sup>
- Les changements précoces, dont on n'a parfois pas pris connaissance<sup>4</sup>
- La difficulté de distinguer la graisse de la fibrose<sup>5</sup>

## Échographie du foie<sup>1</sup>

Clichés d'échographie à échelle de gris de formes diverses de cirrhoses liées à la FK



(A) Zone focale de micronodularité (encerclée) dans le foie d'un patient atteint de FK présentant une cirrhose biliaire focale

(B) Nodules multiples et de grande taille (astérisques) dans tout le foie d'un patient atteint de FK et de cirrhose multilobulaire

IC = intervalle de confiance; TGG = transférase gamma-glutamyl. Images fournies par Roger Harned, M.D., Université du Colorado, Aurora (Colorado).

1. Leung, D.H. et coll. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50-S61. 2. Narkewicz, M. et coll. NACFC 2018 Late Breaker Abstract #807. 3. Flasse, T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:116-124.

4. Colombo, C. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(Suppl 1):S49-S55. 5. Lewindon, P.J. et coll. *Hepatology.* 2011;53:193-201





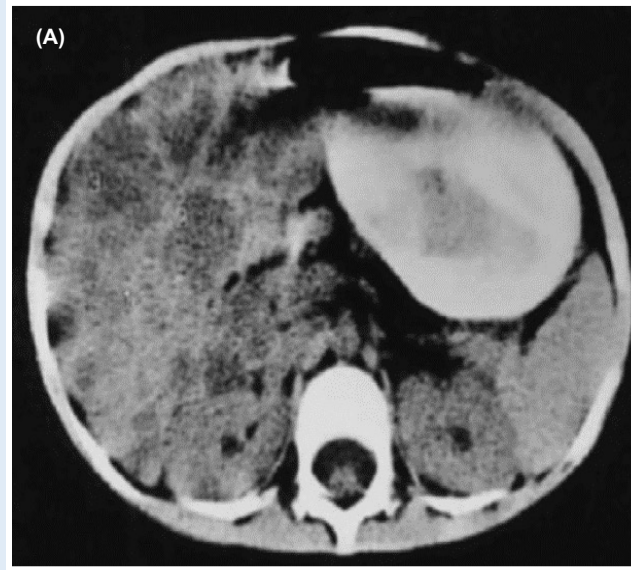
# HLFK : Tomodensitométrie (TDM)

- Permet la visualisation haute résolution et l'évaluation de l'abdomen entier<sup>1</sup>
- Permet d'évaluer le parenchyme hépatique chez les patients qui présentent une cirrhose macronodulaire et une hypertension portale<sup>2</sup>

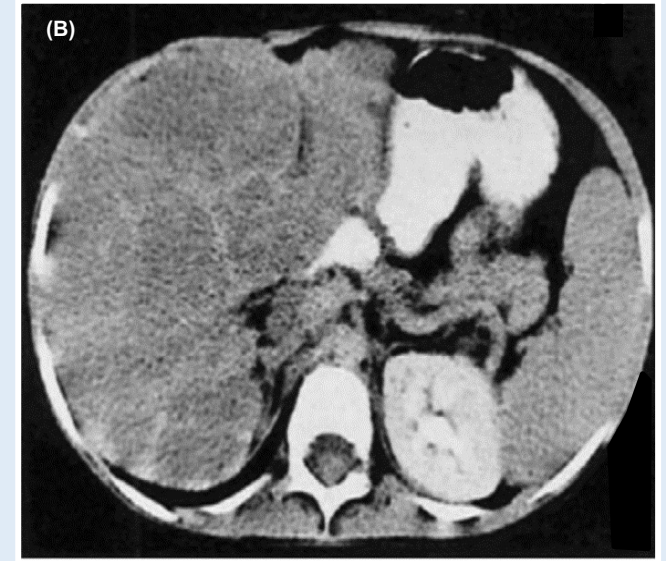
## Limites

- L'exposition à la radiation<sup>1</sup>
- Le coût<sup>1</sup>
- La sédation est requise chez les jeunes patients<sup>3</sup>.

## Images de coupe transversale du foie obtenues à l'aide de la TDM



(A) Cliché de TDM du foie d'un patient âgé de 7 ans atteint de FK révélant des structures lobulaires grasseuses (de 1 à 2 cm) conférant un pourtour irrégulier au foie et une hétérogénéité du parenchyme hépatique. Le parenchyme hépatique normal (hyperatténuation à la TDM) semble être comprimé entre ces pseudomasses simulant le contour d'une masse<sup>2</sup>



(B) Tomodensitométrie d'un patient de 4 ans atteint de FK montrant la forme typique mais plus diffuse de pseudomasse. La portion épargnée du parenchyme hépatique (non grasseux) se présente sous forme de zones grasseuses entourées d'un rebord hyperatténué<sup>2</sup>

Images reproduites avec l'autorisation d'Akata D., Akhan O. 2007.

1. Colombo, C. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(Suppl 1):S49-S55. 2. Akata D., Akhan O. *Eur J Radiol.* 2007;61:11-17. 3. Loeve, M. et coll. *Eur Respir J.* 2013;42:844-857.



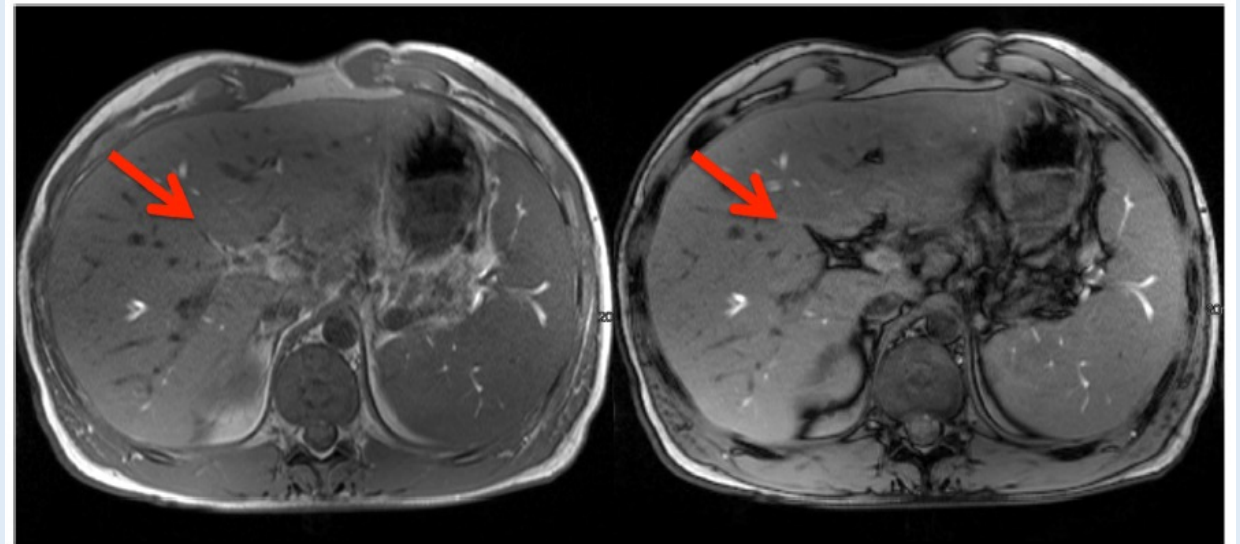
# HLFK : Imagerie par résonance magnétique (IRM)

- De plus en plus utilisée pour aider à confirmer la présence de la cirrhose quand elle est cliniquement soupçonnée chez une personne atteinte de FK<sup>1</sup>
- La cholangiographie par résonance magnétique décèle les anomalies dans les canaux biliaires intrahépatiques et extrahépatiques de même que les cas importants de fibrose périportale et de nodularité dans le parenchyme hépatique<sup>2-4</sup>
- Des techniques récentes d'IRM peuvent déterminer de façon précise le contenu en graisses du foie et peuvent aider à déceler la stéatose hépatique<sup>4</sup>

## Limites

- Le coût<sup>5</sup>
- La sédation est requise chez les jeunes patients<sup>5</sup>
- Des lésions aux canaux biliaires ont été décelées chez de nombreux patients atteints de FK et ayant ou non une hépatopathie associée à la FK confirmée, l'IRM n'a donc pas été recommandée pour une utilisation de routine dans le diagnostic de la HLFK<sup>6</sup>

## Images du foie obtenues à l'aide de l'IRM



Patient âgé de 23 ans atteint de FK :

Clichés pondérés en T1 en phase ou en opposition de phase révélant un dépôt de graisse périportale sous forme de perte d'intensité de signal de type bande sur le cliché en opposition de phase, comparativement au cliché en phase le long de la fissure de la porte hépatique<sup>3</sup>

Image reproduite avec l'autorisation de Poetter-Lang, S. et coll. 2019.

1. Leung, D.H. et coll. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50-S61. 2. Akata, D. et coll. *Eur J Radiol.* 2007;61:11-17. 3. Poetter-Lang, S. et coll. *Eur Radiol.* 2019;29:1048-1058. 4. Flass, T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:116-124. 5. Colombo, C. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(Suppl 1):S49-S55. 6. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954-1962.



# HLFK : Élastographie impulsionnelle ultrasonore en mode ARFI (acoustic radiation force impulse)

- Nouvelle technique d'élastographie effectuée à l'aide de sondes ultrasonores classiques au cours d'une échographie abdominale courante<sup>1</sup>
- Cette technique repose sur l'excitation mécanique des tissus à l'aide de pulsations acoustiques dans une région d'intérêt qui entraînent le déplacement de tissus localisés. Le résultat est la propagation des ondes équivolumiques loin de la région visée par l'excitation, laquelle est suivie à l'aide de méthodes ultrasonores fondées sur la corrélation<sup>1,2</sup>
- Les résultats sont exprimés en mètres/seconde (plage : 0,5 à 5,5 m/s)
- L'examen prend ~10 à 15 minutes<sup>1</sup>

## Limites

- La technologie n'est pas encore largement adoptée<sup>2</sup>
- Les mesures sont subjectives, une variabilité étant introduite en raison de la sélection de la région d'intérêt par l'opérateur et la difficulté de la maîtrise de l'intensité de la force exercée<sup>3</sup>
- D'autres tests de validation fondés sur des mesures objectives de la fibrose devront être effectués<sup>4</sup>

RDI = région d'intérêt. Image reproduite avec l'autorisation de Friedrich-Rust, M. et coll. 2013.

1. Friedrich-Rust, M. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:431-439. 2. Cañas, T. et coll. *Biomed Res Int.* 2015;2015:517369.  
3. Sigrist, R.M.S. et coll. *Theranostics*, 2017;7:1303-1329. 4. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954-1962.

## Échographie avec mesure de la vitesse d'impulsion de force de radiation acoustique



Vitesse de l'ARFI dans la région d'intérêt : 0,87 m/s

Échographie en mode B du lobe droit du foie avec région d'intérêt placée 2 cm en dessous de la capsule du foie à une profondeur de 3,6 cm sous la peau<sup>1</sup>





# HLFK : Élastographie transitoire (ET)

- Utilise une onde acoustique basse fréquence transmise à travers le foie par une sonde (placée sur la peau)<sup>1</sup>
- La vitesse de propagation de l'onde est directement proportionnelle à l'élasticité du foie en raison de sa teneur en fibres de collagène<sup>1,2</sup>
- Un outil efficace et non effractif pour évaluer la fibrose présumée du foie chez les personnes atteintes de FK<sup>3</sup>. Il pourrait aussi permettre de déceler et d'assurer le suivi de l'évolution de l'hépatopathie liée à la FK au stade précoce<sup>4-6</sup>
- Les résultats sont exprimés en kPa<sup>3</sup>
- L'examen prend ~5 minutes<sup>2-4</sup>

## Limites

- La technologie n'est pas encore largement adoptée<sup>1</sup>
- Le coût : nécessite du matériel supplémentaire (contrairement à l'ARFI)<sup>7</sup>
- D'autres tests de validation fondés sur des mesures objectives de la fibrose devront être effectués<sup>8</sup>

## Mesures de la rigidité du foie à l'aide de l'élastographie impulsionnelle

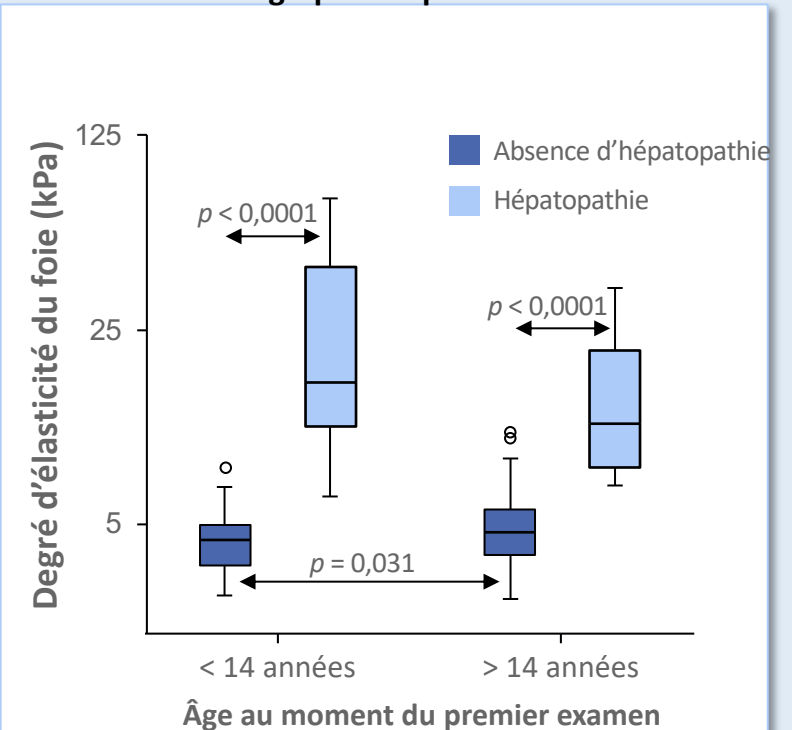


Diagramme de quartiles des mesures d'élastographie impulsionnelle, selon la présence d'une hépatopathie et la catégorie d'âge<sup>4</sup>

ARFI = Impulsion de force de rayonnement acoustique (acoustic radiation force impulse); DEF = Degré d'élasticité du foie. Image adaptée avec l'autorisation de Van Biervliet, S. et coll. 2016.

1. Flass, T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:116-124. 2. Friedrich-Rust, M. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:431-439. 3. Aqul, A. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:505-511.

4. Van Biervliet, S. et coll. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42:848-854. 5. Klotter, V. et coll. *PLoS One.* 2017;12:e0178784. 6. Gominon, A.L. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:455-460.

7. Engelmann, G. et coll. *World J Hepatol.* 2017;9:409-417. 8. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954-1962.



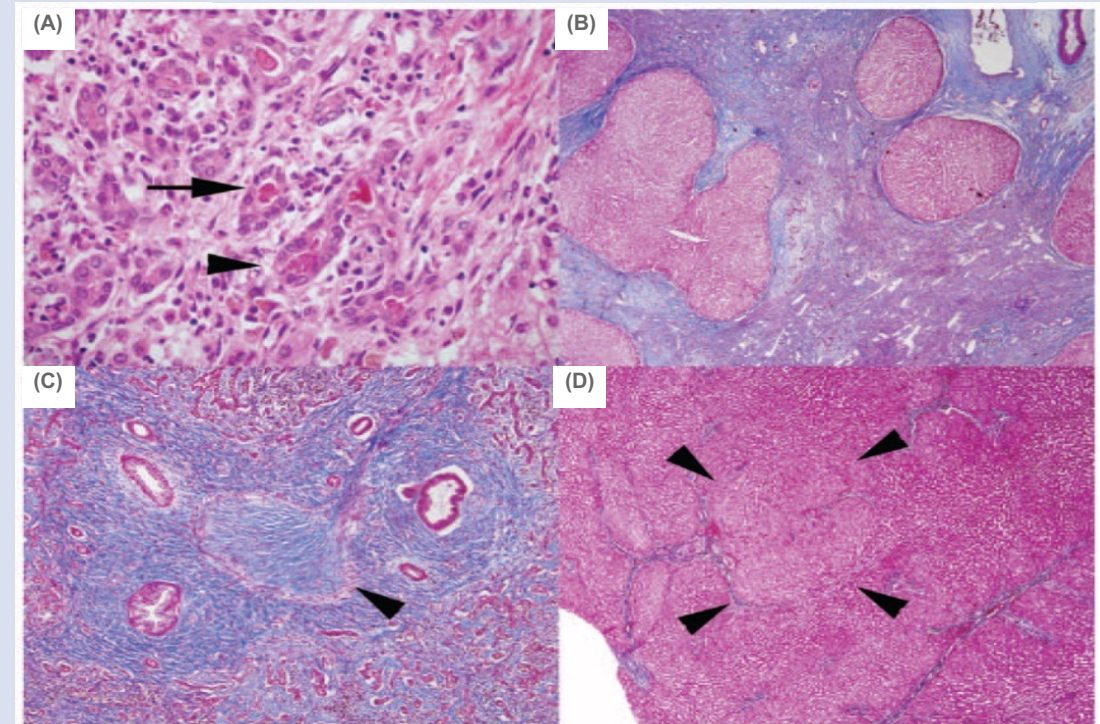
# HLFK : Biopsie du foie

- Décrite comme la norme pour le diagnostic et la détermination du stade de la HLFK<sup>1-3</sup>
- Peut fournir de l'information sur le type de lésion prédominante (stéatose ou cirrhose biliaire focale) de même que sur l'étendue de la fibrose portale<sup>4</sup>

## Limites

- Procédure effractive, malaise et nécessite une anesthésie chez les enfants<sup>5,6</sup>
- En raison de la distribution irrégulière des lésions de la HLFK, la biopsie peut donner lieu à une sous-estimation de la gravité des lésions, et dans bon nombre d'unités de FK, elle n'est pas un examen exploratoire courant<sup>1-4</sup>
- Les biopsies à deux passages amélioreraient la précision du diagnostic de la HLFK, mais une discordance concernant le stade de la fibrose a eu lieu dans 38 % des paires de biopsies dans une étude<sup>7</sup>

## Histologie de la HLFK<sup>1</sup>



- (A) Cholestase cholangiolaire avec bouchons de bile (flèche longue) et débris granulaires (pointe de flèche)
- (B) Cirrhose biliaire focale (ailleurs dans la section la structure était intacte)
- (C) Occlusion de la veine portale avec fibrose dense (pointe de flèche)
- (D) Nodularité observée dans la région ressemblant à une hyperplasie régénérative nodulaire (les pointes de flèches entourent le nodule)

Images fournies par David Kleiner, M.D., Ph. D., National Cancer Institute, Bethesda (Maryland).

1. Kamal, N. et coll. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:146-151. 2. Gelfond D., Borowitz D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:333-342. 3. Flass, T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2013;12:116-124. 4. Debray, D. et coll. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S29-S36. 5. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954-1962. 6. Leung, D.H. et coll. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50-S61. 7. Lewindon, P.J. et coll. *Hepatology.* 2011;53:193-201.





**Physiopathologie**



**Tableau  
clinique**



**Critères  
diagnostiques**



**Tests de dépistage  
et  
de surveillance**



**Hépatopathie  
non liée à la FK**



# Hépatopathie non liée à la FK



De nombreuses maladies peuvent causer une hépatopathie chronique (HC)<sup>1</sup>

- Souvent, l'évolution progressive des lésions entraîne une fibrose, qui devient une cirrhose en prenant de l'ampleur<sup>2</sup>
- Sur le plan clinique, l'hépatopathie est cirrhotique ou non
- La fonction hépatique synthétique peut varier en fonction du temps, et son absence est le signe d'une hépatopathie au stade ultime<sup>2</sup>



Sur le plan clinique, lorsque l'hépatopathie chronique devient une hépatopathie cirrhotique, il s'agit de<sup>3,4</sup> :

- cirrhose compensée, actuellement asymptomatique
- OU
- cirrhose décompensée, actuellement symptomatique



La gravité est souvent déterminée selon la classification de Child-Pugh

- Lors de l'évaluation en vue de la greffe hépatique, le score MELD (Model for End-stage Liver Disease) est utilisé<sup>5</sup>

1. Younossi Z.M. et coll. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:524-530. 2. American Liver Foundation. <https://liverfoundation.org/for-patients/about-the-liver/the-progression-of-liver-disease/> Consulté en février 2021.

3. Goldberg, D. et coll. *Gastroenterology*. 2017;152:1090-1099. 4. Zipprich, A. et coll. *Liver Int*. 2012;32:1407-1414. 5. Peng, Y. et coll. *Medicine*. 2016;95:e2877.



# Classification de l'hépatopathie non liée à la FK

## Classification de Child-Pugh<sup>1,2,3</sup>

- Des points sont attribués selon des critères de laboratoire et cliniques
- Le total indique la gravité de l'atteinte hépatique
- Selon les critères de laboratoire et cliniques, la classification de l'atteinte peut changer d'après les facteurs liés au foie (p. ex. les maladies intercurrentes, la consommation de drogue ou l'évolution des maladies sous-jacentes)

Points	1	2	3
Bilirubine* (mg/dl)	< 2	2–3	> 3
Albumine (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Temps de prothrombine (prolongation en secondes) ou RIN	< 4  < 1,7	4–6  1,7–2,3	> 6  > 2,3
Encéphalopathie	Aucun	Légère	Graves
Ascites	Aucun	Légère	Graves

Classe	Gravité	Score
A	Légère	< 7
B	Modérée	7–9
C	Grave	> 9

**REMARQUE :** Un score de 7 à 9 ou plus indique souvent une hépatopathie décompensée.

\* Les valeurs peuvent différer pour la cirrhose biliaire primitive.  
RIN = rapport international normalisé; TP = temps de prothrombine

1. Pugh, R.N.H. et coll. *Br J Surg.* 1973;60 (8):646-649. 2. U.S. Department of Veterans Affairs. <https://www.hepatitis.va.gov/cirrhosis/background/stages.asp> Consulté en février 2021.  
3. Merck Manual. <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/ChildTurPuScore.htm> Consulté en février 2021.



# Utilisation de biomarqueurs sériques en concomitance pour diagnostiquer les lésions au foie induites par les médicaments

Les aminotransférases ne sont pas exprimées spécifiquement dans le foie et pourraient donc être plus élevées en présence d'une rhabdomyolyse et d'un infarctus du myocarde<sup>1</sup>

- L'activité sérique de l'ALT est le marqueur chimique clinique par excellence des lésions au foie. L'ALT est surtout présente dans le foie et a une activité enzymatique plus faible dans les muscles squelettiques et le tissu cardiaque<sup>2</sup>
- L'AST est distribuée dans le cœur, les os, les muscles squelettiques et le foie<sup>1</sup>

En cas de lésions au foie induites par les médicaments, l'excrétion de bilirubine dans la bile diminue, et les concentrations sériques de bilirubine conjuguée et de bilirubine totale (y compris la bilirubine non conjuguée) augmentent<sup>1</sup>

Les définitions pour les lésions au foie induites par les médicaments comprennent l'une des valeurs seuil suivantes<sup>3</sup> :

$ALT \geq 5 \times LSN$

$PAL \geq 2 \times LSN$  après avoir écarté toute pathologie osseuse, ou

$ALT \geq 3 \times LSN$  plus bilirubine totale  $> 2 \times LSN$

PAL = phosphatase alcaline; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale.

1. Tajima, S. et coll. *Biochem Pharmacol.* 2019 Dec;170:113664. 2. Giannini, E.G. et coll. *CMAJ.* 2005;172:367-379. 3. Bessone, F. et coll. *Semin Liver Dis.* 2019;39:381-394.

L'utilisation de biomarqueurs en concomitance permet de poser un diagnostic plus sensible et précis que l'utilisation d'un seul biomarqueur<sup>1</sup>

