

# À propos d'un cas d'hépatite

Cours de 2<sup>e</sup> licence – janvier 2025

Giulia Jannone

# Cas clinique : fille de 14 ans

## Histoire clinique:

- Consulte son MG pour ictère et fatigue pendant le Ramadan
- Examen clinique:
  - Subictère, pas d'hépatosplénomégalie
  - Pas de signes d'atteinte hépatique chronique ni d'autres anomalies

## Bilan en externe:

- Hb 9.9 g/dL; MCV 66 fL; ferritine 4 µg/L; LDH 306 U/L (nl < 246)
- Bilirubine totale 2.5 mg/dl (directe 2 mg/dl); GGT 84 U/L (nl < 38)
- GOT 515 U/L (nl < 38), GPT 480 U/L (nl < 49)
- Lipase normale
- Plaquettes et coagulation normales, pas de syndrome inflammatoire

# Cas clinique : fille de 14 ans

Complément d'anamnèse:

- Origine marocaine, parents non consanguins
- ATCD prématurité 31 semaines (PN 800g)
- Pas d'épisode fébrile
- Pas de voyage récent
- Pas de symptômes gastro-digestifs
- Pas de perte de poids
- Pas de notion de toxique (! Paracétamol)
- Pas de ménorragies, régime très pauvre en viande et en légumes

# Quel bilan complémentaire en priorité ?

*Une seule réponse*

- Haptoglobine
- Sérologie(s) virale(s)
- Auto-anticorps
- Céruloplasmine et cuivre sanguin
- Maladie coeliaque
- Screening maladies métaboliques
- Échographie hépatique
- Aucun bilan mais à reconrôler après 1 semaine

# Quel bilan complémentaire en priorité ?

*Une seule réponse*

- Haptoglobine
- Sérologie(s) virale(s)
- Auto-anticorps
- Céruloplasmine et cuivre sanguin
- Maladie coeliaque
- Screening maladies métaboliques
- Échographie hépatique
- Aucun bilan mais à reconrôler après 1 semaine

# Quelles sérologies virales?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- HEV
- HAV
- HBV
- HCV
- EBV, CMV
- HSV1, HSV2
- HHV6, parvovirus B19
- Adénovirus, entérovirus

# Quelles sérologies virales?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

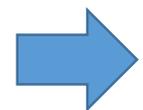
- HEV
- HAV
- HBV
- HCV
- EBV, CMV
- HSV1, HSV2
- HHV6, parvovirus B19
- Adénovirus, entérovirus

# Bilan réalisé en externe

- Sérologies virales (HAV, HEV, HBV, EBV, CMV, HSV) : négatives
- Auto-anticorps (FAN, SMA) : négatifs

Deux semaines plus tard:

- Toujours anémie ferriprive (ne prend pas son fer); LDH 250 U/L
- Bilirubine normalisée
- GGT 46 U/L; GOT 101 U/L; GPT 116 U/L



Référée à Saint-Luc pour suite de la prise en charge

# Quel bilan complémentaire?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- Sérologie(s) virale(s)
- Auto-anticorps
- Electrophorèse des protéines
- Céruloplasmine et cuivre sanguin
- Alpha1-antitrypsine
- Maladie coeliaque
- Acides organiques urinaires et acides aminés sanguins
- Echographie hépatique

# Quel bilan complémentaire?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- Sérologie(s) virale(s)
- Auto-anticorps
- Electrophorèse des protéines
- Céruloplasmine et cuivre sanguin
- Alpha1-antitrypsine
- Maladie coeliaque
- Acides organiques urinaires et acides aminés sanguins
- Echographie hépatique

# Quels auto-anticorps?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- pANCA
- FAN
- Ac anti-muscle lisse
- Ac anti-SLA
- Ac anti-LKM1
- Ac anti-LC1
- Ac anti-mitochondrie

# Quels auto-anticorps?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- pANCA
- FAN
- Ac anti-muscle lisse
- Ac anti-SLA
- Ac anti-LKM1
- Ac anti-LC1
- Ac anti-mitochondrie

# Quel dépistage de la maladie coeliaque?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- IgG totaux
- IgA totaux
- IgG anti-gliadine
- IgA anti-gliadine
- IgA anti-transglutaminase
- IgA anti-endomysium
- HLA DQ2-DQ8

# Quel dépistage de la maladie coeliaque?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- IgG totaux
- IgA totaux
- IgG anti-gliadine
- IgA anti-gliadine
- IgA anti-transglutaminase
- IgA anti-endomysium
- HLA DQ2-DQ8

# Bilan réalisé à Saint-Luc

- Contrôle :
  - Toujours anémie microcytaire ferriprive malgré supplémentation PO (Hb 10.9)
  - Bilirubine et GGT normaux
  - GOT 68 U/L (nl < 35) et GPT 61 U/L (nl < 35)
- Céruloplasmine, cuivre sanguin et alpha1-antitrypsine normaux
- IgA totaux normaux et IgA anti-transglutaminase négatifs
- Hypergammaglobulinémie (18.86 g/L, nl < 15)
- Contrôle FAN, Ac anti-muscle lisse, Ac anti-LKM1 (-); pANCA, Ac anti-SLA, Ac anti-LC1 (-)
- Contrôle HAV IgM toujours (-)
- Echographie sans particularités

# Diagnostic différentiel de l'hypergammaglobulinémie

□ ...

# Diagnostic différentiel de l'hypergammaglobulinémie

- Causes auto-immunes/inflammatoires (lupus, HAI, MICI, arthrite juvénile,...)
- Causes infectieuses (infection chronique, muco, abcès, strepto, EBV, CMV,...)
- Néoplasies/syndromes lymphoprolifératifs (LLA, Hodgkin, PTLD,...)
- Cirrhose
- Autres plus rares (médicamenteuse, déficits immunitaires,...)

# Quelle prise en charge?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- Endoscopie haute
- Endoscopie haute et basse
- Biopsie hépatique
- Contrôle à 1 mois

# Quelle prise en charge?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- Endoscopie haute
- Endoscopie haute et basse
- Biopsie hépatique
- Contrôle à 1 mois

# Diagnostic différentiel de l'hépatite aiguë

- Infectieuse: hépatite virale
- Auto-immune: hépatite auto-immune, maladie coeliaque
- Toxique: paracétamol, drogues, champignons
- Métabolique/génétique: Wilson, déficit  $\alpha$ 1AT, fructosémie,...
- Immuno-hématologique: SAM, leucémie, FMF,...
- Vasculaire: Budd-Chiari, foie cardiaque, foie de choc
- Mécanique: obstacle sur la voie biliaire
- Idiopathique

Penser aux causes traitables

# Quelques mois plus tard

- Reviennent car ont fait bio pour fatigue: toujours cytolyse et anémie
- Examen clinique sans particularités
- Bio à Saint-Luc :
  - Hb 8.8 g/dL; MCV 61 fL; ferritine 5 µg/L (malgré fer PO)
  - Hyperplaquettose 460 000/µl; CRP négative
  - Bilirubine normale
  - GOT 409 U/L (nl < 35), GPT 321 U/L (nl < 35), GGT 109 U/L (nl < 40)
- Hypergammaglobulinémie à 20.05 g/L (nl < 15)
- FAN, Ac anti-muscle lisse, Ac anti-LKM1, Ac anti-LC1, Ac anti-SLA (-), ANCA 1/40
- Echographie:
  - Espaces portes discrètement hyperéchogène, pas de splénomégalie
  - Pas d'anomalie des voies biliaires
  - Pas d'épaississement des parois intestinales

# Quelle prise en charge?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- Endoscopie haute
- Endoscopie haute et basse
- Biopsie hépatique
- Contrôle à 1 mois

# Quelle prise en charge?

*Une ou plusieurs réponse(s)*

- Endoscopie haute
- Endoscopie haute et basse
- Biopsie hépatique
- Contrôle à 1 mois

# Bilan réalisé

Endoscopie haute :

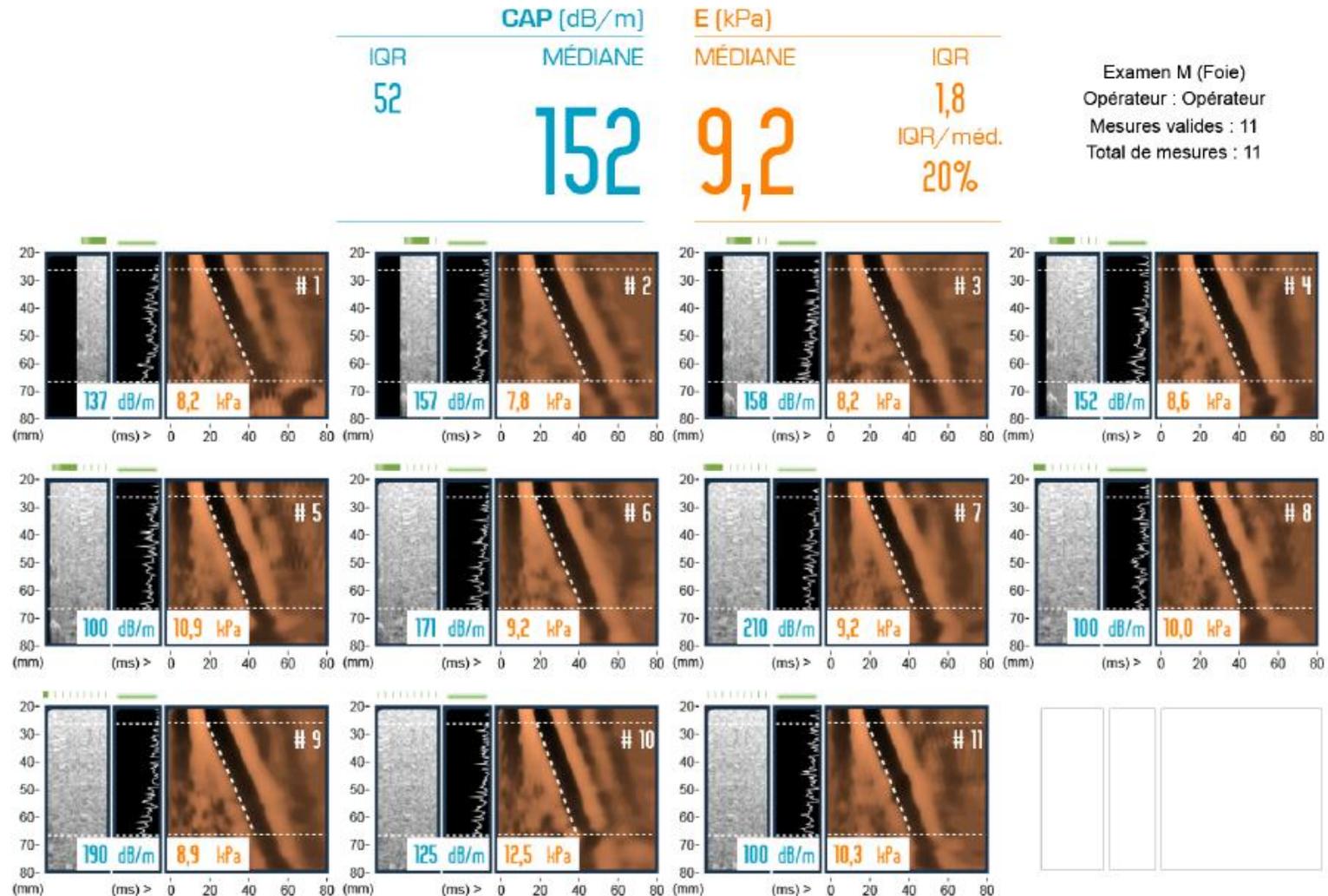
- Discrète gastrite chronique antrale, non active
- H. Pylori : IHC et culture (-)

Biopsie hépatique:

- Infiltrat inflammatoire lobulaire et portal lympho-plasmocytaire
- En faveur d'une **hépatite auto-immune**
- Fibrose: Metavir F2

# Fibroscan

= élastométrie impulsionnelle ultrasonore



Score	Interprétation
<b>CAP = stéatose</b>	S1 = 238-260 dB/m S2 = 260-290 dB/m S3 = >290 dB/m
<b>Élasticité = fibrose</b>	Norme = 2-7 kPa
<b>IQR (interquartile range) = critère de qualité de l'examen</b>	Valide si < 30%

# Traitement

- Start methylprednisolone et azathioprine
- Fer IV

# Évolution

- Normalisation complète de la biologie après 1 mois
- Normalisation du fibroscan après 3 mois
- Résolution anémie rapidement après administration de fer

# Diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire ferriprive réfractaire au traitement par fer oral



# Diagnostic différentiel de l'anémie microcytaire ferriprive réfractaire au traitement par fer oral

- ❑ Si pas de normalisation du bilan martial:
  - ❑ Malabsorption: maladie coeliaque, Crohn,...
  - ❑ Hémorragie chronique: digestive (MICI, Meckel, HP,...), génitale (ménometrorragies), autres (ORL)
  - ❑ Mauvaise compliance, thé/café ++ (> < vitC), IPP
- ❑ Si persiste malgré normalisation bilan martial: électrophorèse Hb pour exclure  $\beta$ -thalassémie
- ❑ Si fer sérique bas mais ferritine élevée: causes inflammatoires (Crohn, Hodgkin, lupus,...)

Ici anémie microcytaire régénérative de résolution rapide et prolongée après fer IV



Régime inadéquat et mauvaise compliance au traitement PO

# Hépatite auto-immune

	Type 1	Type 2	Overlap syndrome
<b>Population</b>	Pédiatrique et adulte (âge pubertaire ++) Filles > garçons (3-4/1)	Pédiatrique surtout (jeunes enfants) Filles > garçons (10/1)	Pédiatrique surtout  Filles = garçons (1/1)
<b>Incidence</b>	0.5-3/100 000	< 0.5/100 000	
<b>Présentation clinique</b>	Hépatite aigue Insidieuse Cirrhose	Hépatite aigue Hépatite fulminante	Idem type 1 + atteinte biliaire (cholangite sclérosante)
<b>Auto-anticorps</b>	Anti-nucléaires Anti-muscle lisse (! actine) (Anti-SLA) (pANCA)	Anti-LKM1 Anti-LC1 (Anti-SLA)	Anti-nucléaires Anti-muscle lisse pANCA (75%)
<b>IgG</b>	85% élevés	75% élevés	
<b>Pathologies associées</b>	Autres atteintes AI (20%) MII (~20%)	Autres atteintes AI (20%) Déficit en IgA (40%) Syndrome APECED	Autres atteintes AI MII (~45%)

# Hépatite auto-immune séronégative

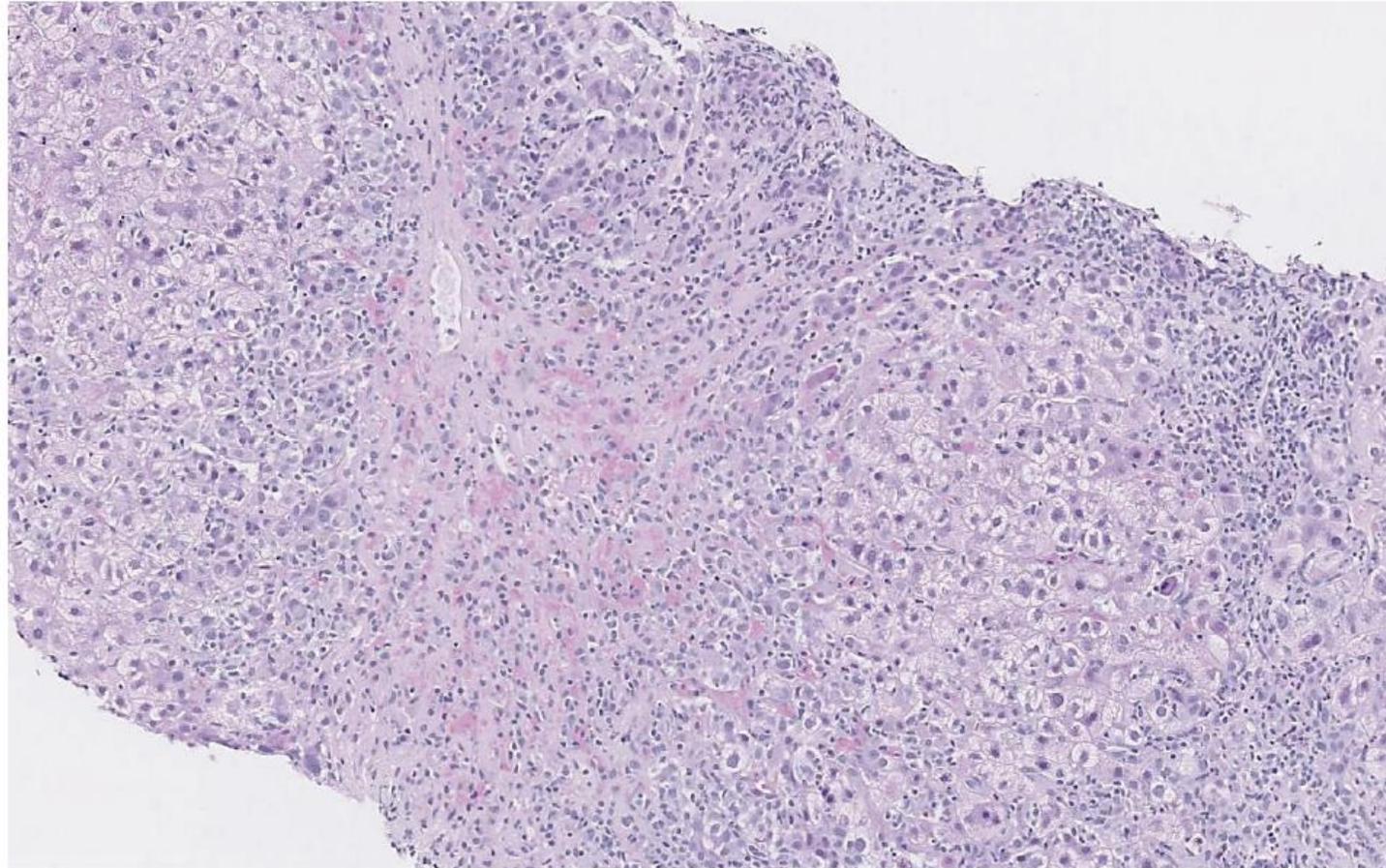
- Prévalence inconnue
- Pas de positivité des auto-anticorps
- Autres caractéristiques de l'hépatite auto-immune présentes (histologie ++)
- Bonne réponse au traitement immunosuppresseur
- Parfois associée à anémie aplasique

# Hépatite auto-immune: diagnostic

- Cytolyse
- Hypergammaglobulinémie
- Auto-anticorps
- Histologie : hépatite d'interface = n°1

Toujours y penser en cas de cytolyse car présentation clinique et âge variables + importance d'instaurer un traitement précoce

# Hépatite d'interface



**Figure 1** ► Infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire dans les régions portales et péri-portales, avec ponts fibro-inflammatoires entre les zones portales et centro-lobulaires (cas d'hépatite auto-immune sévère aigue). (Photo Pr Ch. Sempoux).

# Hépatite auto-immune: pronostic

- Bonne réponse au traitement de 1<sup>e</sup> ligne dans 75-90% des cas
- 40% rechutes : ré-intensification du traitement / 2<sup>e</sup> ligne (! Compliance chez l'adolescent)
- Arrêt du traitement possible chez ~20% des type 1 (rare chez type 2)
- Progression des lésions biliaires malgré traitement chez 50% des overlap
- 20% transplantation hépatique pour les overlap syndrome et 10% pour les autres, risque rejet majoré et récurrence possible sur le greffon

Instauration précoce d'un traitement indispensable

# Diagnostic différentiel de la cytolyse chronique pauci-symptomatique

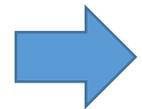
Causes hépatiques	Causes extra-hépatiques
Obésité (MAFLD) = n°1 (diagnostic d'exclusion)	Myopathie – cardiopathie
Infection virale (virus hépatotrope*)	Macro-GOT (GOT uniquement)
Hépatite auto-immune/overlap syndrome	Infections virales à répétition (jeune enfant)
Maladie coeliaque	
Maladie de Wilson	
Déficit en alpha-1 antitrypsine	
Mucoviscidose	
Syndrome de Shwachman-Diamond	
Toxiques (alcool, drogues, médicaments)	
Causes métaboliques/génétiques plus rares	<i>*HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, HSV1/2, adénovirus, entérovirus, HHV6, parvoB19</i>

# Cytolyse chronique: bilan de 1<sup>e</sup> intention

- Contrôle GOT-GPT et GGT (mieux que PAlc)
- Hémogramme, bilirubine totale et directe, albumine, INR
- CPK
- HBV, HCV (+- HAV, EBV, CMV)
- Électrophorèse des protéines, FAN, SMA, LKM-1 (+- LC-1, SLA, pANCA)
- Alpha1-antitrypsine
- Céruloplasmine, cuivre sanguin (si > 3 ans)
- IgA totaux et IgA anti-transglutaminases
- Echo-doppler hépatique

# Cytolyse chronique: bilan de 2<sup>e</sup> intention

- Elastase fécale
- Test à la sueur
- Analyses métaboliques (ac org U, aa plasm, lactates, NH<sub>3</sub>,...)
- Analyses génétiques (ATP7B, cholestases génétiques,...)
- Endoscopie haute, ERCP, cholangiIRM
- Biopsie hépatique



Au cas par cas selon le tableau clinique, en centre spécialisé

# Conclusions: cytolyse chronique pauci-symptomatique

- Toujours contrôler une cytolyse jusqu'à normalisation complète
- Toujours exclure une cause traitable (HAI, Wilson, maladie coeliaque)
- Cytolyse liée à l'obésité (MAFLD) = diagnostic d'exclusion
- Référer en cas de non-normalisation après bilan de 1<sup>e</sup> intention

# Références

- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:345–360.
- Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the american association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2020;72:671–722.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18017.
- Jannone G, E Sokal. Les hépatopathies auto-immunes de l'enfant. *Louvain Médical.* January 2014.
- Khedr MA, Salem TA, Boghdadi GM, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children : A real diagnostic challenge. *Wien Klin Wochenschr.* 2022 Mar;134(5-6):195-201.
- Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol.* 2013 May 14;19(18):2740-51.
- Afanetti M, Gonzales E, Tissières P. Insuffisances hépatocellulaires du nourrisson et de l'enfant. *EMC* 2010.
- Clemente MG, Schwarz KB. Hepatitis: general principles. *Pediatr Rev.* 2011 Aug;32(8):333-40. doi: 10.1542/pir.32-8-333.
- Berardi G, Tuckfield L, DeVecchio MT, et al. Differential Diagnosis of Acute Liver Failure in Children: A Systematic Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020 Nov; 23(6): 501–510.
- Lo MS, Zurakowski D, Son MB. Hypergammaglobulinemia in the pediatric population as a marker for underlying autoimmune disease: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 Nov 1;11(1):42. doi: 10.1186/1546-0096-11-42.