



CAS CLINIQUE FOIE COMPLEXE

UNE MALADIE HEPATIQUE INEXIPLIQUEE

Anna Sessa

- Service d'Hépatologie, Hôpital Henri-Mondor, APHP*
- Université Paris-Est Créteil, Faculté de Médecine*
- Inserm, U955, Team 18, Créteil, France.*

Aucun conflit d'intérêt

Patient de 37 ans adressé en consultation d'hépatologie pour exploration d'une cholestase anictérique (PAL 2N, GGT=2N), retrouvée sur un bilan sanguin demandé par son généraliste 6 mois plus tôt devant un épisode de douleurs abdominales associées à des vomissements rapidement résolutif

Mode de vie:

Né en Tunisie, arrivée en France en 2009.

Absence d'intoxication alcoolique tabagique.

Plusieurs voyages à l'étranger : Europe, États-Unis, Malaisie, Maghreb,

Travaille comme ingénieur chez Amazon.

Sport: apnée en bassin.

Deux enfants de 5 ans et 2 mois

Principaux antécédents :

- Cholécystectomie en 2006 en Tunisie,
- Angiocholite en 2007 pour un calcul enclavé de la VPB: CPRE.

Traitement

0

Examen clinique:

Poids 95 kg, taille 180 cm, IMC=29. Examen normal

Bilan biologique le jour de la consultation:

ASAT 88 U/l (<50), ALAT 98 U/l (<50), Gamma GT 666 U/l (<60), Phosphatases Alcaline 382 U/l (<130), Bilirubine totale 5 µmol/l

Hb 14 g/dl, PLQ >150 G/l, TP 100%, albumine 38 g/dl

AgHBs < 0, Anti-HBc, sérologie VHC < 0

Bilan martial normal

EPP sans particularité, dosage pondéral des immunoglobuline normal

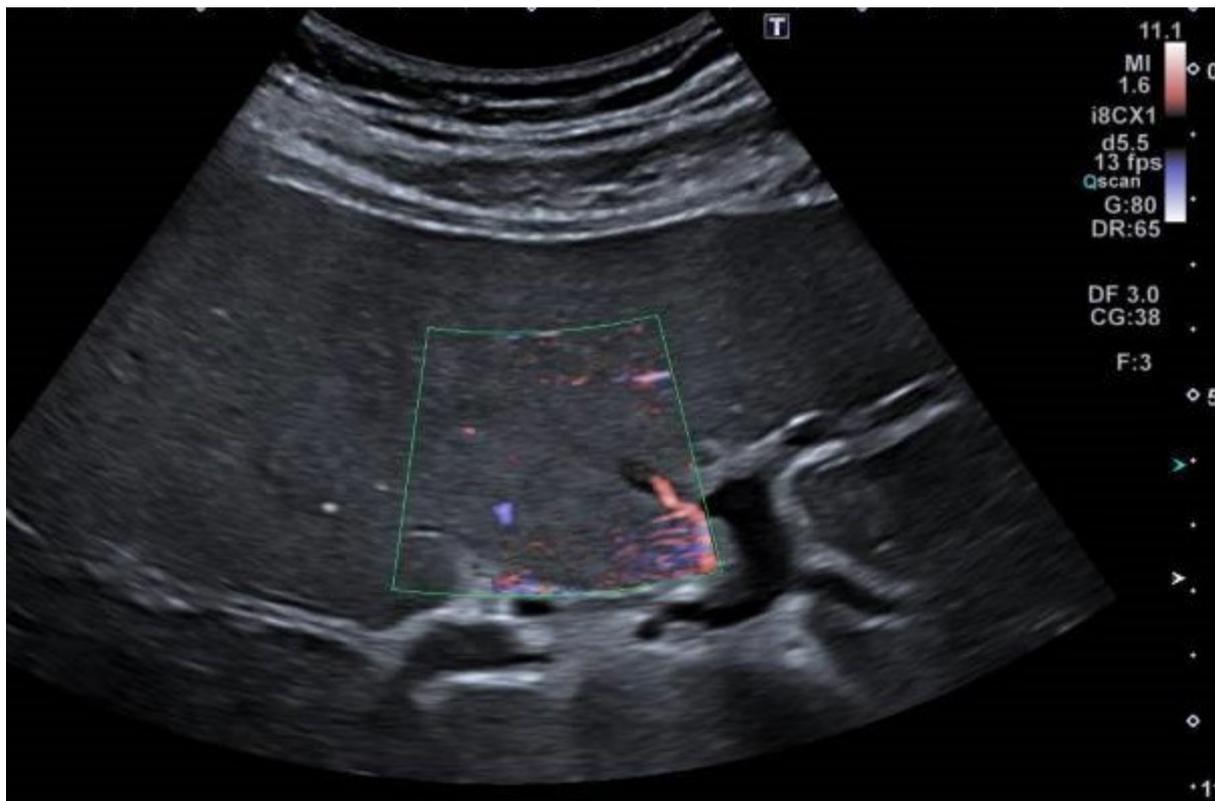
TSH, CPK normaux, bilan lipidique normal

Auto-anticorps négatifs

Elastométrie

6.7 kPa, IQR 6%, CAP=

Echodoppler hépatique:

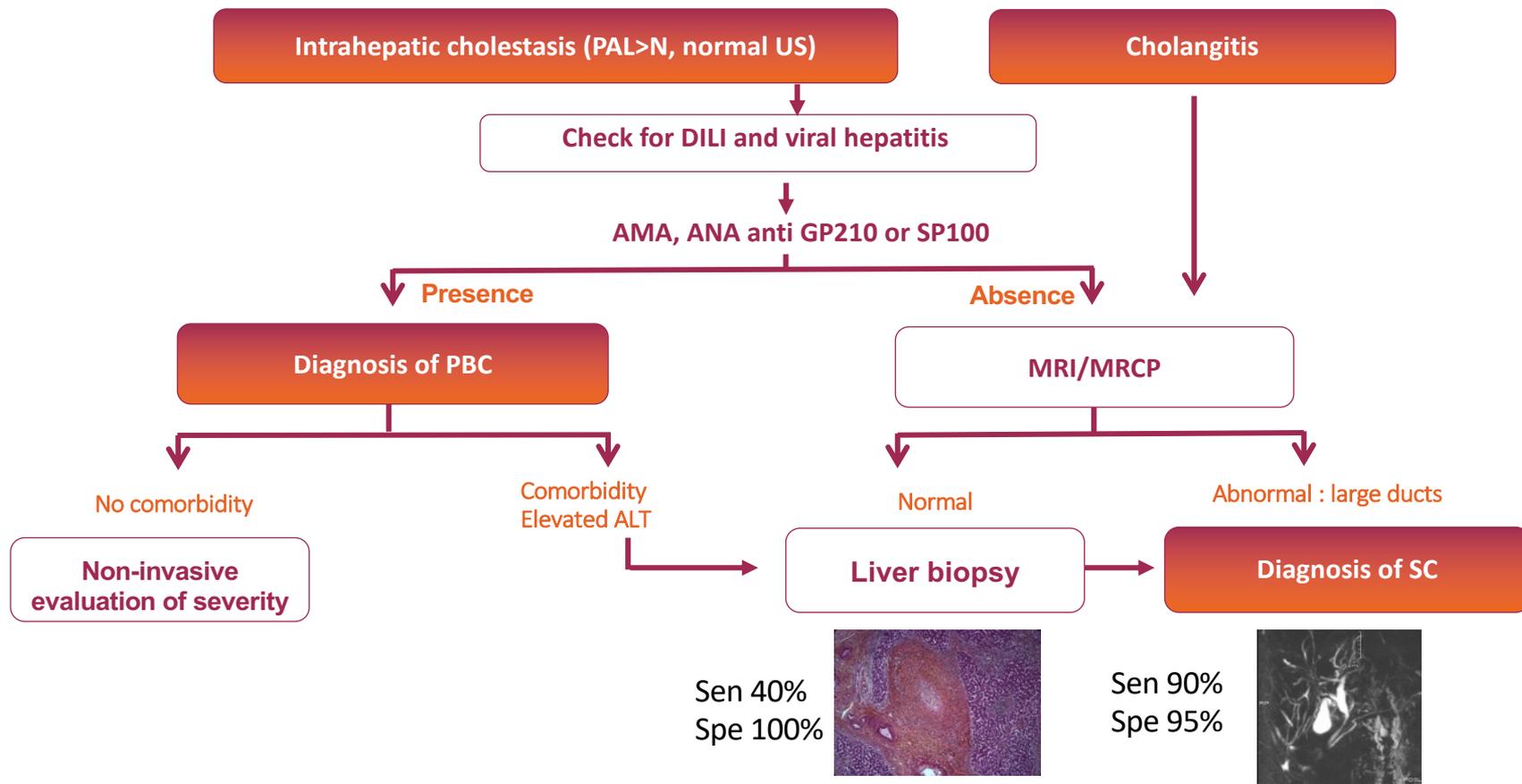


Absence de dilatation des VBIH, d'épaississement des parois biliaires, et de queues de comètes.

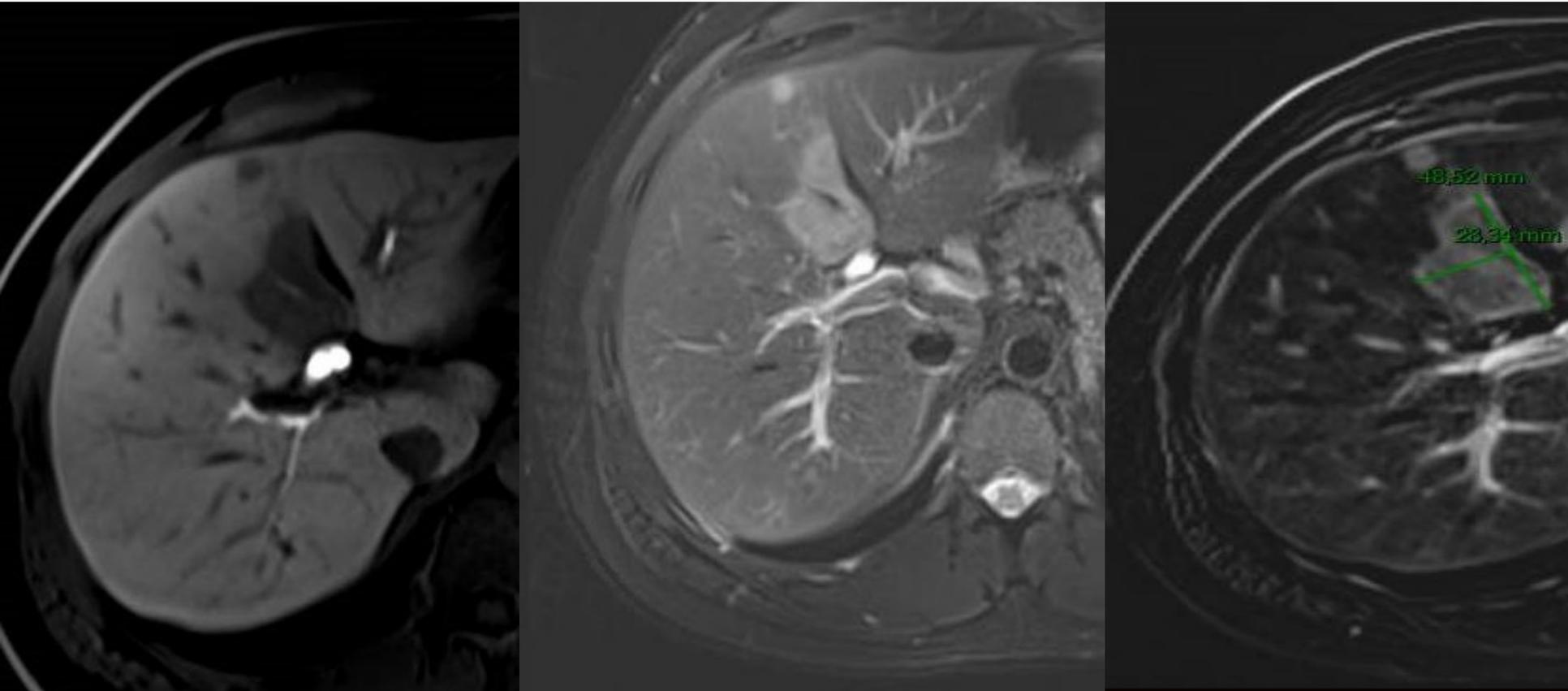
Q1: Quel examen complémentaire demandez-vous en première intention ?

- 1) Recherche de mutations sur le gène ABCB4
- 2) Echographie de contraste pour sensibiliser la recherche de queues de comètes
- 3) IRM hépatique avec séquences de cholangio-IRM
- 4) Echo-endoscopie

Algorithme diagnostique des cholestases chroniques



IRM hépatique multihance

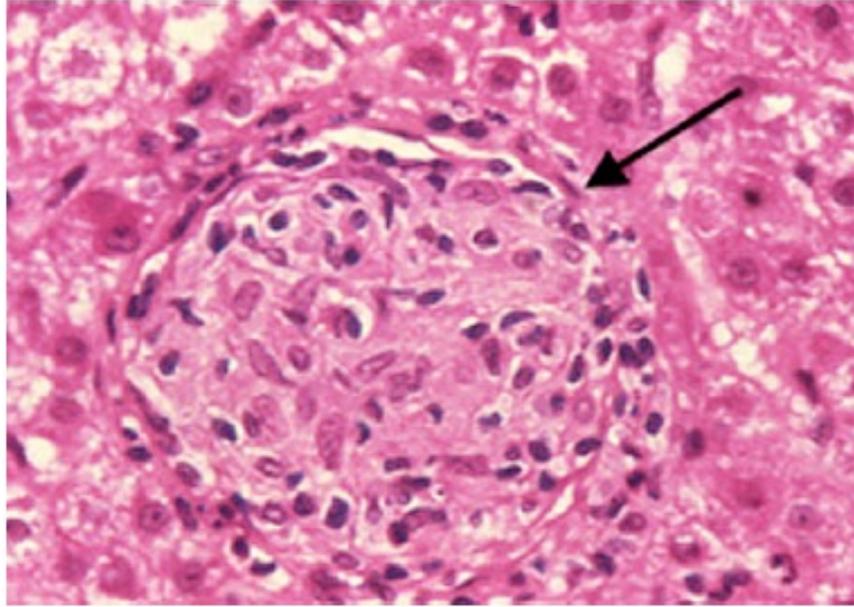


Plage du segment IV de 48 x 27 mm associée à un nodule de 10 mm sous-capsulaire adjacent : en isosignal T1, hypersignal T2. Rehaussement homogène au temps artériel de la plage et du nodule adjacent avec homogénéisation au temps portal et tardif sans lavage. Cholangiogramme normal.

Quelle est votre conduite diagnostique?

- 1) TEP scan FDG +/- choline
- 2) Biopsie écho-guidée en foie tumoral et non tumoral
- 3) Résection chirurgicale
- 4) Surveillance IRM à 3 mois

Biopsie hépatique:



Foie tumoral: 4 fragments, mesurant un total d'environ 40mm. Très nombreux granulomes épithélioïdes, très rarement centrés par une nécrose peu abondante.

Absence d'infiltrat suspect, de lymphome de Hodgkin.

Les colorations spéciales n'ont pas mis en évidence d'agent pathogène.

La localisation des granulomes est par place difficile à déterminer. Elle semble à la fois portale et lobulaire.

Foie non tumoral: pas de stéatose, pas de fibrose.

La granulomatose hépatique : un cauchemar diagnostique

Granuloma etiologies	Granuloma characteristics
Autoimmune	
Sarcoid	Noncaseating epithelioid granulomas
Primary biliary cirrhosis	Noncaseating granulomas near portal triads
Infectious	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	AFB inside epithelioid granulomas and giant cells often with ring of lymphocytes and histiocytes
<i>M avium intracellulare</i>	Aggregates of foamy macrophages in parenchyma and portal triads with +AFB stain
<i>M leprae</i>	Foamy histiocytes in portal tracts and lobules with multiple AFB found
Brucella	Noncaseating granulomas
Rickettsia	Fibrin ring surrounding vesicle of fat
Francisella	Suppurative microabscesses with surrounding macrophages
Listeria	Microabscesses with small granulomas
<i>Bartonella henselae</i>	Stellate abscesses with three distinct zones
<i>Tropheryma whipplei</i>	Epithelioid granulomas
Histoplasma	Macrophages and lymphocytes with histoplasma and epithelioid cells in center
Schistosoma	Eosinophils with fibrosis and collagen deposition in peri-portal and peri-sinusoidal areas often with egg at the center
Leishmania	Fibrin ring or epithelioid granulomas
Hepatitis C	Epithelioid granulomas
Drugs and Chemicals	Granulomas with eosinophils
Malignancy	Non-necrotic granulomas

Bilan étiologique complémentaire:

- Bilan auto-immune: : ANA <1:80, ASMA <1:40, Anti LKM 1:1:40, ANCA négatifs, anti sp100 et gp210 négatifs. Anti-ENA négatifs, anti ADN négatifs.
- Sérologie Coxiella : négative
- Sérologie Brucellose : négative
- Sérologie Bartonelle : négative
- Sérologie syphilis : EIA négatif
- Sérologie EBV : IgG VCA positive , PCR détectable, non quantifiable
- Sérologie CMV : IgG positive, IgM négative, PCR indétectable
- PCR HSV1/2 et VZV indétectables
- Sérologie VHA : négative
- Sérologie VHB : négative
- Sérologie VHC : négative
- Sérologie VIH : négative
- PCR VHE indétectable

- Scanner thoracique normal

Sur la biopsie hépatique:

- Culture bactériologique standard : négative
- Culture bactériologique standard : négative
- Culture mycobactériologique : négative en 42 jours
- PCR M. tuberculosis : négative

A man in a black suit is shown from the back, looking thoughtful with his hand on his head. The background is a bright blue sky with white clouds and several large, white question marks scattered throughout. The text "Dossier à présenter au staff" is written diagonally across the image.

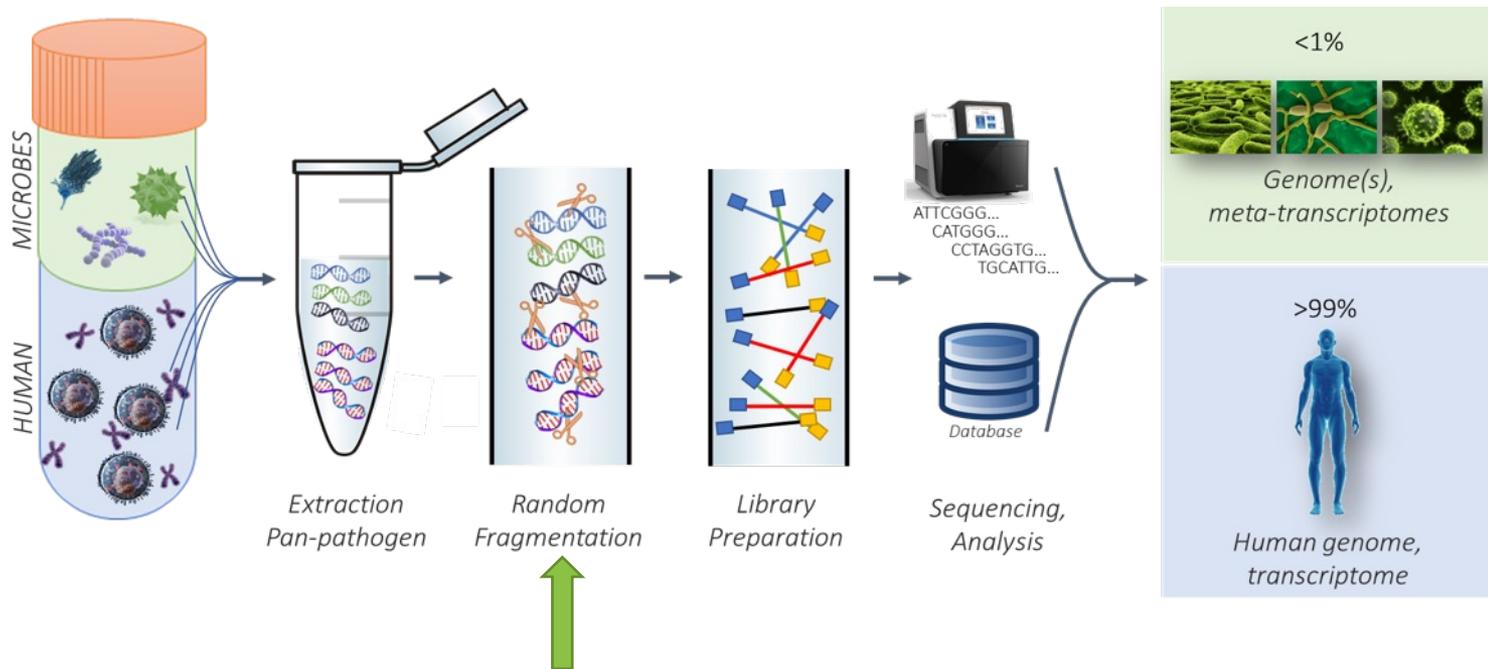
Dossier à présenter au staff

Q3 : Quelle est la (bonne) décision du staff?

- 1) Surveillance (granulomatose idiopathique)
- 2) Corticothérapie d'épreuve
- 3) Traitement antituberculeux d'épreuve
- 4) **Passer la seconde (médecine 2.0)**

Approche métagénomique Shotgun (SMg)

- Métagénomique : étude de la totalité du contenu génétique d'un échantillon par séquençage à haut débit
- Dans le cadre d'une infection chez l'homme :



NGS Henri Mondor



15189 & 17025
 CNR LE SARS-COV-2
 LBMR Metagénomique
 LBMR Comparaison de souches



Tous types de
 prélèvements y
 compris Paraffine



Rapport de
 Métagénomique
 avec
 interprétation

Echantillon : 1907M200330
 Logiciel : Metamix v2.1.1
 Date : 24-07-2019

Nombre de séquences

Librairies	ADN	ARN
Total	48 676 202	12 798 610
Filtres qualités	32 469 964	7 498 994
Séquences soustraites		
Humain	32 218 335	7 212 438
Séquences analysées		
Taxons non pathogènes 5 613 26 894		
Séquences analysées		
Bactéries	307	110 797
Virus	0	417
Champignons	1	974
Parasites	0	1
Autres	34 004	98 084

Résultats

Bactéries
 Non retrouvé
 Virus

Quantité faible
 Champignons

Plateforme GenoBioMICS



Extraction et pré-PCR

Préparation de librairie

Séquençage

Analyse

Métagénomique

Acidovorax sp.; Mycobacterium sp. Absence d'amplification d'un génome viral ou fongique. A noter que cet examen a été réalisé à partir d'un grattage de lame récupérée en Anatomie Pathologique.

 Diagnostic de tuberculose à localisation exclusivement hépatique chez un sujet immunocompétent

Literature Update



La tuberculose à localisation hépatique: une rare forme de tuberculose

Très peu de cas décrits en littérature

Garmpis et al. Case reports in Surgery 2020

Chong VH et al. Singapore Med J. 2010

Saluja SS, et al. BMC Surg. 2007

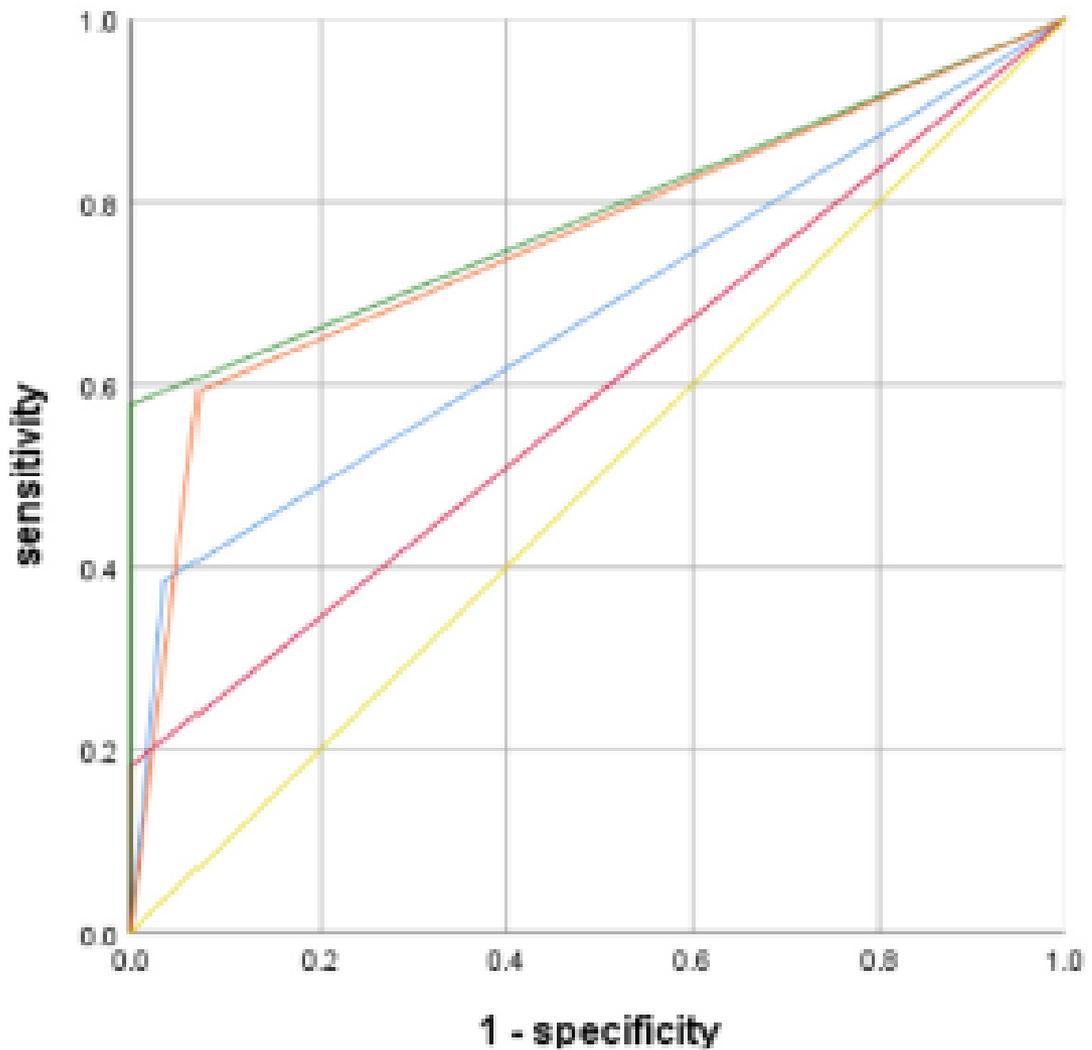
Alvarez SZ. J Gastroenterol. 2006

Essop AR et al. Q J Med. 1984

Mourad MM, et al. Oxf Med Case Reports. 2014

Approche métagénomique pour le diagnostic de tuberculose extrapulmonaire

Etude chinoise sur 208 patients ayant des échantillons non-pulmonaire négatifs pour le BK



- Xpert
- MGIT 960
- mNGS
- MGIT960+Xpert
- reference line

mNGS est supérieure en terme de sensibilité par rapport aux tests de dernières générations avec des résultats rapides en 48 heures

...Et notre patient?

Début d'un traitement de la tuberculose par quadrithérapie standard (Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Etambutanole).

Après 4 mois de traitement:



Presque complète régression des
plages mal limitées du foie gauche

Normalisation des tests hépatiques

A.Sessa, C.Rodriguez, J. Calderaro, S.Fourati, G. Amaddeo, JM. Pawlowsky, V. Leroy

APHP, Hôpital Henri-Mondor, 1 Rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil, France

Results

Fig.1 Flow chart showing study population.

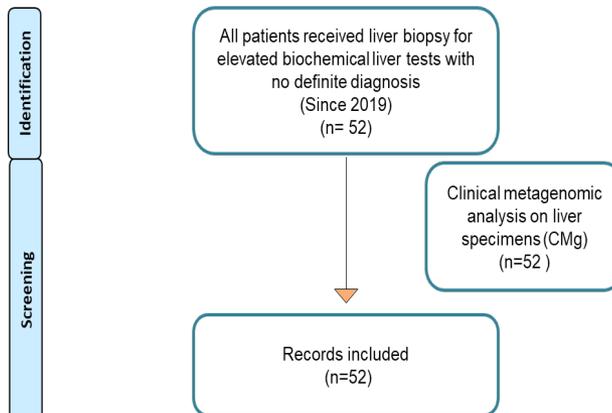


Table 1. Baseline characteristics of patients

Study population	
	% (N = 52)
Sex (% of males)	65.4 (N=34)
Age (mean ±SD)	54.2±16.9
Immunosuppression	61.5 (N=32)
Acute abnormal liver biochemistry tests	57.7 (N=30)
Acute cytolysis	21.2 (N=11)
Acute cholestatic or mixed pattern	36.5(N=19)
Chronic abnormal liver biochemistry tests	42.3 (N=22)
Chronic cytolysis	3.9 (N=2)
Chronic cholestatic or mixed pattern	38.6 (N=20)
Positive CMg	20 (N=10)
Putative cofactors	3.8 (N=2)
Definitive diagnosis	73 (N=38)

Tab 2. Characteristics of 8 patients with true positive CMg results.

Patient	Age	Sexe	Acute presentation	Diagnostic	CMg
1	69	M	NO	Active phase of HBV infection	HBV
2	66	F	YES	HBV/ HDV Hepatitis	HVD
3	67	M	YES	Acute on chronic liver failure	Sphingobium spp
4	75	M	YES	Granulomatous disease	Human Mastadenovirus C
5	39	M	YES	Acute hepatitis C	HCV
6	50	M	YES	Acute HVE hepatitis	HEV
7	62	M	YES	HBV/ HDV Hepatitis	HDV
8	37	M	NO	Tuberculosis	Acidovorax Micobacterium

Conclusions

CMg performed on liver tissue is technically feasible and may bring etiologic diagnostic in patients with non-elucidated acute or chronic liver disease.

Introduction

Diagnostic of acute and chronic liver diseases (CLD) may be challenging when main etiologies are absent. Liver histology usually provides hints but often fails to accurately identify the etiologic factor. Clinical metagenomics (CMg) is a new technique based on sequencing of nucleid acids allowing the identification of microorganisms in an exhaustive manner.

Aim

Our aim was to evaluate the performance of CMg for the diagnosis of non-elucidated liver diseases.

Method

All patients seen between 2019 and 2021 in a single tertiary centre for a non-elucidated liver disease and received hepatic biopsy were included. Inclusion criteria were elevated biochemical liver tests with no definite diagnosis. The cut-off of 6 months discriminated acute and chronic profiles. CMg was performed on each liver biopsy specimen

