



FILFOIE

Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant

5^e Journée Filfoie
28 novembre 2019



The prevalence of anti-Hexokinase-1 and anti-Kelch-like 12 peptide antibodies in patients with Primary Biliary Cholangitis is similar in Europe and North America: A large international, multi-center study

Norman GL et al, Front. Immunol. (april 2019)



Anne Minello, CHU Dijon

10-15% de CBP AMA négative:

- augmentation de la sensibilité diagnostique par les anti-M2
- mais aussi par les ac anti-nucléaires de type anti-sp100, anti-gp210 (et anti-p62).

En 2012, 2 nouveaux ac, **l'anti-Hexokinase-1 (HK)** et **l'anti-Kelch-like 12 peptide (KL)** sont décrits dans une cohorte de patients avec CBP avec **une bonne spécificité diagnostique.**

L'objectif de cette étude était de regarder la prévalence des anti-KL et anti-HK chez des patients avec CBP en Europe et au Canada.

Matériel et méthodes

487 pts avec CBP ou overlap CBP/HAI (EASL), testés : anti-KL, anti-HK et anti-M2.

Fréquence des anti-HK et anti-KL dans les différentes cohortes géographiques

TABLE 1 | Frequency of anti-HK-1, anti-KL-p, and anti-HK-1 and/or anti-KL-p in each geographic cohort and in a combined cohort including all patients.

	Total Cohort N =	Anti-HK-1+			Anti-KL-p+			Anti-HK-1+ and/or KL-p+		
		No. (%) MIT3+	No. (%) MIT3-	P-value	No. (%) MIT3+	No. (%) MIT3-	P-value	No. (%) MIT3+	No. (%) MIT3-	P-value
Barcelona	224	75/195 (38.5)	10/29 (34.5)	0.8379	49/195 (25.1)	3/29 (10.3)	0.0991	103/195 (52.8)	13/29 (44.8)	0.4341
Calgary	97	48/90 (53.3)	1/7 (14.8)	0.0592	23/90 (25.6)	2/7 (28.6)	1.000	59/90 (65.6)	3/7 (42.9)	0.2486
Edmonton	104	45/87 (51.7)	2/17 (11.8)	0.0028	22/87 (25.2)	2/17 (11.8)	0.9476	54/87 (62.1)	3/17 (17.6)	0.0014
Warsaw	41	12/26 (46.2)	3/15 (20.0)	0.1772	6/26 (23.1)	3/15 (20.0)	1.000	15/26 (57.7)	5/15 (33.3)	0.1971
Salamanca	21	9/16 (56.3)	2/5 (40.0)	0.6351	9/16 (56.3)	1/5 (20.0)	0.0251	9/16 (56.2)	1/5 (20.0)	0.6065
COMBINED	487	189/414 (45.7)	18/73 (24.7)	0.0008	103/414 (24.9)	14/73 (19.2)	0.3725	240/414 (58.0)	28/73 (38.4)	0.0022

P-values <0.5 are considered significant and indicated by bold type.

Discussion-conclusion

- La prévalence de ces anticorps est la même au Canada et en Europe.
- Ces 2 anticorps combinés permettent de diagnostiquer **40% des CBP anti-M2 négatives.**

Magnetic resonance cholangiogram patterns and clinical profile of Ketamine-related cholangiopathy in drug users.

Seto W-K et al, J Hepatol 2018;69:121–128



Anne Minello, CHU Dijon

La Kétamine

Kétamine :

Symptômes urinaires : Hydronéphrose, hématurie douloureuse, dysurie.

Anomalies biliaires: 10 cas d'atteinte hépatique signalée à l'ANSM entre 2014 et 2017.



(1) Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. CNS spectrums 2013;18(4):171-4.

Objectif: Décrire les anomalies radiologiques de la
cholangiopathie liée à la Kétamine.

Méthode : cholangio-IRM

- chez des patients chinois > 18 ans
- signalés par un réseau de lutte contre la toxicomanie à Hong Kong
- avec **soit des PAL élevées, soit des symptômes urinaires > 6 mois.**
- utilisant de la Kétamine à visée récréative (au moins 2 fois par mois pendant 6 mois dans les 2 ans précédant l'inclusion)

343 consecutive recreational users of ketamine* referred for assessment

Refused study entry (n = 36)
Normal ALP^s with no lower urinary tract symptoms and normal abdominal ultra-sonography[†] (n = 28)
Already abstained from ketamine (n = 8)
Previous biliary surgery (n = 1)
Suspected inflammatory bowel disease (n = 1)
Orthopedic metal implant (n = 1)

268 individuals referred for MR

Failed MR ex

257 recruited participants

Soit 60%

Elevated ALP (n = 155)

Normal ALP (n = 102)

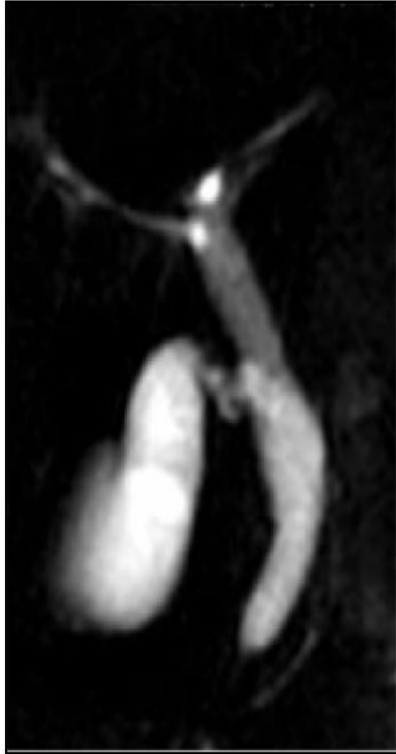
-97% <40 ans
-60% ont au moins 10 ans de consommation de Kétamine
-70% ne consommaient que de la Kétamine

Comparaisons des patients avec PAL élevées/aux patients avec PAL normales.

Résultats

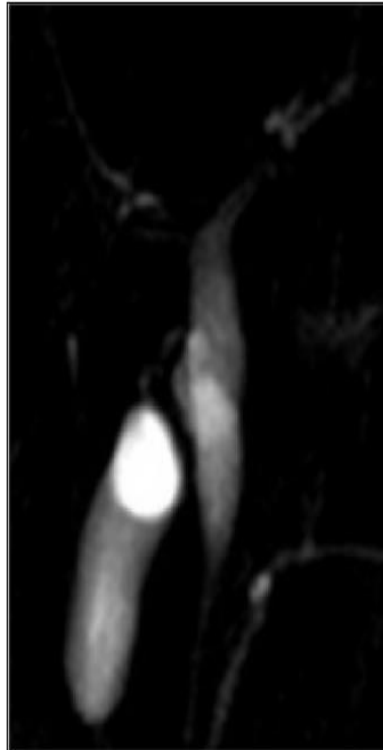
- Les patients avec PAL élevées avaient
-plus souvent **une symptomatologie urologique**
-mais **n'avaient pas plus souvent de douleurs abdominales**
que les patients avec PAL normales.
- 60% avaient des anomalies biliaires à la Bili-IRM.

Résultats : Bili-IRM: 159 patients soit 62% ont des anomalies de l'arbre biliaire



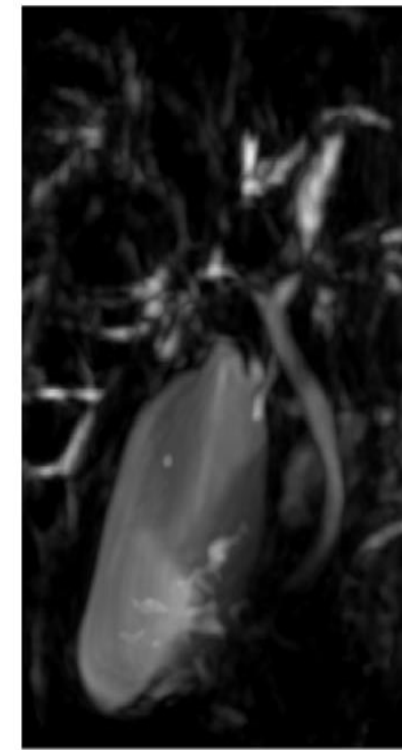
Diffuse extrahepatic duct dilatation

85%



Fusiform extrahepatic duct dilatation with

15%



Intrahepatic duct dilatation or beading

21 patients avec cholango-IRM de contrôle à 12 mois :

6 patients abstinentes avaient une amélioration des lésions biliaires, et une progression des lésions biliaires était observée chez 15 patients poursuivant leur intoxication.

Une **cirrhose biliaire secondaire a été observée chez un patient de 56 ans** après une consommation de Kétamine pendant 21 ans, l'IRM a objectivé des sténoses intrahépatiques diffuses avec une dilatation biliaire extrahépatique???

Table 2. Univariate and multivariate analysis of factors associated with biliary tract anomalies on magnetic resonance cholangiography.

	Biliary tract anomalies (n = 159)	No biliary tract anomalies (n = 98)	p value (univariate)	p value (multivariate)	Odds ratio (95% CI)
Age, years	28.9 ± 5.7	28.2 ± 5.9	0.276		
Male patients, n (%)	61 (38.4)	55 (56.1)	0.005	0.577	
Ketamine exposure, years	10.6 ± 3.7	10.4 ± 3.7	0.617		
No concomitant recreational drug use [†] , n (%)	118 (74.2)	58 (59.2)	0.012	0.021	1.99 (1.11–3.58)
Current or prior smoker, n (%)	86 (54.1)	44 (44.9)	0.152		
Current or prior drinker, n (%)	120 (75.5)	83 (84.7)	0.078	0.209	
Haemoglobin, g/dl	13.0 ± 1.9	13.6 ± 1.7	0.111		
Creatinine, µmol/L	71.7 ± 40.2	72.4 ± 19.0	0.548		
Albumin, g/L	42.4 ± 4.5	43.1 ± 3.4	0.930		
Bilirubin, µmol/l	7.8 ± 3.0	8.4 ± 4.0	0.283		
ALP, U/L	135 (105–208)	86 (67–123)	<0.001	0.003	1.007 (1.002–1.012)
ALT, U/L	31 (17–66)	27 (14–49)	0.039	0.969	
HBsAg positive, n (%)	11 (6.9)	6 (6.1)	0.803		
Anti-HCV positive, n (%)	4 (2.5)	2 (1.3)	0.807		
Prior emergency attendance for abdominal discomfort, n (%)	117 (74.1)	69 (70.4)	0.525		
Prior inpatient admission for abdominal discomfort, n (%)	48 (30.2)	36 (36.7)	0.277		
Prior upper gastrointestinal tract endoscopy, n (%)	43 (27.0)	31 (31.6)	0.430		
Prior biliary sepsis, n (%)	5 (3.1)	0 (0)	0.160		
Prior emergency attendance for urinary symptoms, n (%)	86 (54.1)	32 (32.7)	0.001	0.040	1.95 (1.03–3.70)
Prior inpatient urology admissions, n (%)	33 (20.8)	10 (10.2)	0.028	0.851	
Hydronephrosis on imaging, n (%)	36 (22.6)	16 (16.3)	0.221		

Table 3. Sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of different serum alkaline phosphatase cut-off levels in predicting biliary tract anomalies among recreational users of ketamine.

ALP cut-off		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
≥113 U/L (optimal cut-off)	All participants (N = 257)	69.8%	71.4%	79.9%	59.3%	2.44	0.42
	Solely ketamine users (n = 176)	74.6%	74.1%	85.4%	58.9%	2.88	0.34
≥200 U/L	All participants (N = 257)	26.4%	95.9%	91.3%	44.5%	6.44	0.77
	Solely ketamine users (n = 176)	30.3%	100%	100%	40.7%	-	0.69
≥90 U/L	All participants (N = 257)	86.4%	55.2%	79.6%	66.7%	1.78	0.31
	Solely ketamine users (n = 176)	83.6%	53.1%	74.3%	66.7%	1.92	0.25

En conclusion

Cette étude par cholangio-IRM chez des patients utilisant de la Kétamine à visée récréative permet de conclure :

- que le taux de PAL, la consommation exclusive de Kétamine, et la co-existence de symptômes urinaires sont des arguments prédictifs d'une atteinte des voies biliaires,
- que ces anomalies biliaires sont réversibles après sevrage en Kétamine,
- et qu'une cirrhose biliaire secondaire pourrait survenir après exposition prolongée à cette drogue.

Il est urgent que les pouvoirs publics mettent en place une prévention contre cette consommation à visée récréative de la Kétamine qui pourrait passer **par le simple dépistage des patients avec PAL élevées.**