

DAVIDE DE MARCO

MDCM¹



Le Dr Davide De Marco est en quatrième année de résidence en gastro-entérologie et hépatologie à l'Université McGill. Il a achevé ses études de médecine à l'Université McGill en 2020 et sa résidence en médecine interne dans la même université en 2023. Ses intérêts cliniques dans le domaine de la gastro-entérologie sont vastes et portent notamment sur les maladies inflammatoires de l'intestin et l'hépatologie.

Affiliations :

¹ Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

AMINE BENMASSAOUD

MDCM, MSc, FRCPC¹



Le Dr Amine Benmassaouda a accompli sa formation médicale et sa spécialisation en gastro-entérologie à l'Université McGill. Il a ensuite suivi une formation approfondie en hépatologie au Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital, Londres, Angleterre, grâce à une bourse de recherche clinique accordée par l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF). Il a récemment terminé sa maîtrise en médecine expérimentale à l'Université McGill. Actuellement, il occupe un poste de professeur adjoint de médecine et il est membre de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie au Centre de santé de l'Université McGill à Montréal. Clinicien-chercheur en début de carrière, il s'intéresse particulièrement à l'évaluation et à la prise en charge de l'hypertension portale.

Affiliations :

¹ Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

APPROCHE PRATIQUE DES ANOMALIES DES ENZYMES HÉPATIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN

Introduction

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont des maladies inflammatoires chroniques qui peuvent toucher d'autres organes que le tractus gastro-intestinal. Les manifestations extra-intestinales (MEI) des MII sont fréquentes et peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie.¹ Même si les MEI touchent le plus souvent le système musculo-squelettique, jusqu'à 35 % des personnes atteintes de MII présentent une atteinte hépatobiliaire à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie, souvent indépendamment de l'activité de la maladie.² On observe des maladies hépatobiliaires chroniques chez 5 % des patients atteints de MII.³ Ces maladies se manifestent par des symptômes évocateurs, des bilans hépatiques anormaux ou des anomalies radiologiques. Cette revue présente un aperçu complet et une approche des enzymes hépatiques anormales chez les personnes atteintes de MII.

Approche de la dysfonction hépatique chez les personnes atteintes de MII

Les bilans hépatiques sont couramment utilisés pour aider à diagnostiquer et à surveiller les lésions ou les maladies du foie. Ces bilans comprennent le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la phosphatase alcaline (PAL) et la gamma-glutamyltransférase (GGT). L'ALAT et l'ASAT sont des enzymes présentes dans tout l'organisme, y compris dans les hépatocytes. Des taux élevés d'ALAT et d'ASAT peuvent être évocateurs d'une lésion hépatocellulaire. La PAL est une enzyme présente dans l'intestin, les os, le placenta et le foie. L'origine hépatique de la PAL est confirmée par des taux élevés de GGT, qui évoquent une lésion cholestatique.⁴ Le calcul du facteur R, défini par la formule $(ALAT \div \text{limite supérieure de la normale [LSN] de l'ALAT}) / (PAL \div \text{LSN de la PAL})$ avec les valeurs seuils définies dans le **Tableau 1**, peut aider à déterminer la nature de la lésion : hépatocellulaire, cholestatique ou mixte.⁵ Les causes courantes d'anomalies chroniques des enzymes hépatiques sont illustrées sur la **Figure 1**.⁴

Facteur R		
<2	2-5	>5
Cholestatique	Mixte	Hépatocellulaire

Tableau 1 Tableau 1 : Seuils du facteur R ; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, MD et de Amine Benmassaoud, MDCM, MSc, FRCPC

Le foie remplit des fonctions vitales, notamment la production de certaines substances comme le glucose, les protéines (y compris l'albumine et les

facteurs de coagulation) et les graisses, l'épuration du sang (médicaments, drogues, agents pathogènes), le stockage du glycogène, la régulation de la bilirubine, la détoxification des médicaments et des agents pathogènes, la régulation de la circulation et la conversion des hormones thyroïdiennes. En cas d'anomalies des fonctions vitales du foie, on parle d'altération de la fonction de synthèse du foie. Lors de l'évaluation des troubles hépatiques chez les patients atteints de MII, il est important de prendre en compte le type d'élévation des enzymes, la durée (aiguë [< 6 mois] ou chronique), le moment (poussée, intervention chirurgicale, nouveau médicament ou suivi de routine), la présence d'une altération de la fonction de synthèse (ictère, coagulopathie, encéphalopathie) et le degré de fibrose hépatique. L'évaluation de la fibrose peut être réalisée à l'aide d'outils non invasifs tels que le score Fibrosis-4 (Fib 4) calculé à l'aide de la formule $(\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes} \times \sqrt{\text{ALAT}})$ défini dans le **Tableau 2** et l'élastographie chez les patients ambulatoires ne présentant pas de lésion hépatique aiguë.⁶

Score Fibrosis 4 (Fib-4)				
Exclusion d'une fibrose significative	1,3*	Indéterminée	3,25	Fibrose avancée

Tableau 2. Tableau 2 : Seuils du score Fibrosis 4 (Fib-4) ; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, MD et de Amine Benmassaoud, MDCM, MSc, FRCPC
* $< 2,0$ chez les patients de plus de 60 ans

Tous les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques doivent subir de nouvelles analyses.⁵ L'évaluation initiale doit porter sur les facteurs de risque des maladies virales, du syndrome métabolique, des toxines, dont les drogues, les médicaments, l'alcool et les produits d'origine naturelle, ainsi que sur les maladies systémiques, auto-immunes ou génétiques qui y sont associées. L'évaluation ultérieure dépendra du profil d'élévation des enzymes hépatiques et des signes d'altération de la fonction synthétique.⁵ La **Figure 2** illustre l'évaluation initiale et la prise en charge des patients présentant une lésion hépatocellulaire et la **Figure 3** illustre celles d'une lésion cholestatique⁵. Chez les patients atteints de MII, la plupart des élévations des enzymes hépatiques sont transitoires et sans rapport avec l'activité de la MII.^{7,8} Les facteurs de risque des élévations des enzymes hépatiques sont l'indice de masse corporelle élevé, l'âge avancé et une durée prolongée de la maladie.^{7,8} Les élévations des enzymes hépatiques sont importantes pour le pronostic des

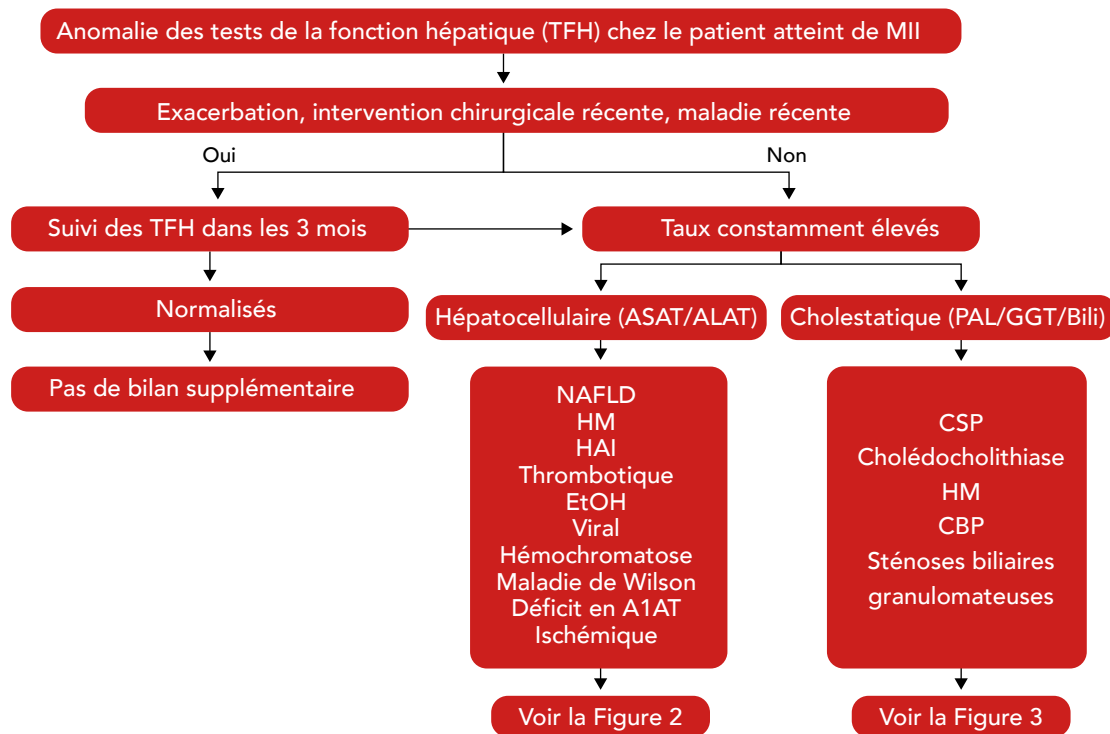


Figure 1. Approche simplifiée des anomalies des enzymes hépatiques chez les patients atteints de MII (maladies inflammatoires de l'intestin) ; avec l'aimable autorisation de Davide De Marco, MD et de Amine Benmassaoud, MDCM, MSc, FRCPC

A1AT : alpha-1-antitrypsine, ALAT : alanine transaminase, ASAT : aspartate aminotransférase, CBP : cholangite biliaire primitive, CSP : cholangite sclérosante primitive, EtOH : éthanol, GGT : gamma-glutamyltransférase

II, car le risque de décès ajusté en fonction de l'âge est 4,8 fois supérieur chez les patients présentant des élévations persistantes des enzymes hépatiques.⁷

Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA), la maladie hépatique la plus fréquente dans la population générale, est tout aussi fréquente chez les patients atteints de MII. Une méta-analyse a été réalisée pour étudier la prévalence de la SHNA chez 7 640 patients atteints de MII. Les résultats indiquent une prévalence de la SHNA de 32 % chez les patients atteints de MII, contre 25,2 % dans la population générale.⁹ L'étude révèle également qu'une fibrose hépatique à un stade avancé a été constatée chez 10,3 % des patients atteints de MII.⁹ En outre, l'obésité, le diabète, l'âge avancé, les interventions chirurgicales antérieures pour une MII et la durée prolongée de la maladie se sont avérés être des facteurs de risque importants de la SHNA dans cette population.⁹ L'exposition à certains médicaments hépatotoxiques, comme le méthotrexate et des agents biologiques, peut modifier le métabolisme de l'organisme et augmenter le risque de SHNA.^{9, 10}

La SHNA est largement asymptomatique et est souvent découverte de manière fortuite chez les patients atteints de MII, malgré la présence éventuelle d'enzymes hépatiques anormales ou d'une cirrhose décompensée. Comme pour les MII, la SHNA est associée à des modifications du microbiome intestinal.^{9, 10} Les modifications inflammatoires et chirurgicales sous-

jaçantes observées dans les MII peuvent également perturber le métabolisme des acides biliaires dans l'iléon, entraînant une diminution des taux de facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF 19) circulant, un facteur important dans le métabolisme des lipides.^{9, 11} Chez les patients dont la maladie a été découverte de manière fortuite, la première étape consiste à réaliser un bilan hépatique, à exclure les maladies connexes et à déterminer le degré de fibrose hépatique de manière non invasive à l'aide du score Fib-4 ou du score de fibrose de la SHNA.¹² En cas de suspicion de fibrose hépatique importante, il convient d'envisager une confirmation par élastographie et d'orienter le patient vers un service d'hépatologie. Le traitement de première intention de la SHNA repose sur le régime alimentaire, l'activité physique, la perte de poids et le contrôle des comorbidités métaboliques.¹³ Le dépistage devient de plus en plus important, car ces patients ont plus de risques de présenter une maladie extra-hépatique concomitante, telle qu'une maladie cardiovasculaire, ce qui démontre l'importance d'une identification et d'une intervention précoces.¹⁴

Cholangite sclérosante primitive

Une revue systématique portant sur 776 700 patients atteints de MII a révélé que la prévalence de la cholangite sclérosante primitive (CSP) était de 2,16 %, avec une prévalence plus élevée chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse (CU) que chez celles atteintes de la maladie de Crohn (MC) (RC de 1,69,

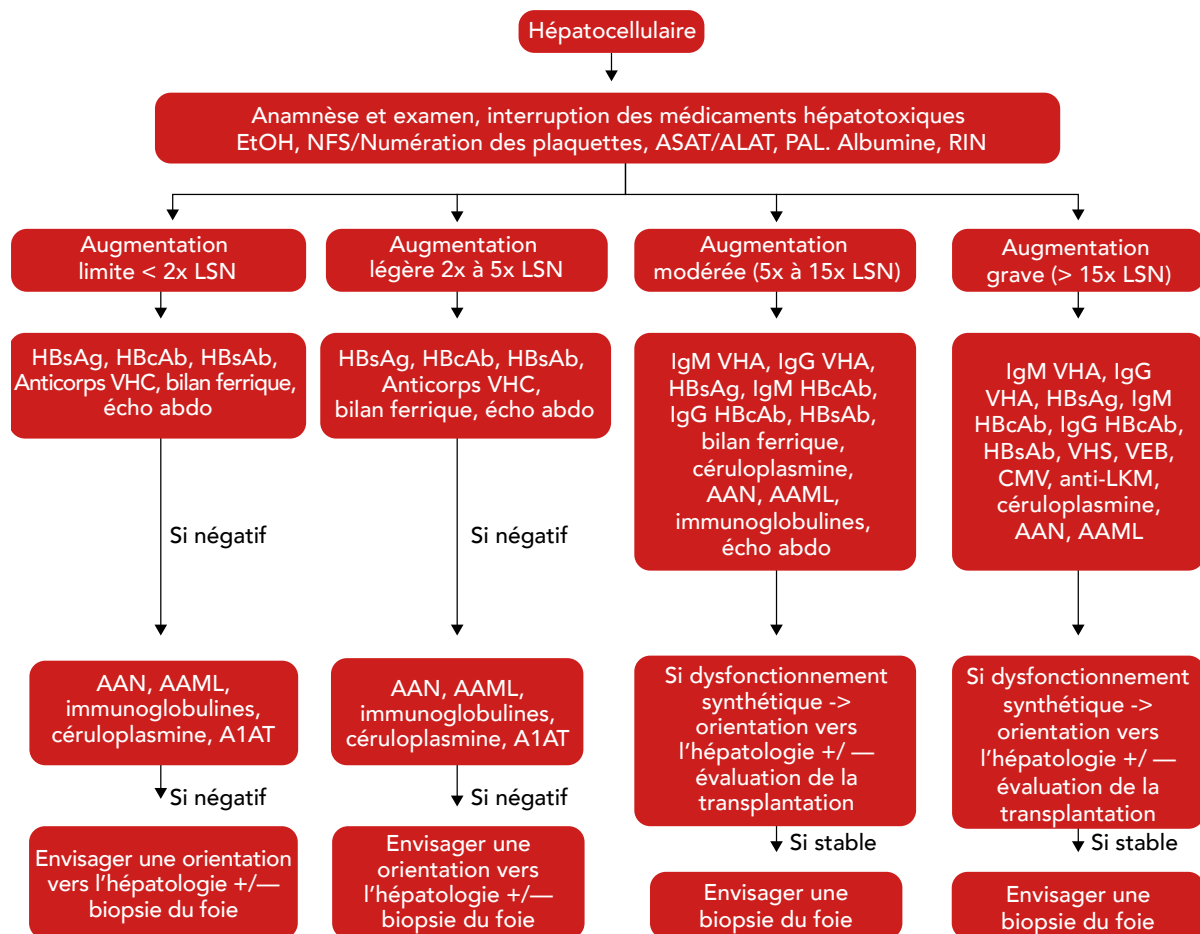


Figure 2. Approche pour les patients atteints de lésions hépatocellulaires ; Adapté des lignes directrices de l'AGA 2017⁵

AAN : anticorps antinucléaires, AAM : anticorps antimitocondriaux, ALAT : alanine transaminase, anti-LKM : anticorps anti-microsomes du foie et du rein, AML : anticorps anti-muscle lisse, anticorps ASAT : aspartate aminotransférase, A1AT : alpha-1-antitrypsine, CMV : cytomegalovirus, écho : échographie, EtOH : éthanol, HBcAb : anticorps anti-HBc, HBsAb : anticorps de surface de l'hépatite B, HBsAg : antigène de surface de l'hépatite B, LSN : limite supérieure de la normale, VEB : virus d'Epstein Barr, VHA : virus de l'hépatite A, VHC : virus de l'hépatite C, VHS : virus de l'herpès simplex D'après les lignes directrices 2017 de l'AGA (5)

IC à 95 % de 1,24 à 2,29)¹⁵ La prévalence de la CSP peut être sous-estimée chez les patients atteints de MII, comme le démontre une étude qui a évalué 322 patients ayant subi une cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPIRM) et qui a révélé une prévalence de 7,5 %.¹⁶ Inversement, des études ont rapporté que 23 à 77 % des patients atteints de CSP présentaient une MII concomitante.^{17, 18} La CSP est étroitement liée à la gravité de la maladie. Les patients atteints d'une CU étendue avaient six fois plus de risque de développer une CSP que les patients souffrant d'une MC iléocolique, et ces derniers avaient quatre fois plus de risque de développer une CSP.¹⁵ En outre, une méta-analyse récente a démontré que le cancer du côlon était quatre fois plus fréquent chez les patients atteints de CSP et de CU que chez ceux atteints uniquement de CU.¹⁹ Le diagnostic de CSP repose sur la présence de caractéristiques telles que des sténoses biliaires, l'aspect en « perles enfilées » à la CPIRM et l'exclusion de causes secondaires.¹⁸ Une confirmation histologique est nécessaire uniquement lorsque l'on suspecte une CSP des petits canaux biliaires et que la CPIRM est

normale.¹⁸ Les patients peuvent être asymptomatiques ou ressentir de la fatigue, présenter un ictère, un prurit, voire une cirrhose décompensée. Il n'existe pas d'explication claire concernant le rapport entre la CSP et les MII, bien que trois gènes candidats (REL, IL2 et CARD9), soient associés à la fois à la CU et à la CSP. De nouvelles recherches mettent en évidence le rôle influent du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la CSP.²⁰ Les options thérapeutiques pour la CSP restent limitées. En outre, l'efficacité du traitement par ursodiol (acide ursodésoxycholique) reste incertaine. Une transplantation hépatique est envisagée chez les patients présentant une cirrhose décompensée ou une cholangite récurrente. Toutefois, le taux de rechute est de 20 % à 5 ans.²¹ Compte tenu de l'étroite corrélation entre la CSP et les tumeurs malignes, les patients atteints de CSP et de MII doivent subir une coloscopie une fois par an et une imagerie abdominale une à deux fois par an, idéalement en même temps qu'une IRM du foie/CPIRM pour la surveillance des tumeurs malignes hépatobiliaires.¹⁸

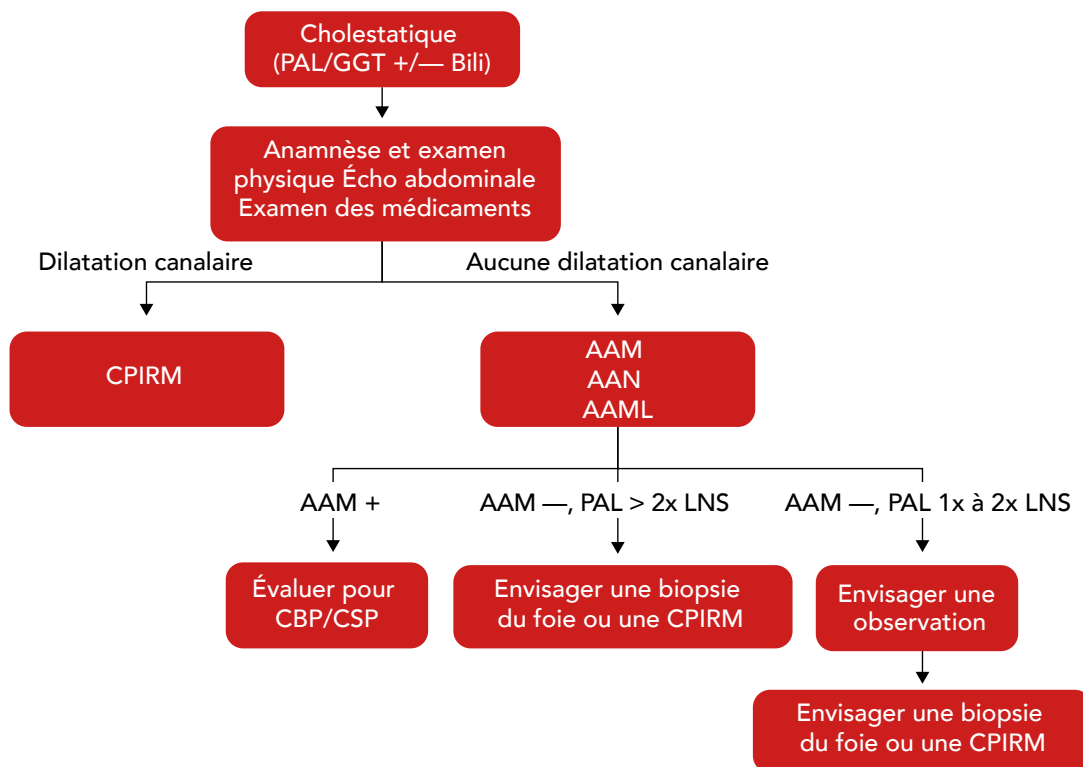


Figure 3. Approche pour les patients présentant des enzymes hépatiques dues à une cholestase chronique ; Adapté des lignes directrices de l'AGA 2017⁵

AAN : anticorps antinucléaires, AAM : anticorps antimitochondriaux, AML : anticorps anti-muscle lisse, CBP : cholangite biliaire primitive, CPIRM : cholangiopancréatographie par résonance magnétique, CSP : cholangite sclérosante primitive, GGT : gamma-glutamyltransférase, PAL : phosphatase alcaline D'après les lignes directrices 2017 de l'AGA (5)

Hépatite auto-immune

Les patients atteints d'hépatite auto-immune (HAI) et de MII concomitante présentent des caractéristiques distinctes, notamment un âge plus jeune au moment de l'apparition de la maladie, une réfractarité au traitement de l'HAI, des taux plus élevés de transplantation hépatique et une mortalité accrue.²² Le diagnostic d'HAI repose sur la mise en évidence d'une lésion hépatocellulaire, une augmentation des IgG, des résultats positifs de marqueurs sérologiques, l'exclusion d'autres causes d'élévation des enzymes hépatiques, des anomalies histologiques compatibles et la réponse au traitement à l'aide de systèmes de cotation validés.^{23,24} Les patients atteints d'HAI peuvent présenter toute une série de manifestations de la maladie hépatique, allant des lésions hépatocellulaires asymptomatiques à l'insuffisance hépatique aiguë ou la cirrhose décompensée. Il convient de suspecter une concomitance de l'HAI et de la CSP chez les patients atteints d'HAI qui présentent un prurit, des lésions cholestasiques et des anomalies typiques des canaux biliaires à l'imagerie. Bien qu'aucun mécanisme clair n'ait été établi, les données actuelles suggèrent que la composition du microbiome intestinal joue un rôle clé dans l'inflammation observée à la fois dans l'HAI et les MII.^{22,23} L'infliximab est également connu pour provoquer une lésion hépatique induite par le médicament (hépatite médicamenteuse, HM) qui peut évoquer l'HAI.²⁵ Le traitement de première

intention chez les patients atteints d'HAI se compose de l'association de glucocorticoïdes et d'un agent d'épargne des stéroïdes comme l'azathioprine.²²

Thrombose de la veine porte

Les patients atteints de MII sont dans un état d'hypercoagulabilité et ont 3,4 fois plus de risque de développer une thromboembolie veineuse (TEV) que la population générale, et ce risque est multiplié par 8,4 pendant les poussées de la maladie.²⁶ La thrombose de la veine porte (TVP) est une complication rare des MII, mais elle est fréquemment observée lors de la période post-opératoire, avec une prévalence allant de 39 à 45 %.^{27,28} La présence d'une TVP peut être découverte de manière fortuite lors d'une imagerie de routine ou, en présence de douleurs abdominales, voire d'ischémie mésentérique, en cas d'atteinte des vaisseaux mésentériques.²⁹ Pour poser le diagnostic, on a recours à une échographie Doppler ou à une imagerie en coupes avec injection de produit de contraste par voie intraveineuse. La prise en charge est assurée en collaboration avec des phlébologues. Elle comprend un traitement anticoagulant et, si aucune cause n'est identifiée, la recherche d'une thrombophilie sous-jacente et d'une tumeur maligne.³⁰

Cholélithiase

Le lien entre les MII et les calculs biliaires est bien établi. Dans une revue systématique et une méta-analyse portant sur 53 543 patients atteints de MII, la

prévalence de la cholélithiase était de 2,16 %, contre 0,78 % dans la population générale.³¹ Une analyse plus poussée des sous-groupes a révélé une prévalence de la cholélithiase de 1,84 % chez les patients atteints de CU et de 2,89 % chez les patients atteints de MC.³¹ Cette corrélation est particulièrement marquée chez les patients présentant une MC après une résection iléale ou une maladie iléale, car ces pathologies perturbent la réabsorption de la bile et entraînent une sursaturation de la bile en cholestérol. Pour expliquer la présence de la cholélithiase, une autre hypothèse est avancée : la colonisation de bactéries anaérobies dans l'iléon à la suite d'une résection iléale, qui altère l'absorption par la muqueuse. En outre, les patients atteints de MII présentent souvent une motilité réduite de la vésicule biliaire en cas de jeûne prolongé, y compris en cas de nutrition parentérale totale.^{32, 33} Une évaluation par échographie abdominale est nécessaire chez les patients qui ressentent des douleurs de type biliaire et chez ceux qui présentent des lésions hépatiques induites par la cholestase. Parmi les patients atteints de MII qui développent une cholélithiase, environ 20 % sont symptomatiques et nécessitent une intervention chirurgicale.³³

Hépatotoxicité induite par les médicaments

Les médicaments utilisés pour traiter les MII peuvent être hépatotoxiques et entraîner une réactivation du virus de l'hépatite virale. Tous les patients atteints de MII doivent subir un dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), de l'anticorps de l'hépatite B (HBsAb) et de la protéine de capsid de l'hépatite B (HBcAg) avant de commencer un traitement immunosuppresseur afin d'empêcher la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB). Les personnes présentant des résultats négatifs aux tests sérologiques doivent être vaccinées conformément aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et de l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF).³⁴

Les personnes présentant des résultats positifs pour l'HBcAg, avec ou sans présence d'HBsAg, doivent être adressées à un hépatologue afin d'obtenir l'avis d'un spécialiste. En fonction du profil sérologique, un traitement antiviral peut être nécessaire.³⁴⁻³⁶ Il convient également d'effectuer systématiquement un dépistage des anticorps de l'hépatite C avant tout traitement biologique.³⁷

Une HM peut survenir en l'espace de quelques jours à quelques mois, se présenter sous forme hépatocellulaire, cholestatique ou mixte, et aller de lésions asymptomatiques à une insuffisance hépatique aiguë.³⁵ En cas de suspicion d'HM, les médecins doivent exclure les autres étiologies potentielles et arrêter l'administration de l'agent en cause. Si l'agent n'est pas un médicament hépatotoxique connu, les médecins peuvent consulter LiverTox, un recueil pharmaceutique des HM sur le

Web.^{38, 39} En outre, des échelles validées comme la méthode RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) peuvent être utilisées pour évaluer de manière quantitative la causalité dans les cas présumés d'HM.⁴⁰ Les médicaments fréquemment utilisés dans le traitement des MII et leur hépatotoxicité potentielle sont décrits ci-dessous.

Le traitement par thiopurine est une cause bien connue d'HM. Celle-ci survient chez 3,7 à 13,3 % des patients, avec des effets indésirables allant de l'hépatite hépatocellulaire, cholestatique ou mixte à des lésions endothéliales vasculaires comme l'hyperplasie nodulaire régénérative.⁴¹⁻⁴⁴ La thiopurine s-méthyl-transférase (TPMT) est une enzyme qui joue un rôle important dans le métabolisme de la 6-méthyl mercatopurine (6-MMP), qui a été associée à une hépatotoxicité lorsqu'elle est présente à des taux élevés. Les élévations des enzymes hépatiques surviennent généralement au cours des trois premiers mois de traitement par des thiopurines. Elles sont souvent asymptomatiques; il convient donc de surveiller régulièrement les enzymes hépatiques.³⁵ Après l'apparition d'une élévation des enzymes hépatiques, il est possible de recommencer à prendre les thiopurines à plus faible dose, sous étroite surveillance et après discussion avec les patients soigneusement sélectionnés.

Le traitement par sulfasalazine et son dérivé actif à effet thérapeutique, l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), est une cause rare d'HM, avec une incidence de 3,1 cas par million d'ordonnances et une incidence d'HM comprise entre 0 et 4 %, respectivement.^{35, 45}

⁴⁶ L'HM induite par la sulfasalazine peut se manifester par des lésions hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes, et par une fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie ou une hépatomégalie. Le mécanisme est probablement lié à une réaction d'hypersensibilité. Les patients qui présentent une HM induite par ces médicaments ne doivent pas reprendre le traitement.

Le traitement à base de méthotrexate a des effets hépatotoxiques bien connus. L'HM induite par un traitement à base de méthotrexate peut se manifester par des lésions hépatocellulaires, qui sont légères et disparaissent spontanément. L'utilisation chronique du méthotrexate peut entraîner une stéatose hépatique, une fibrose et une cirrhose. Une méta-analyse portant sur des patients atteints de MII a révélé une incidence de l'hépatotoxicité de 0,9 pour 100 mois-personnes, avec un taux d'abandon de 0,8 pour 100 mois-personnes.⁴⁷ Les patients traités par méthotrexate doivent faire l'objet d'un dépistage toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les 3 mois.³⁵

L'utilisation d'inhibiteurs du TNF, en particulier l'infliximab, peut provoquer différents types de lésions hépatiques qui sont souvent légères et

transitoires. L'infliximab induit également des auto-anticorps qui peuvent rester asymptomatiques, sauf dans de rares cas de syndrome lupique ou d'HAI d'origine médicamenteuse.³⁵ L'adalimumab est moins souvent associé à une hépatotoxicité.³⁵

Les agents biologiques comme le védolizumab, l'ustékinumab et le tofacitinib sont des causes peu fréquentes de lésions hépatiques cliniquement apparentes. Les élévations des enzymes hépatiques sont généralement légères et transitoires. La persistance de ces élévations peut nécessiter l'arrêt du traitement médicamenteux, bien que ce soit assez rarement le cas.^{35, 48, 49}

Conclusion

Des élévations des enzymes hépatiques sont souvent observées chez les patients atteints de MII, avec une prévalence plus élevée que dans la population générale. Ces troubles hépatiques peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie et peuvent être de nature transitoire ou persistante. La capacité à identifier et diagnostiquer ces corrélations entre les élévations des enzymes hépatiques et les MII à un stade précoce de l'évolution clinique a des implications pronostiques importantes.

Coordonnées :

Dr Amine Benmassaoud

Courriel : amine.benmassaoud@mcgill.ca

Divulgence de renseignements financiers :

D. De Marco : aucune Déclaration

A. Benmassaoud : aucune Déclaration

Références

- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392
- Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV Jr, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):344-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x
- Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweedsed PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: a review for clinicians. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1688-98. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1688
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
- Cheng YW, McLean R, Sewell JL, Huang CY, Khalili M. Inflammatory bowel disease type influences development of elevated liver enzymes. *JGH Open*. 2022;6(12):846-53. doi: 10.1002/jgh3.12831
- Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxi A, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: a hospital-based survey. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:25-31. doi: 10.4137/CGast.S13125.
- Lin A, Roth H, Anyane-Yeboah A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;27(6):947-55. doi: 10.1093/ibd/izaa189
- Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1937-44. doi: 10.1097/MIB.0000000000000832
- Mancina RM, Spagnuolo R, Milano M, Brogneri S, Morrone A, Cosco C, et al. PNPLA3 148M carriers with inflammatory bowel diseases have higher susceptibility to hepatic steatosis and higher liver enzymes. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):134-40. doi: 10.1097/MIB.0000000000000569
- Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6-19. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314924
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323
- Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao C-Y, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;25(1):124-33. doi: 10.1093/ibd/izy200
- Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1865-77. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.032
- Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2016;151(4):660-9. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
- Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):331-7. doi: 10.3748/wjg.14.331
- Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023;77(2):659-702. doi: 10.1002/hep.32771
- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48-54. doi: 10.1067/mge.2002.125367
- Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, et al. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology*. 2011;53(6):1977-85. doi: 10.1002/hep.24307
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761-806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011
- DeFilippis EM, Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2873-80. doi: 10.1007/s10620-015-3699-4.
- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, 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(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322.
- Colina F, Molero A, Casís B, Martínez-Montiel P. Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci*. 2013;58:3362-7. doi: 10.1007/s10620-013-2698-6.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2
- Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):3-15. doi: 10.1111/apt.12794
- Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Naymagon S, Mascarenhas J, et al. The natural history, treatments, and outcomes of portal vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):215-23. doi: 10.1093/ibd/izaa053

29. Benmassaoud A, AlRubaiy L, Yu D, Chowdary P, Sekhar M, Parikh P, et al. A stepwise thrombolysis regimen in the management of acute portal vein thrombosis in patients with evidence of intestinal ischaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(9):1049-58. doi: 10.1111/apt.15479
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202.
31. Baig MM, Irfan SA, Sumbal A, Sumbal R, Kumar S, Ahmad J, et al. Prevalence of gallstones in ulcerative colitis and crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2022;14(6):e26121. doi: 10.7759/cureus.26121
32. Restellini S, Chazouillères O, Frossard J-L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 2017;37(4):475-89. doi: 10.1111/liv.13265
33. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015 Nov;16(11):634-41. doi: 10.1111/1751-2980
34. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of hepatitis B virus infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. *Can Liver J.* 2018;1(4):156-217. doi: 10.3138/canlivj.2018-0008
35. Núñez F P, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-induced liver injury used in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2022;16(7):1168-76. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac013
36. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221-44. e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038.
37. Rahier J-F, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3(2):47-91. doi: 10.1016/j.crohns.2009.02.010
38. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
39. Hoofnagle JH. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease* 3rd ed. Elsevier; 2013. p. 725-32.
40. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
41. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1404-10. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f28f.
42. Tominaga K, Sugaya T, Tanaka T, Kanazawa M, Iijima M, Irisawa A. Thiopurines: recent topics and their role in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Front Pharmacol.* 2021;11:582291. doi: 10.3389/fphar.2020.582291
43. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1518-27. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x
44. Benmassaoud A, Xie X, AlYafi M, Theoret Y, Bitton A, Afif W, et al. Thiopurines in the management of Crohn's disease: safety and efficacy profile in patients with normal TPMT activity-a retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1034834. doi: 10.1155/2016/1034834
45. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm bowel dis.* 2013;19(9):2031-40. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182920108
46. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
47. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012;44(2):123-7. doi: 10.1016/j.dld.2011.09.015
48. De Marco D, Bessissow T, Marcus V, Benmassaoud A. Vedolizumab-associated hypereosinophilia and hepatotoxicity. *ACG Case Rep J.* 2022;9(11):e00905. doi: 10.14309/crj.0000000000000905
49. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819848631. doi: 10.1177/1756284819848631