

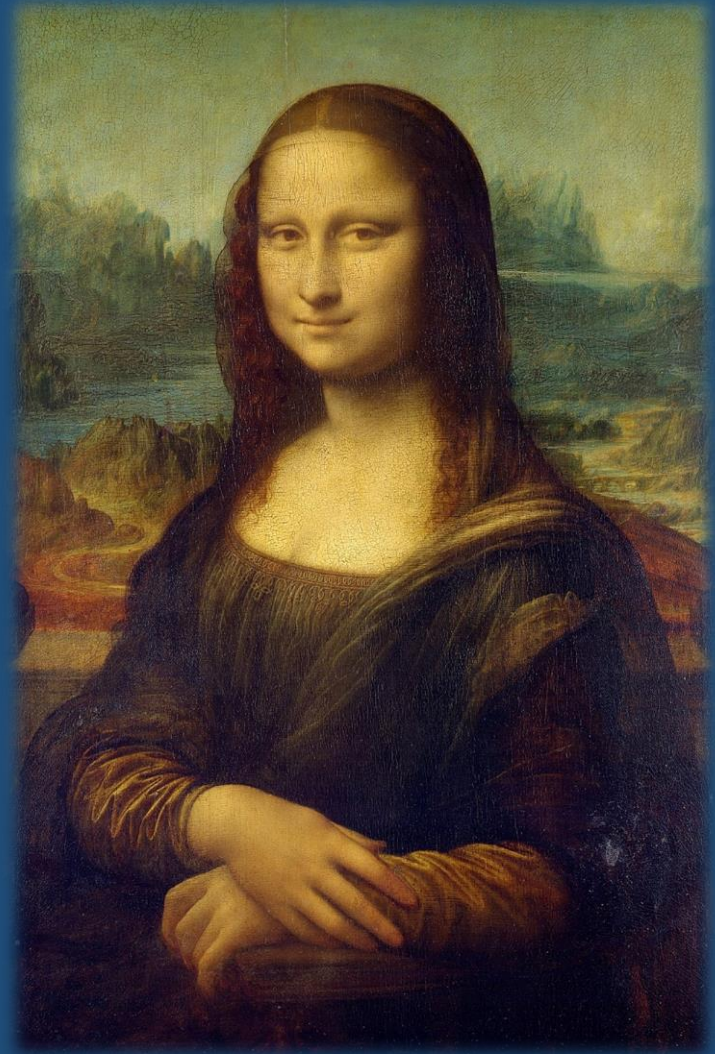
# Tests hépatiques perturbés Que faire?

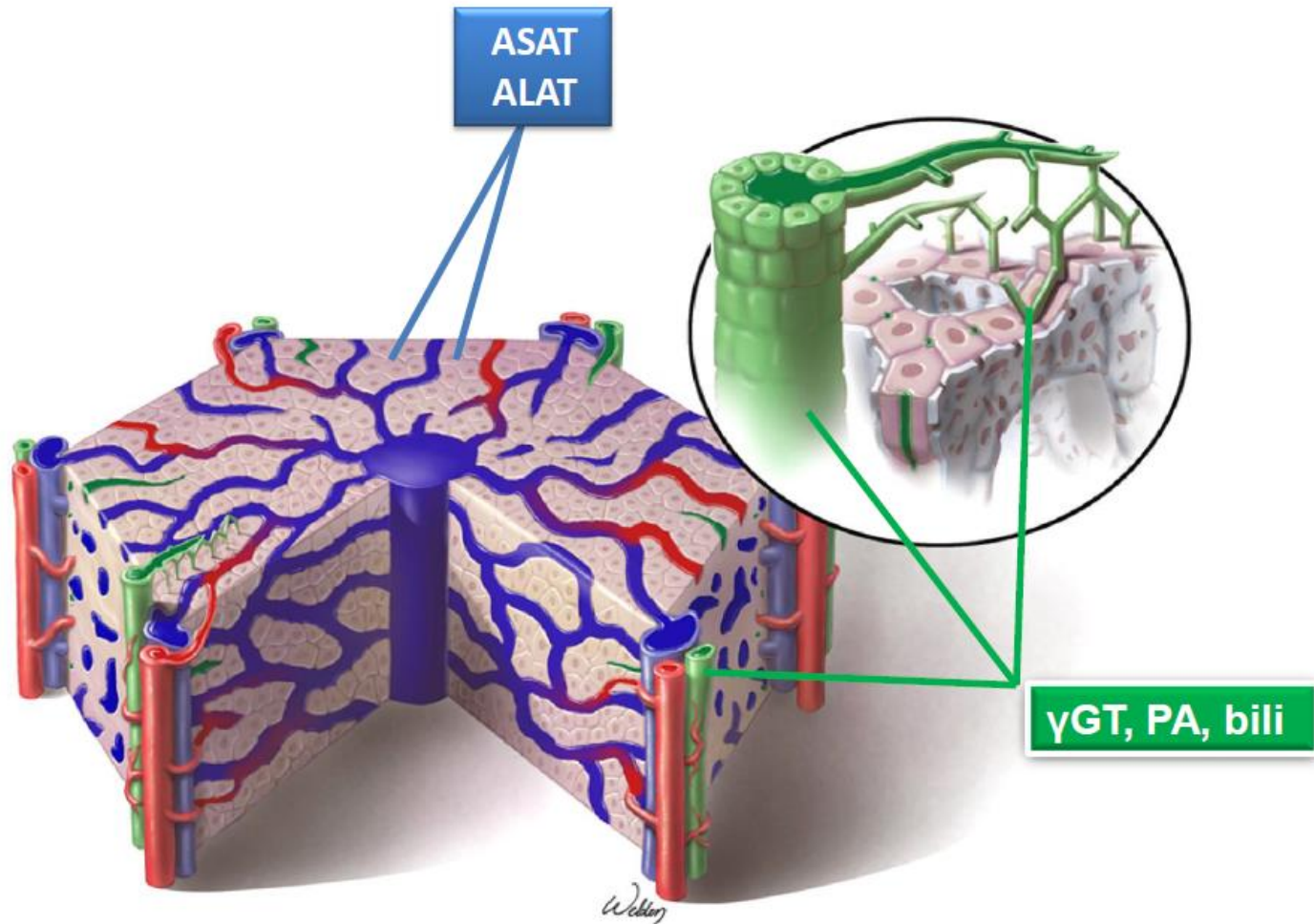
*L.Spahr*

*Gastroentérologie/Hépatologie HUG*



Juin 2020.....la renaissance







## HEPATOCYTE

- **ASAT**
  - Foie, muscle, rein, poumon, SNC
  - 20% cytosol, 80% mitochondrie
  - T1/2: 17h
- **ALAT**
  - Foie > muscle, rein
  - 100% cytosol
  - T1/2: 47h

## CHOLESTASE

- **PhAlc**
  - Foie, os, placenta, intestin, rein
  - T1/2: 1 sem
- **GGT**
  - Hépatocyte, cell biliaire, pancréas, rein, intestin
  - SENS > SPEC!
  - ↑ toute maladie de foie
  - Utilité: confirmer que PhAlc est d'origine hépatique!

## SYNTHESE

- **Bilirubine**
  - Bon intégrateur fonction hépatique
  - Cholestase...
- **TP/INR-fact V**
  - Influence possible de cholestase prolongée (TP)
- **Albumine**
  - Non spécifique du foie

# Dosage des tests hépatiques

comportement  
à risque

Alcool  
Sexe  
drogues



Histoire  
(personnelle,  
familiale) de  
maladie de foie

Médicaments  
monitoring

exposition à risque

Voyage  
profession

Symptômes  
évoquant une  
maladie de foie

Comorbidités

Diabète  
Insuffisance cardiaque

# Prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. Ioannou GN et al. Am J Gastroenterol 2006

- 6823 participants au National Health and Nutrition Examination Survey
- Prévalence: 8.9% ALT, 4.9% AST
- Prédicteurs des anomalies: BMI et tour de taille, consommation d'alcool, hommes, Mexicains d'origine, âge, sérologie anti-HCV.

# High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity

Papatheodoris G et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007

- Greek blood donors (3063)
- 17.6% had abnormal liver enzymes, (AST, ALT and/or Gamma-GT)
- Facteurs de risque: sexe masculin, BMI, tour de taille, consommation d'alcool




## Biopsie hépatique chez des patients avec élévation persistante des ALT.

Skelly et al. J Hepatol 2001

- 6% normal
- 6% cirrhose
- 34% NASH
- 32% stéatose hépatique
- 26% des patients ont une fibrose significative!

## Démarche diagnostique

- 
- Type d'atteinte
    - hépatocellulaire? Cholestatique? Mixte?
  - Intensité
    - Modérée ( $< 5N$ ) ou sévère ( $> 5N$ ,  $> 10N$ )?
  - Mode d'installation
    - Développement en jours, semaines
  - Cinétique de l'altération des tests?
    - Progression, régression

## ...Contexte clinique...

## Démarche diagnostique

## Les outils à disposition

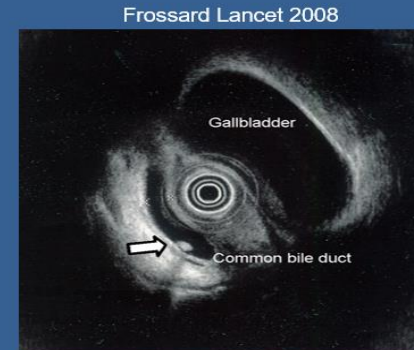
anamnèse

Examen clinique

Tests sanguins  
«spécifiques»Imagerie  
(US+Doppler, CT, IRM)

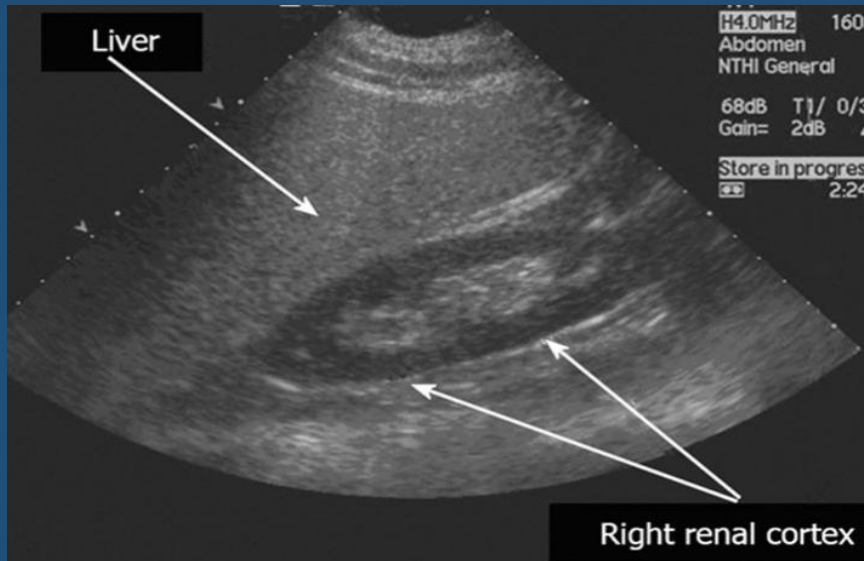
Biopsie de foie

Écho-endoscopie biliaire

Elastométrie hépatique  
(FScan,...)

	SENS	SPEC	PPV	NPV
EUS	90%	99%	98%	94%
MRCP (MRI)	87%	95%	91%	93%

## US: STEATOSE HEPATIQUE



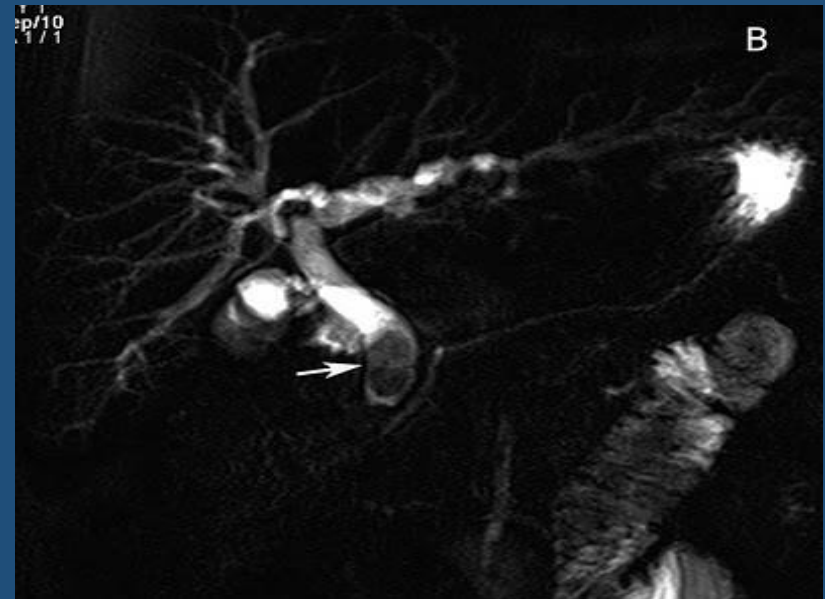
## US: VSH ELARGIES (insuff. card)



## CT: DYSMORPHIE FOIE + HTPortale



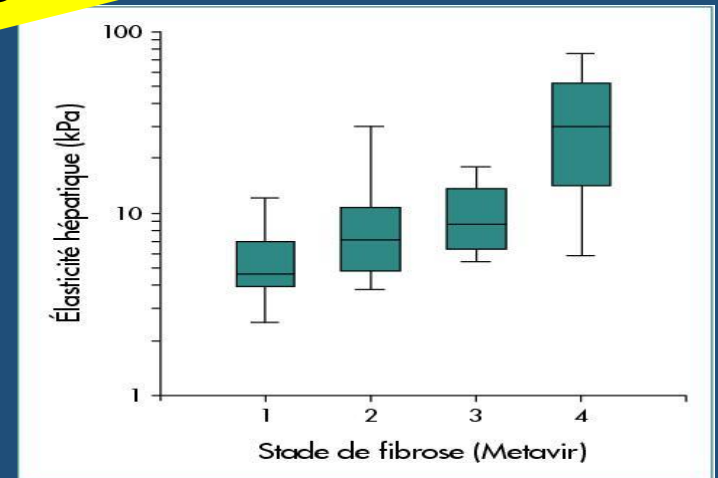
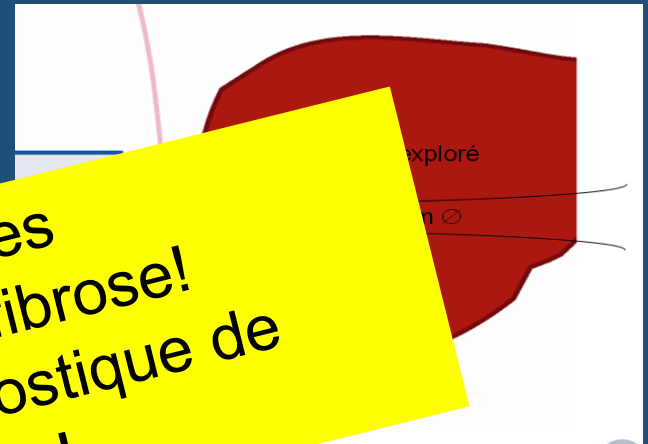
## CHOL-IRM: LITHIASE



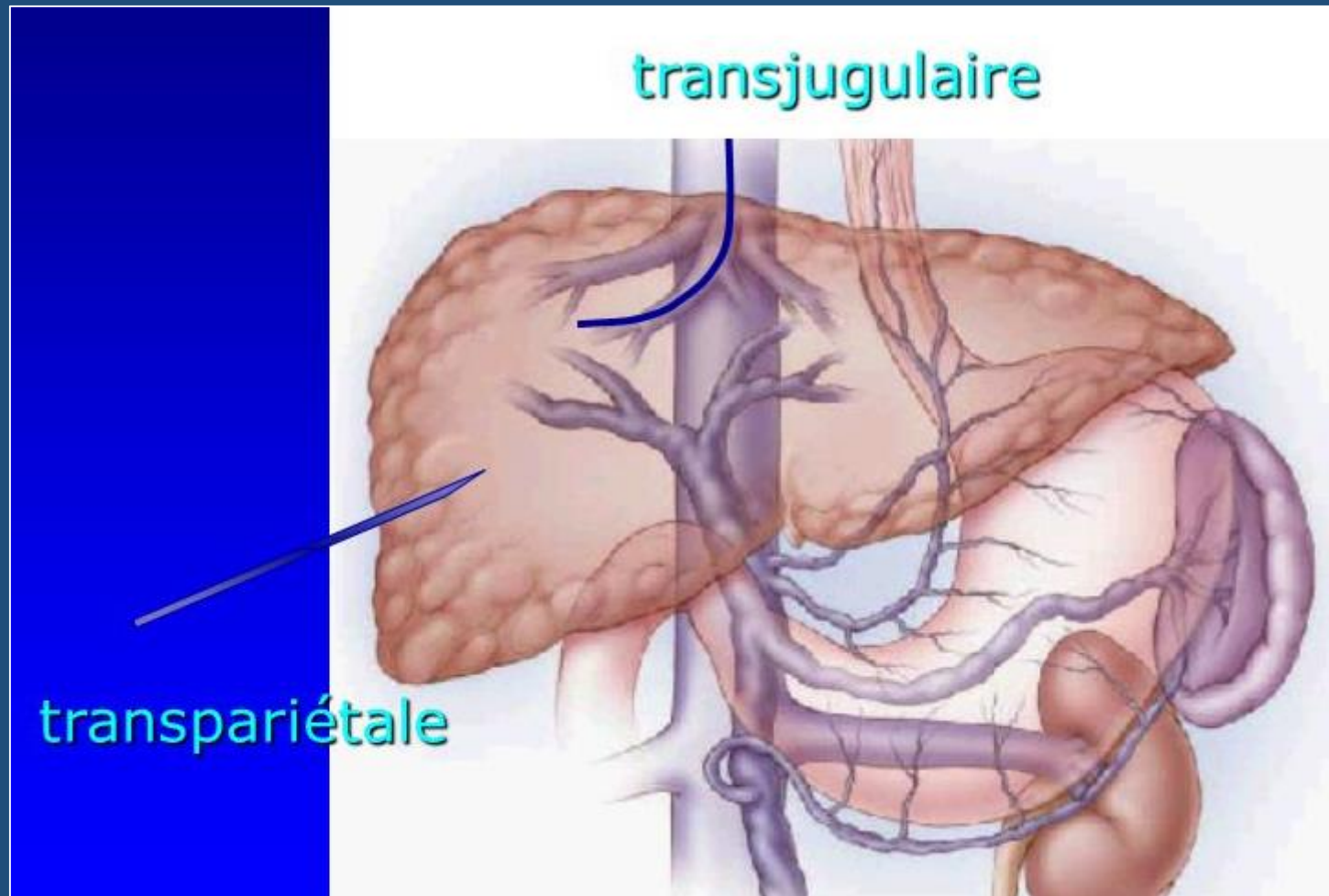
## Elastométrie hépatique par Fibroscan



~20% échec des mesures  
Pas toujours synonyme de fibrose!  
N'est pas une méthode diagnostique de  
transaminases élevées!



## Biopsie de foie





# Biopsie hépatique

## Avantages

diagnostic

stade

pronostic



## Risques

Complications, incertitude  
diagnostique..

«Signature»  
(ex: stéatohépatite)

Degré de fibrose

## Ductopénie

(lésions potentiellement irréversible des petits  
canaux biliaires)

# Hépatotoxicité médicamenteuse Score d'imputabilité

## Hepatocellular injury – RUCAM score

RUCAM Assessment	Time	Score
Time to onset of ALT > 2xULN after drug start	5-90 days ≤ 15d after stopping	+2 +1
≥ 50% decrease in ALT after stopping drug	< 8 days < 30 days	+3 +2
Negative hepatitis screens and ultrasound		+2
Hepatotoxicity in product characteristics/label		+2
No concomitant medications		0
Concomitant medications		-1 to -3
Positive rechallenge		+3
Alcohol or pregnancy		+1
Age > 55		+1

### Scoring:

Highly probable > 8

Probable 6-8

Possible 3-5

Unlikely 1-2

Excluded ≤ 0


<https://livertox.nih.gov>

Browser address bar: <https://livertox.nih.gov/> Search Livertox Database

Navigation: Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

NIH National Institutes of Health

Supported by the National Library of Medicine and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

 **LiverTox**  
Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Home NIDDK NLM SIS Home About Us Contact Us Search

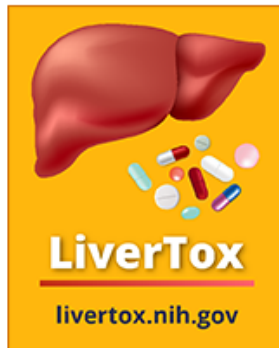
Home  
Introduction  
Clinical Course  
Phenotypes  
Immune Features  
Clinical Outcomes  
Causality  
Severity Grading  
Likelihood Scale

**SEARCH THE LIVERTOX DATABASE**

**Search for a specific medication,  
herbal or supplement:**

**Search**

**Browse by first letter of medication,  
herbal or supplement:**



## LiverTox

### Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Bethesda (MD): [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases](#); 2012-.

[Copyright and Permissions](#)

[< Prev](#)[Next >](#)

LiverTox<sup>®</sup> provides up-to-date, unbiased and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, clinical patterns and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications and selected herbal and dietary supplements. The LiverTox site is meant as a resource for both physicians and patients as well as for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced hepatotoxicity.

Information on specific medications or supplements can be found by entering its name in the "Search this book" box shown above or by browsing the list of agents by its first letter using the alphabetic list shown below.

LiverTox is provided  
copyright free.

The LiverTox site

LiverTox Data

**Drug Records**

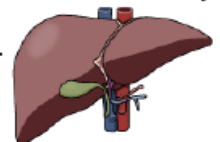
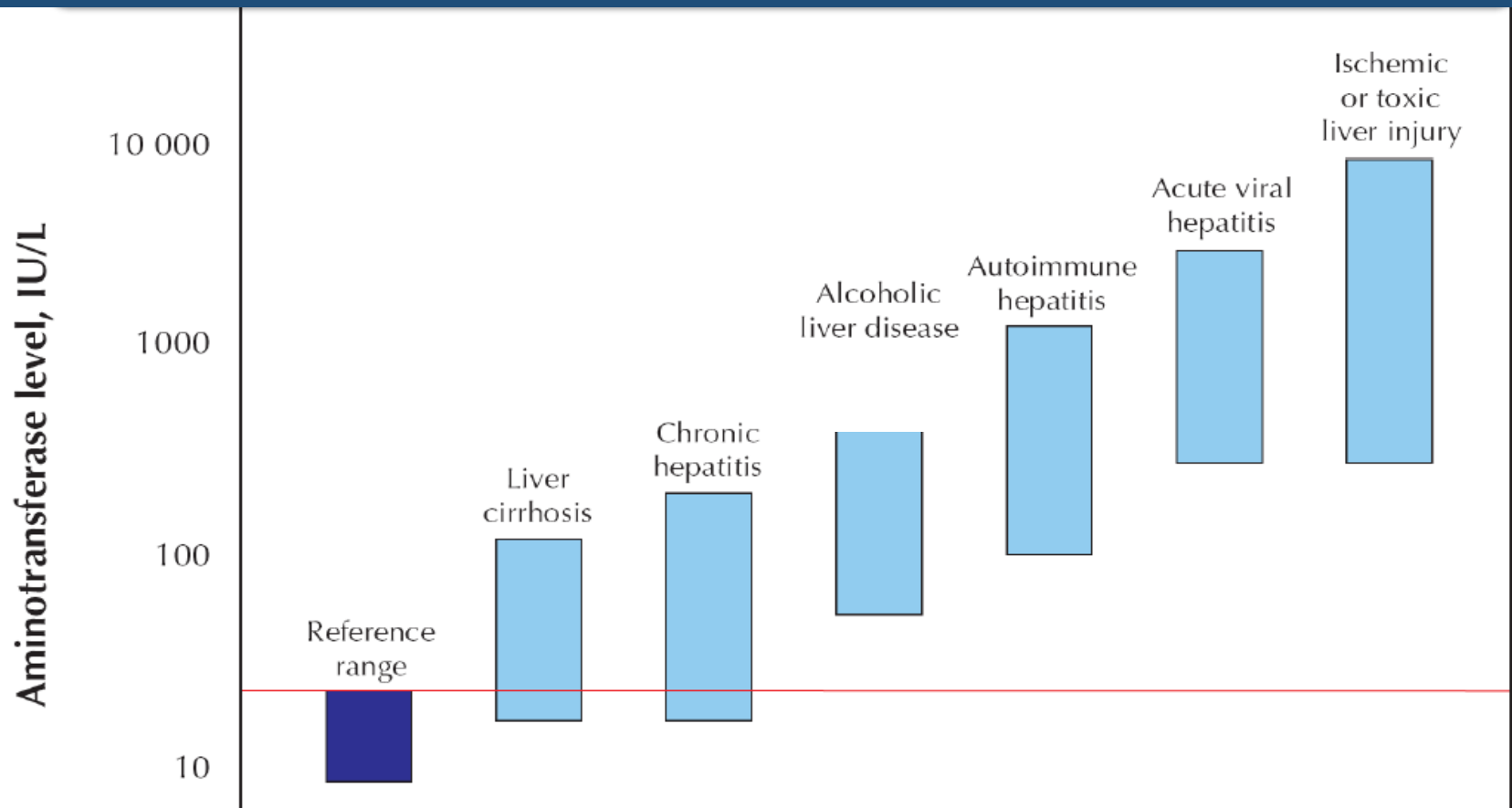
[A](#) · [B](#) · [C](#)

## Key Points

Medication:	<b>Ibuprofen</b> (1800 mg daily)
Pattern:	Hepatocellular (R=17.9)
Severity:	5+ (jaundice, hospitalization, hepatic failure, liver transplantation)
<u>Latency</u> :	5 days
Recovery:	<u>Acute liver failure</u> requiring liver transplantation
Other medications:	None

## Taux de transaminases

## Orientation diagnostique



Exemple: ALAT 150 U/L = 3N (si N: 50)  
= 3.7 N (si N: 40)

## Transaminases

< 5 x N

**Peu élevées**

- Stéatopathies (OH et non OH)
- Hépatite virale B, C
- Médicaments
- Ischémie (intermittente)
- Hémochromatose
- Déficit en  $\alpha$ -AT
- Maladie de Wilson
- Non hépatique

>5 - 10 x N

**Très élevées**

- **VIRUS (A,B,(C),E)..**
- **AUTO-IMMUN**
- **TOXICO-MEDICAMENTEUX**
- **ISCHEMIE**
- **OBSTACLE BILIAIRE AIGUE**

**Transaminases > 5-10N**

étiologie	Élément exploré	Test dispo
Hépatite virale aiguë	Virus	Anamnèse, sérologie, PCR
Hépatite auto-immune	Anticorps anti tissu	Dosage IgG totaux, auto-Ac (Ac anti m. lisse, LKM) Biopsie hépatique
Hépatite médicamenteuse	Expo à médic	Interrogatoire « policier » Biopsie hépatique
Obstruction biliaire aiguë	Obstacle biliaire	Imagerie (CT, US, IRM) échoendoscopie biliaire
Ischémie	Problème hémodynamique	ECG, investigations cardiologiques, investig SAS

## Transaminases &lt; 5N

Origine	étiologie	Élément exploré	Test dispo	commentaire
<b>Foie fréquent</b>	Hépatite virale	Virus	Sérologie, PCR	
	Stéatopathie métab	Comorbidités métab	Echo, gly, HOMA, lipides, uricémie, poids, ..	Pas de test spécifique
	Hémochromatose	Surcharge en Fe	Sat Trsf, ferritine, test génétique	CAVE hyperFe dysmétabolique!
	Hépatite alcoolique	Insuff hépatique, inflammation	Bilirubine, TP/INR, créatinine, PBF	
	médicamenteux	«lésions»	Echelle de probabilité, PBF	miment toutes lésions hépatiques!
<b>Foie + rare</b>	maladie de Wilson	Surcharge en Cu	Céruloplasmine, cuprurie 24h	
	Déficit en $\alpha$ -antitrypsine	Stress RE	Sérologie, PBF	Atteinte pulm assoc?
	CBP, CSP	Petites/moyennes voies biliaires	Ac anti-mitochondries M2, cholangio-IRM	
<b>Non hépatique</b>	Musculaire	ASAT (ALAT)	CPK, aldolase	
	Dysthyroïdie	?	Transa, GGT, TSH	
	Maladie coeliaque	?	Ac anti TG, biopsie	

RE: reticulum endoplasmique

## Transaminases 1-5 x N

Viral: (A), B, C, (E)

Biliaire: US, EE,  $\pm$  cholangiIRM

Alcool !

MEDICAMENTS !!!

...Hémodynamique  $\pm$  Holter

Métabolique: Fe, Cu,  $\alpha_1$ AT  
Insulinorésistance (score de HOMA)

Fréquent	Rare (hépatique)	Rare (non hép)
Alcool, biliaire	Hémochromatose	muscle
Hépatites virales B, C	Hépatite auto-immune	Dysthyroïdie
NAFLD	Maladie de Wilson	Mal. coeliaque
Toxique-medicaments	Déficit en $\alpha$ -ATrypsine	



## TRANSAMINASES...warning!

- **Peuvent être normales**
  - Cirrhose (~30% des cas)
  - Hépatite chronique B, C (15-50% des cas)
  - Stéatose (~15-30%)
  - Hépatite alcoolique (~10%)
- **Le rapport ASAT/ALAT > 1 ou 2**
  - Carence pyridoxine
  - Cirrhose (qq soit etiologie)
  - État de dénutrition
- **Ne sont pas toujours corrélées à la sévérité**
  - Hépatite fulminante..
  - «transaminite»...
- **Ne sont pas toujours synonymes de nécrose**
  - Stéatose microvésiculaire aigue
  - Cholestase (phase aigue)



## Comment approcher une cholestase

PhAlc, GGT, (bilirubine)

Interrogatoire, exa clinique

Sérologie

Approche séquentielle  
US → sérologie → imagerie → histologie

Génétique .....

→ cholangite biliaire primitive (CBP)

→ sténoses, CSP

→ lésions histo (+/- spécifique)

→ atteinte transporteurs bil.

### CBP (cholangite biliaire primitive)

- Ac anti-mitochondries spéc M2
  - Sens 90%, spec 98%
- Ac anti-nucléaire spécifiques
  - Ac antiGP210, anti SP100
  - Sens 20%, spec 98%
- Cholestase + Ac spécifique = CBP

### CSP (cholangite sclérosante primitive)

- Cholangio-IRM
  - Sens > 80%, spec > 87%
- ERCP
  - Que pour acte thérapeutique
- Cholangio-IRM normale
  - Possible forme de CSP des petits canaux biliaires!

Signes  
alarme

CLINIQUES

- (SUB)ICTERE
- ANGIOMES STELLAIRES
- ASCITE
- DIATHESE HEMORRAGIQUE
- FIEVRE
- TROUBLES ETAT  
CONSCIENCE

BIOLOGIQUES

- **COAGULOPATHIE**
  - TP < 50%, INR > 1.5
- **BILIRUBINE ↑**
- **TRANSAMINASES**
  - > 5-10 N



**AVIS SPECIALISE  
+/- HOSPITALISATION**



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

MÉDECINE



Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

# VIGNETTES CLINIQUES



A VOUS DE JOUER!

## Vignette clinique/Quizz #1

- Homme de 72 ans
- ATCD: diabète, HTA
- Habitudes: 20 cig/j, OH 20gr/j. Metformine, sartan
- J-1: fatigue ++, dyspnée, pas de fièvre, pas de douleurs
- Ce jour:
  - TA 90/70, pls 105/min, régulier. Pas d'ictère.
  - État de conscience OK. Abdomen souple

## labo

- ASAT 1870 U/L (37N)
- ALAT 1610 U/L (32N)
- TP 52%

- PhAlc 128 U/L (1.1N)
- GGT 140 U/L (3.5N)
- Bilirubine 20 umol/L (N)

### 1. Quel examen demandez vous en priorité?

- Sérologie hépatite A
- Sérologie hépatite E
- Dosage des auto-anticorps
- ECG

### 2. Quel est le diagnostic le plus probable?

- Hépatite hypoxique (ischémique)
- Obstacle biliaire aigue
- Hépatite médicamenteuse

### 3. Après une prise en charge cardiologique/hémodynamique, quel sera le premier test hépatique à retrouver une valeur de base?

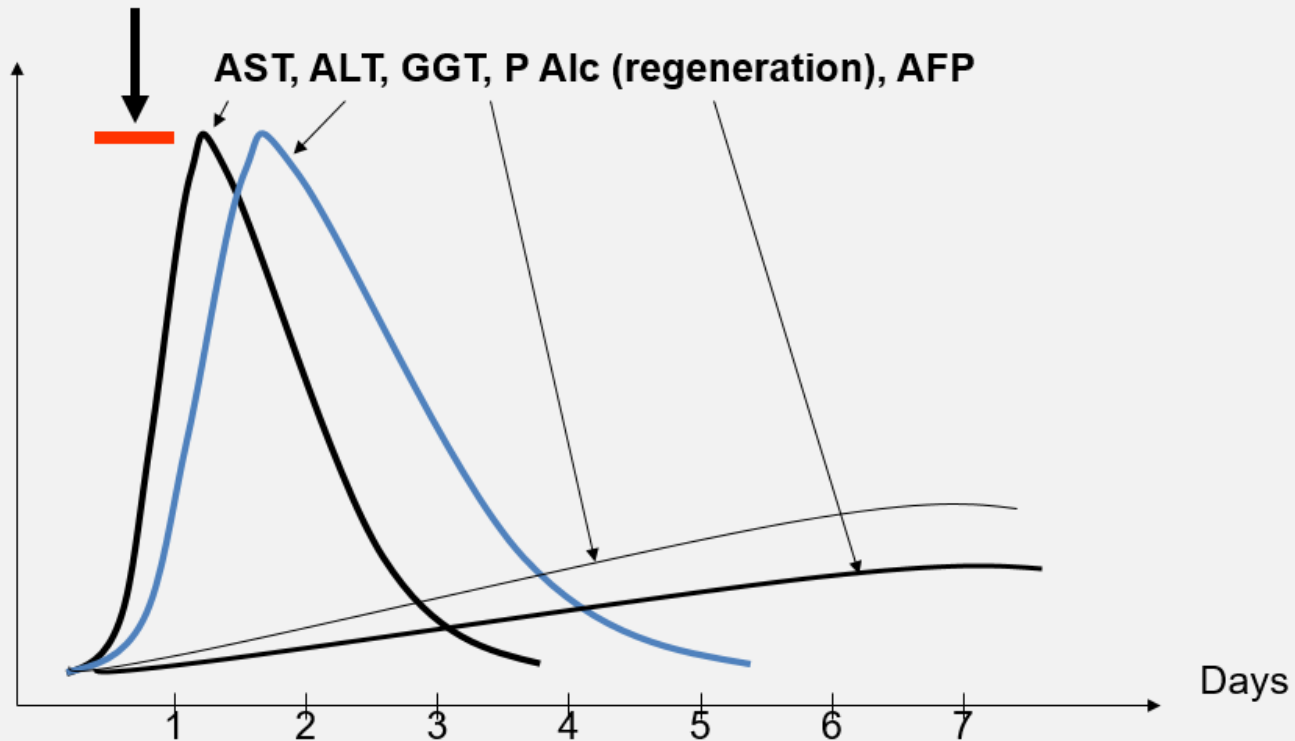
- PhAlc
- ALAT
- GGT
- ASAT
- TP/INR

Hépatite hypoxique secondaire à un infarctus myocardique étendu avec bas débit

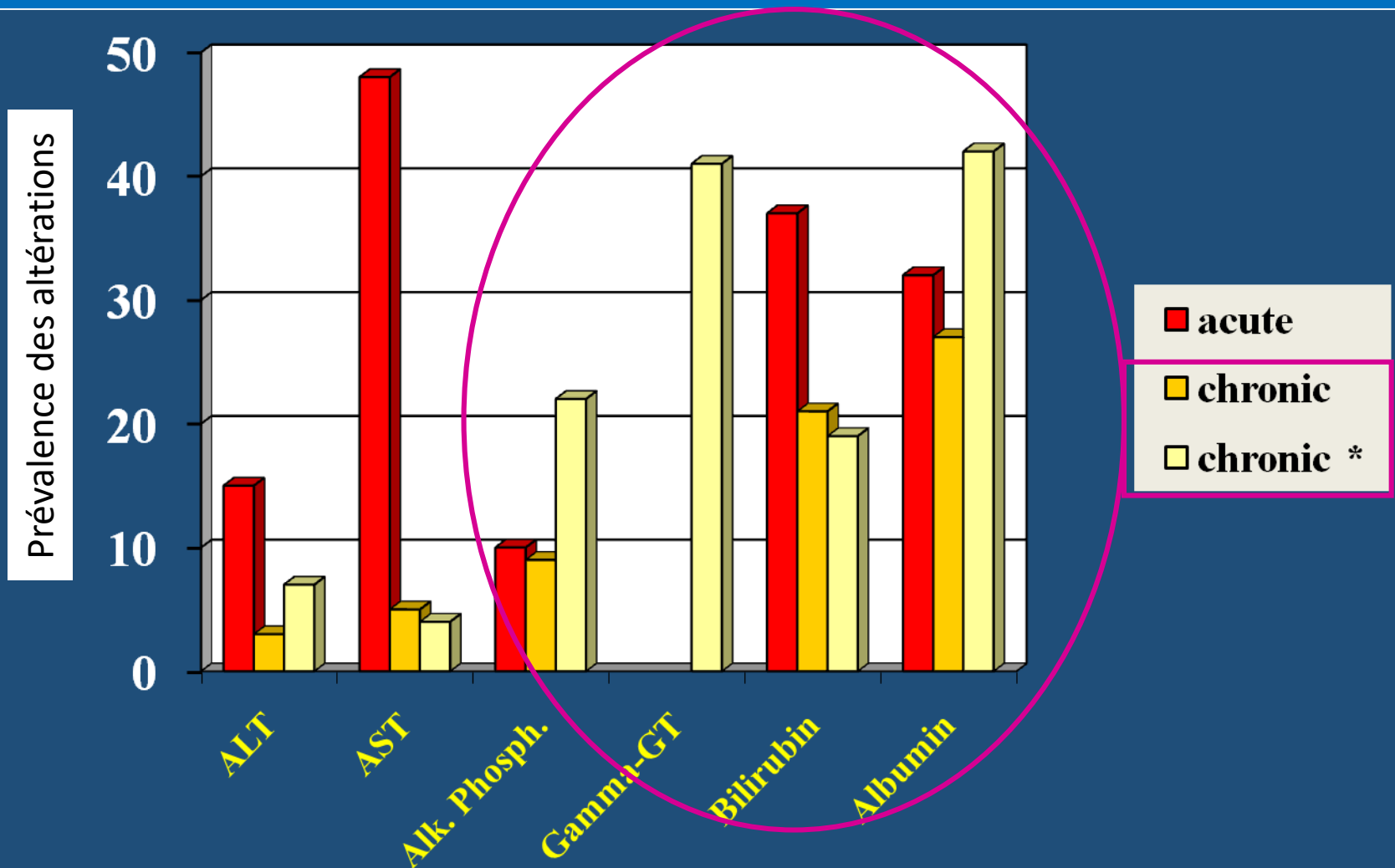
## Cinétique des tests hépatiques après correction du bas débit cardiaque

ASAT	9N	4N	1.5N	1.2N
	Day 0	Day 2	Day 6	Day 8
ALAT	13N	8N	5N	3N

## Ischemia



## Altérations des tests hépatiques et insuffisance cardiaque



## Vignette clinique/Quizz #2

- Femme de 42 ans
- ATCD: alcoololo-dépendance
- OH 200 gr/j. Traitement: citalopram
- Hosp: ictère (x 2 sem), asthénie
- Exa clinique:
  - TA 107/57, pls 115/min, ictère franc. Pas de T°C
  - Hépatomégalie sensible, pas d'ascite. Somnolente mais orientée

Echographie: stéatose++, pas de dilatation des voies biliaires, pas d'ascite

## labo

- ASAT 410 U/L (10N)
- ALAT 89 U/L (2.2N)
- TP 42%

- PhAlc 366 U/L (3 N)
- GGT 1290 U/L (32 N)
- Bilirubine 391 umol/L
- Triglyceride 4.8 mmol/L (N:2.2)

## 1. Quel est le diagnostic le moins probable?

- Hépatite alcoolique grave
- Hépatite aigue E
- Hépatite autoimmune en poussée
- Cholangite biliaire primitive (CBP)

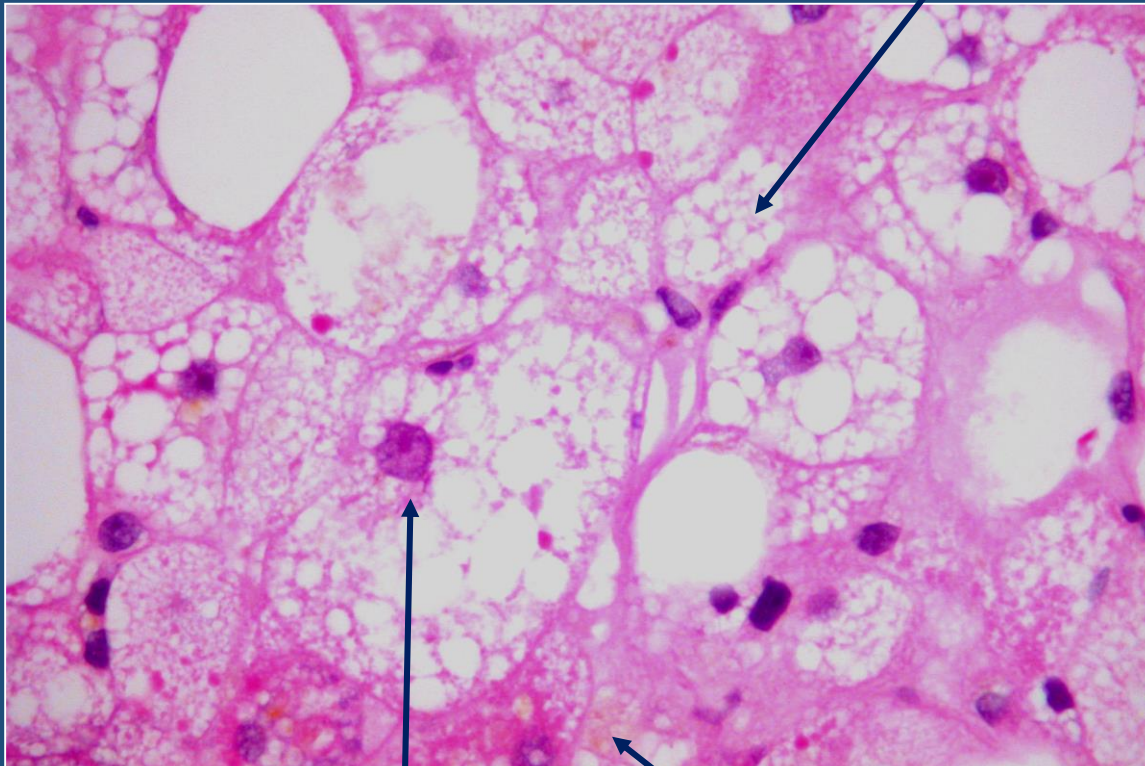
## 2. Que proposez vous?

- Prévenir/traiter le syndrome de sevrage
- Traitement de soutien (vitamines, électrolytes, nutrition)
- Sérologies hépatites virales A, B, E
- Calculer score Maddrey
- Biopsie de foie
- Débuter immédiatement la prednisone
- Cholangio-IRM
- Traitement hypolipémiant

3. Les sérologies virales sont négatives, les scores de gravité sont élevés (Maddrey > 32, MELD 24) → une biopsie de foie est effectuée à J2 de l'hospitalisation



# PBF quel est votre diagnostic?

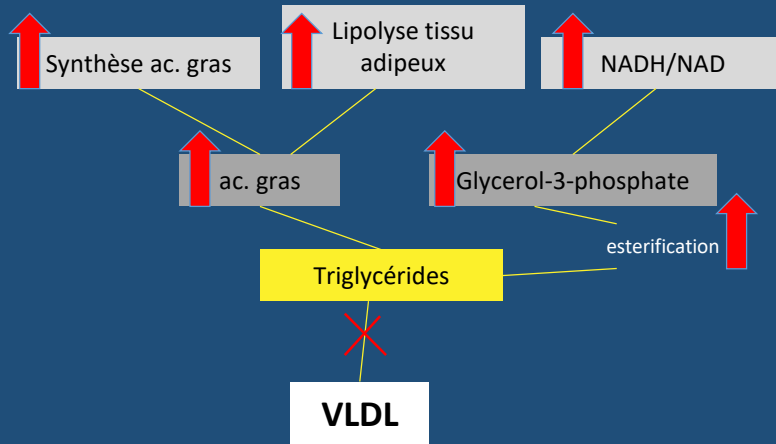


1. Stéatohépatite alcoolique
2. Hépatite médicamenteuse
3. Stéatose macrovésiculaire
4. Stéatose mixte avec importante composante microvésiculaire («spongiocytose»)

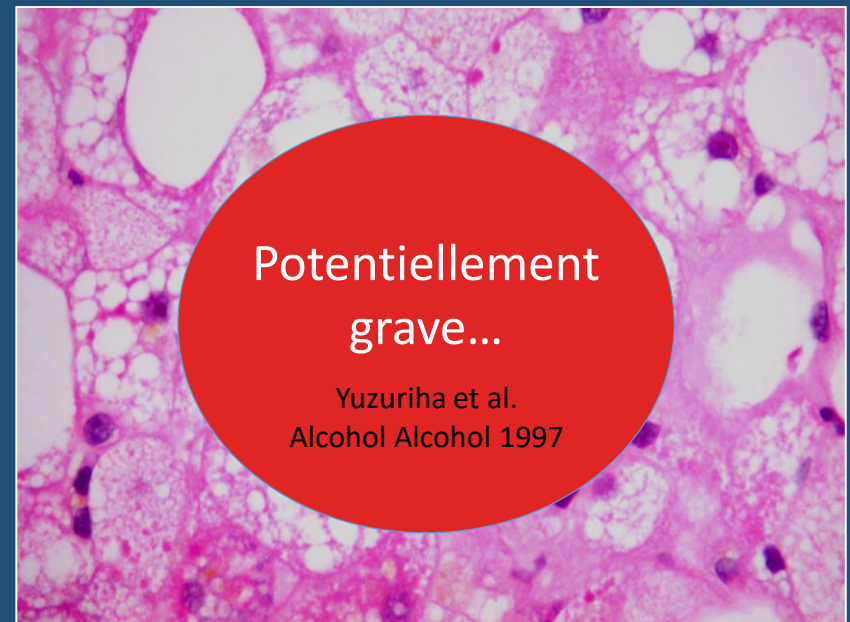
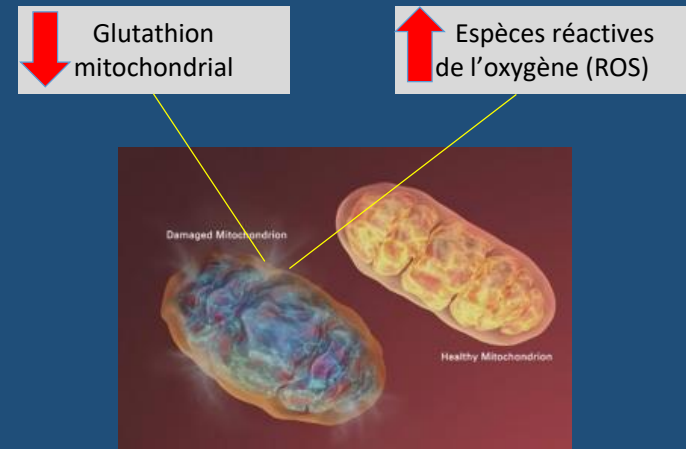
STEATOSE MIXTE SEVERE AVEC IMPORTANTE COMPOSANTE MICROVESICULAIRE (>50%), SANS STEATOHEPATITE  
RARES TERRITOIRES DE FIBROSE PERISINUSOIDALE, PAS DE CIRRHOSE  
CHOLESTASE INTRA-HEPATOCYTAIRE ET CANALICULAIRE MARQUEE

# FOIE GRAS ET ALCOOL...PAS UNE...MAIS DES STEATOSES!!!

## STEATOSE MACROVACUOLAIRE



## STEATOSE MICROVACUOLAIRE



# Stéatohépatite alcoolique vs spongiocytose

## Biologie

Paramètre	Stéatohépatite alcoolique	spongiocytose
Leucocytes	N à +++	N à +
Tests de coagulation	altérés	altérés
Transaminases	< 6 x N	> 6 x N ad ....
Bilirubine	+ à +++	+ à +++
C-reactive protéine	20-40 mg/l	?
Bilan lipidique	N	Anormal (élevé)

## Histologie du foie

Stéatose macrovacuolaire (> micro), ballonnisations hépatocytaires, inflammation, fibrose

Stéatose microvacuolaire (>> macro), Bilirubinostase  
Pas d'inflammation!

## Traitement/pronostic

### SHA

**Prednisone**

**Réservé dans les formes graves**

### Spongiocytose

**Pas de traitement spécifique**

**Habituellement bon à l'arrêt de l'alcool, mais..**

# Conclusion

## Algorithme de prise en charge

Transa > 5N  
ou insuff.  
hépatique



Investigations ciblées  
Non différées!!  
selon état clinique → hosp



Avis spécialisé

Transa < 5N  
0 signes  
gravité



voies  
biliaires  
N



Poursuivre investigations  
Répéter tests (1, 3 mois)



Avis spécialisé

Cholestase ↑

Imagerie  
abdominale



Dilatation  
ou anomalies  
des voies  
biliaires



Avis spécialisé

