

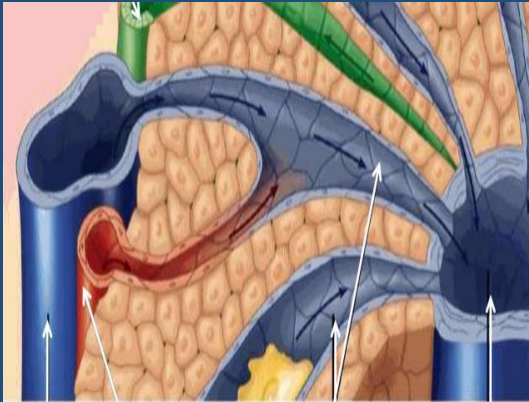
# Tests hépatiques perturbés

Mode d'emploi pour le  
médecin praticien



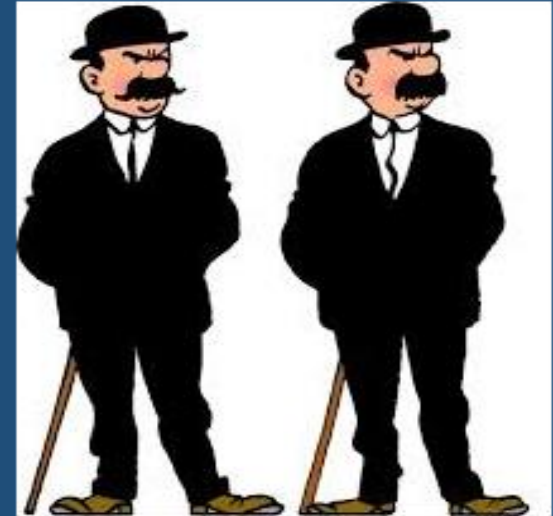
*L.Spahr*

*Gastroentérologie/Hépatologie HUG*

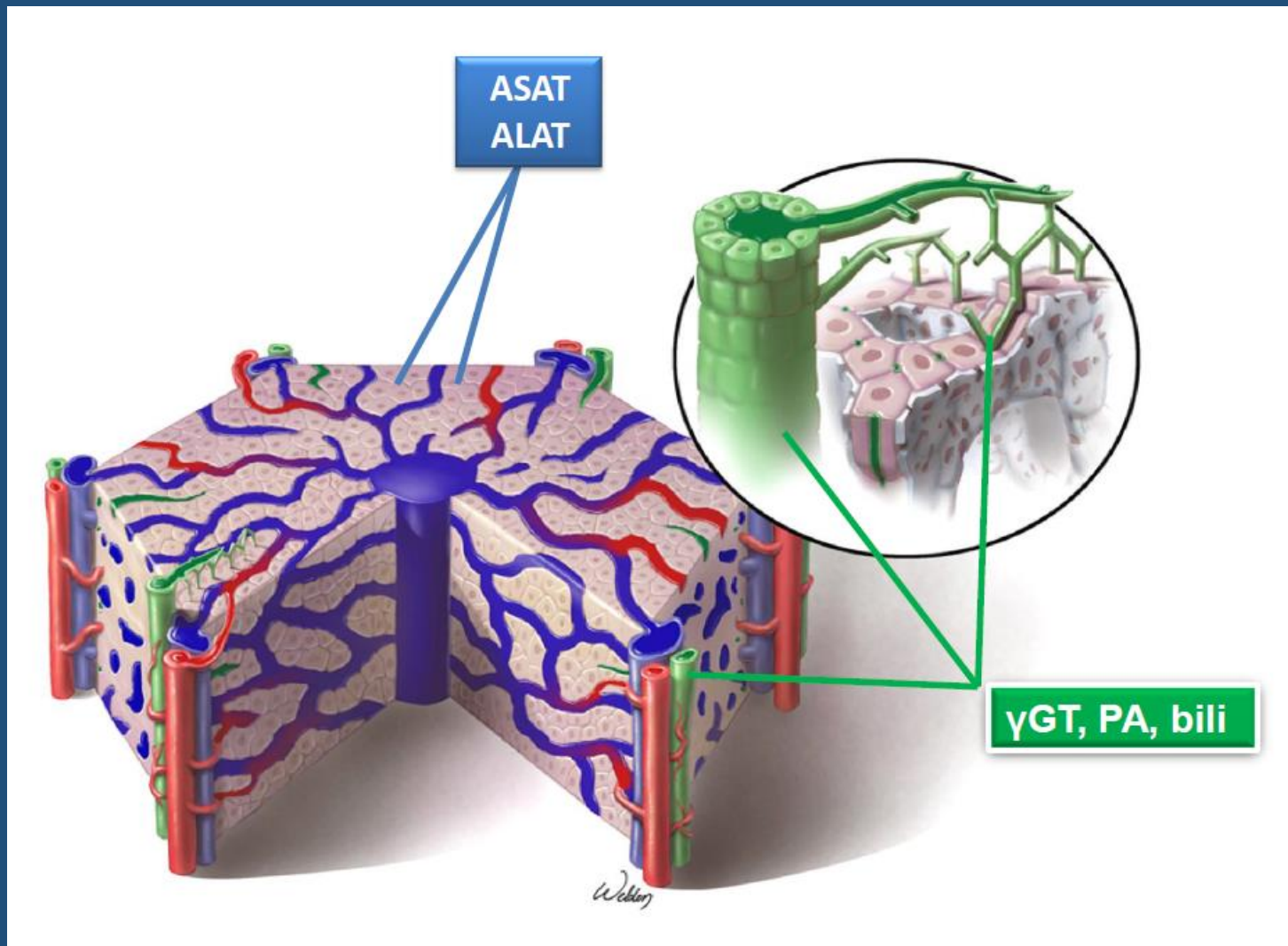


Branche de la Veine porte    Branche de l'artère hépatique    capillaires sinusoides    veine centrolobulaire

## PLAN



- Généralités
- Type d'altérations des tests hépatiques
- Démarche diagnostique
- Vignettes cliniques interactives





## 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

## The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States.

Clark J et al. Am J of Gastroenterol 2003

- 15676 adultes National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994
- Elevation: 7.9%
- Facteurs de risque: Sexe masculin, Mexican American ou African American, consommation d'alcool > 2 unités/jour, anti-HCV+, saturation de la transferrine élevée 31% des cas
- 69% des cas: causes non comprises ci-dessus mais en majorité syndrome métabolique

# 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!



ALAT

ASAT


Ph.Alc

bilirubine

GGT

TP/INR

## 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»



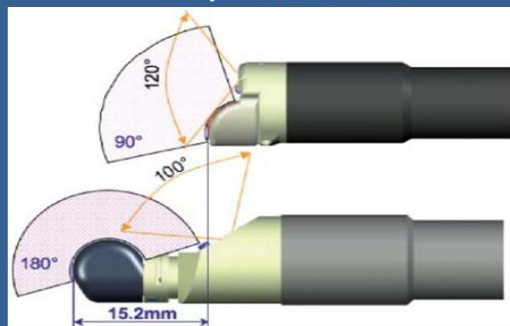
Biopsie de foie

Écho-endoscopie biliaire

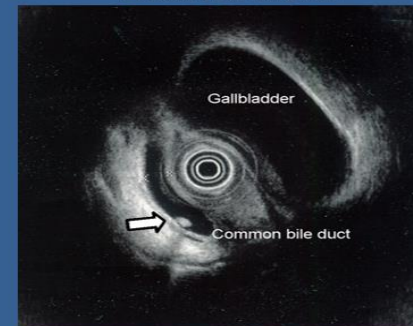
Imagerie  
(US+Doppler, CT, IRM)

Elastométrie hépatique  
(FScan,...)

N'Guyen et al. RMS 2009

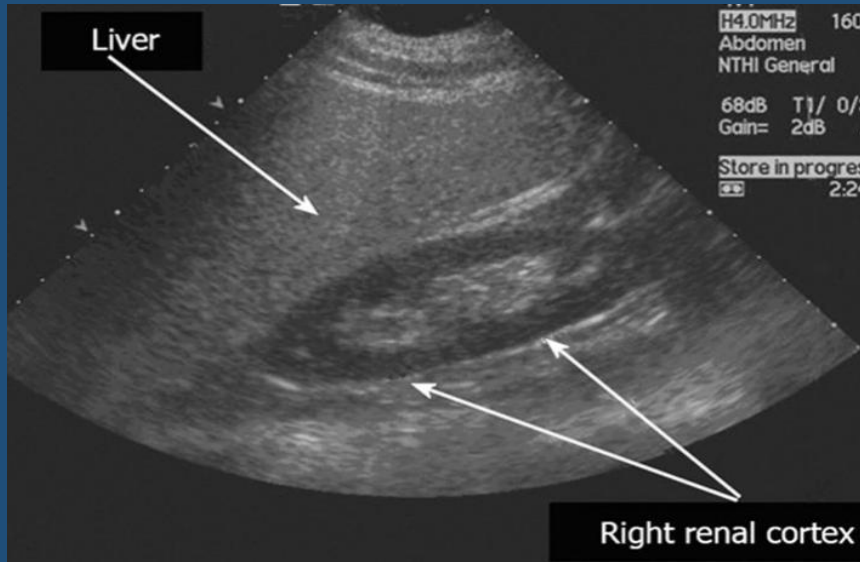


Frossard Lancet 2008



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

# US: STEATOSE HEPATIQUE



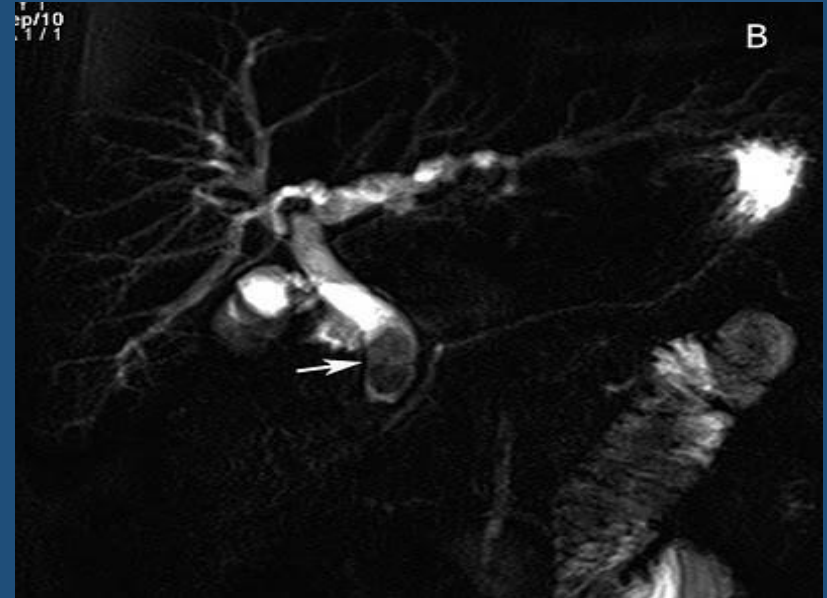
# US: VSH ELARGIES (insuff. card)



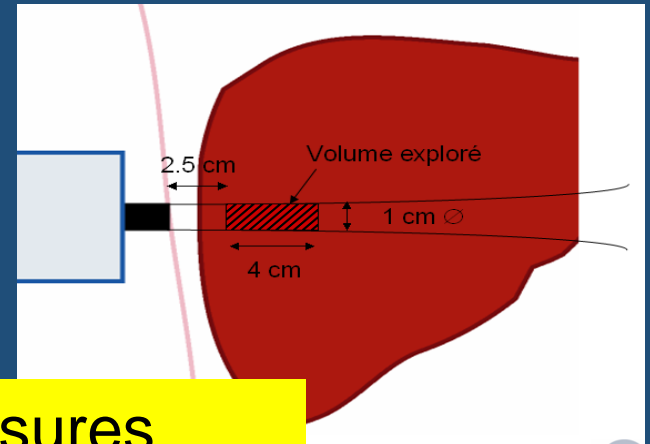
# CT: DYSMORPHIE FOIE + HTPortale



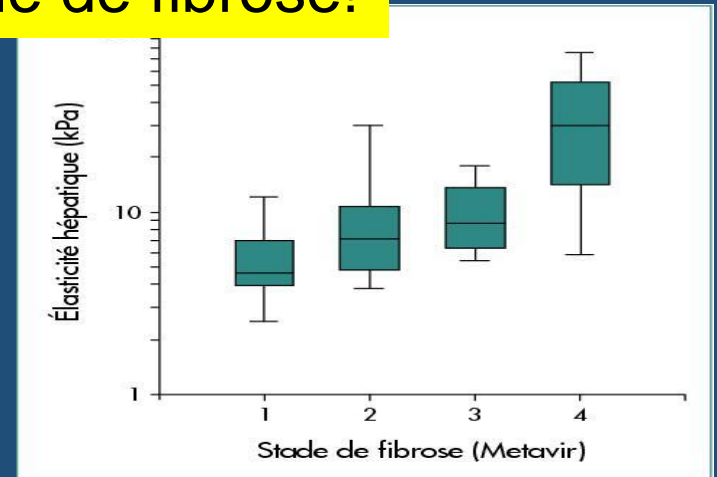
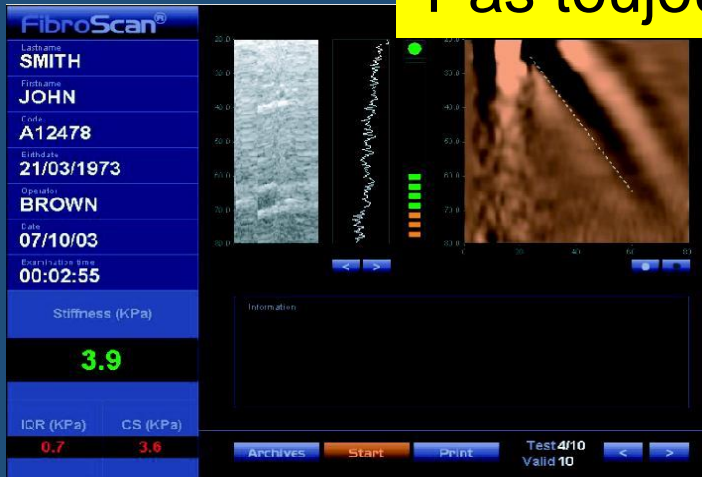
# CHOL-IRM: LITHIASE



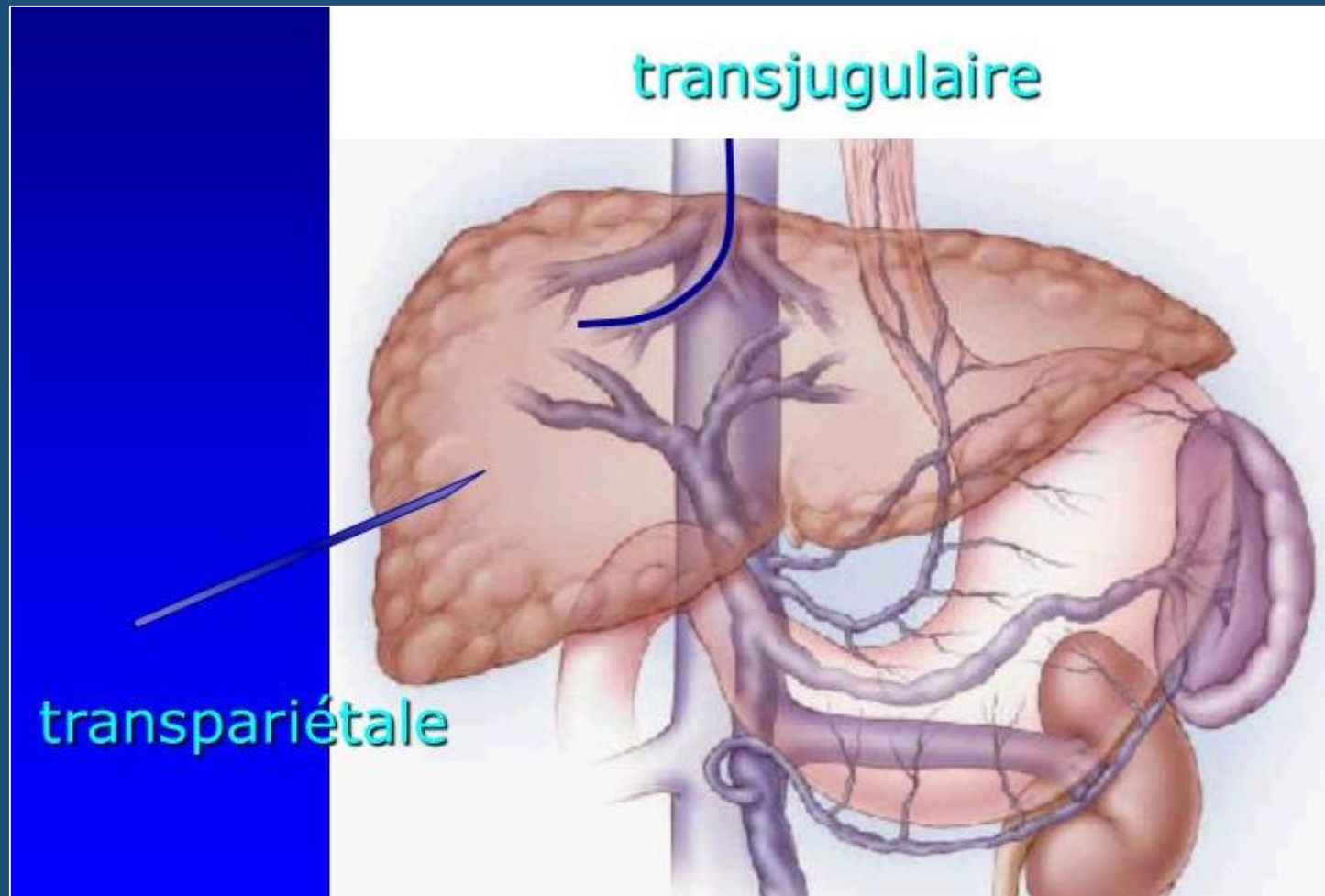
## Elastométrie hépatique par FibroScan



~20% échec des mesures  
Pas toujours synonyme de fibrose!



## Biopsie de foie





# Biopsie hépatique

Avantages



Risques

Complications, incertitude  
diagnostique..

diagnostic

«Signature»  
(ex: stéatohépatite)

stade

Degré de fibrose

pronostic

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	+2
	≤ 15d after stopping	+1
≥ 50% decrease in ALT after stopping drug	< 8 days	+3
	< 30 days	+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

The screenshot shows a web browser window with the URL <https://livertox.nih.gov/>. The browser's address bar includes navigation icons (back, forward, search, lock, refresh) and a search box labeled "Search Livertox Database". The browser's menu bar contains "Fichier", "Edition", "Affichage", "Favoris", "Outils", and "?".

The website header features the NIH logo and the text "National Institutes of Health" on the left. On the right, it states "Supported by the National Library of Medicine and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases".

The main banner is yellow and contains an illustration of a liver and several pills on the left. On the right, the word "LiverTox" is written in large white letters, with the subtitle "Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury" below it.

A navigation bar below the banner includes links for "Home", "NIDDK", "NLM", "SIS Home", "About Us", and "Contact Us". It also features a search box with the placeholder text "Enter a drug name" and a search button.

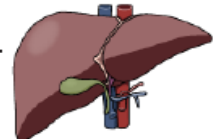
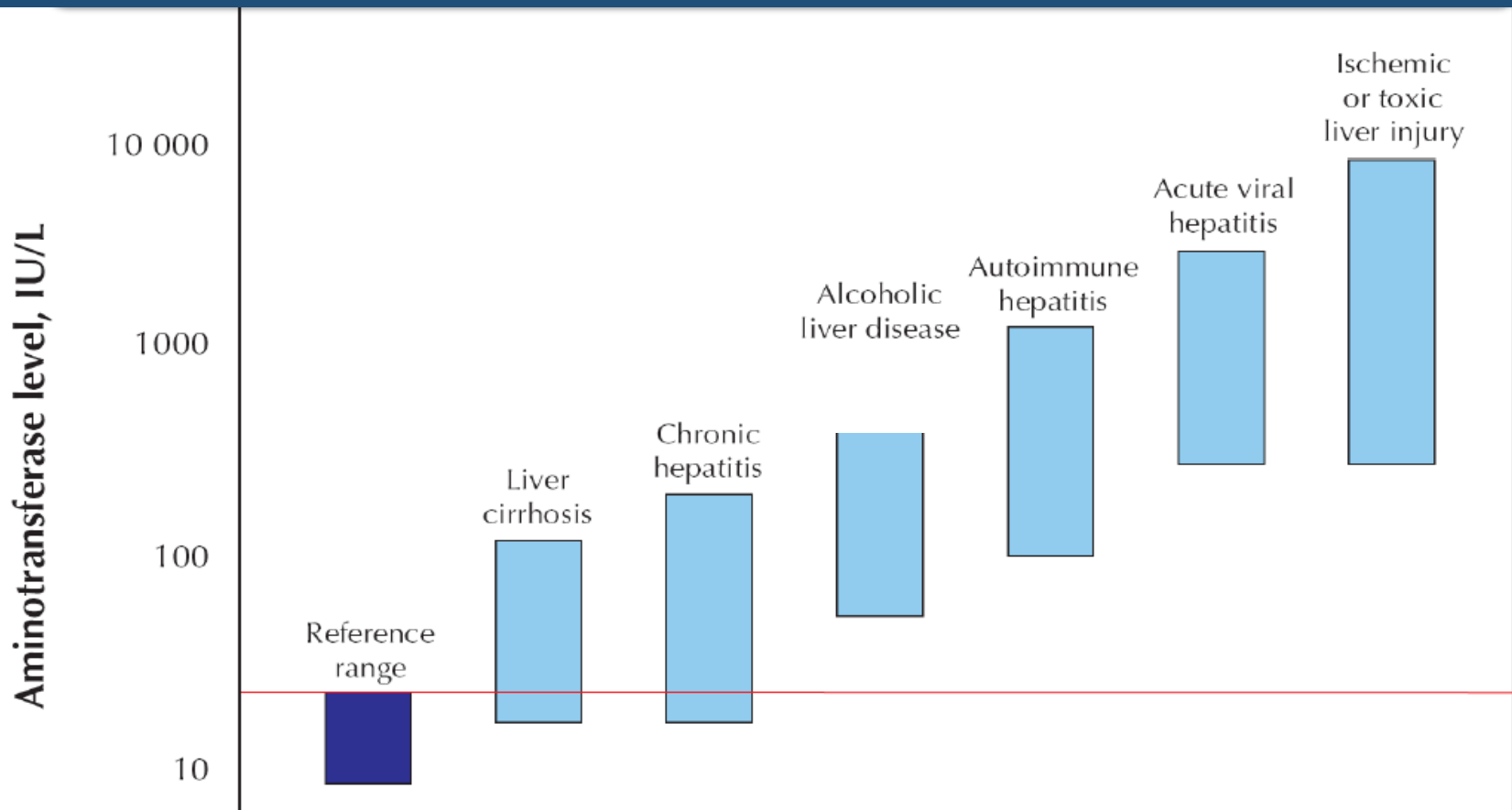
On the left side of the page, there is a vertical menu with the following items: "Home", "Introduction", "Clinical Course", "Phenotypes", "Immune Features", "Clinical Outcomes", "Causality", "Severity Grading", and "Likelihood Scale".

The main content area is titled "SEARCH THE LIVERTOX DATABASE". It contains the instruction "Search for a specific medication, herbal or supplement:" followed by a text input field and a blue "Search" button.

Below this, there is another instruction: "Browse by first letter of medication, herbal or supplement:".

## Taux de transaminases

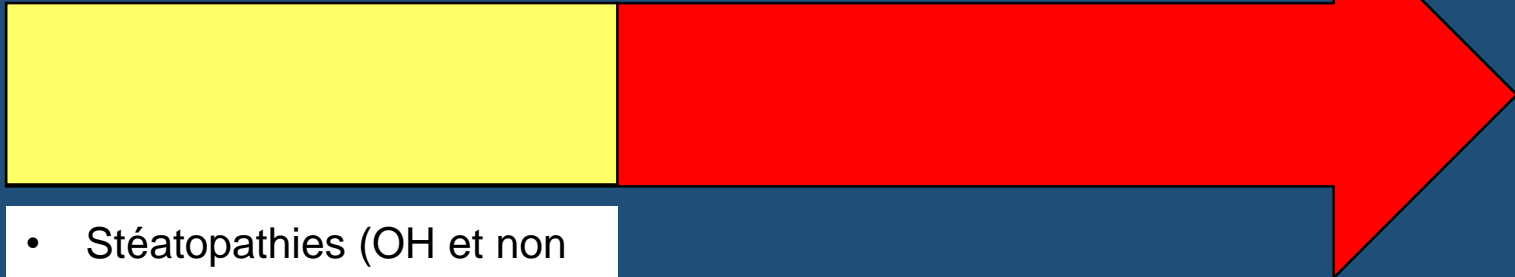
## Orientation diagnostique



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

< 5 x N

>5 - 10 x N



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

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

**Transaminases > 5-10N**

étiologie	Élément exploré	Test dispo
Hépatite virale aigue	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 aigue	Obstacle biliaire	Imagerie (CT, US, IRM) échoendoscopie biliaire
Ischémie	Problème hémodynamique	ECG, investigations cardiologiques..

## 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, cupurie 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	

## Transaminases 1-5 x N

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

Biliaire: US, EE,  $\pm$  cholangiIRM

Alcool !

MEDICAMENTS !!!

...Hémodynamique  $\pm$  HolterMétabolique: 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	

RED FLAGS

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: 15 cig/j, OH 20gr/j. Metformine, sartan
- J-1: fatigue ++, pas de fièvre, pas de douleurs
- Ce jour:
  - TA 90/70, pls 89/min, régulier. Pas d'ictère.
  - État de conscience OK. Abdomen souple

## labo

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

- PhAlk 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?

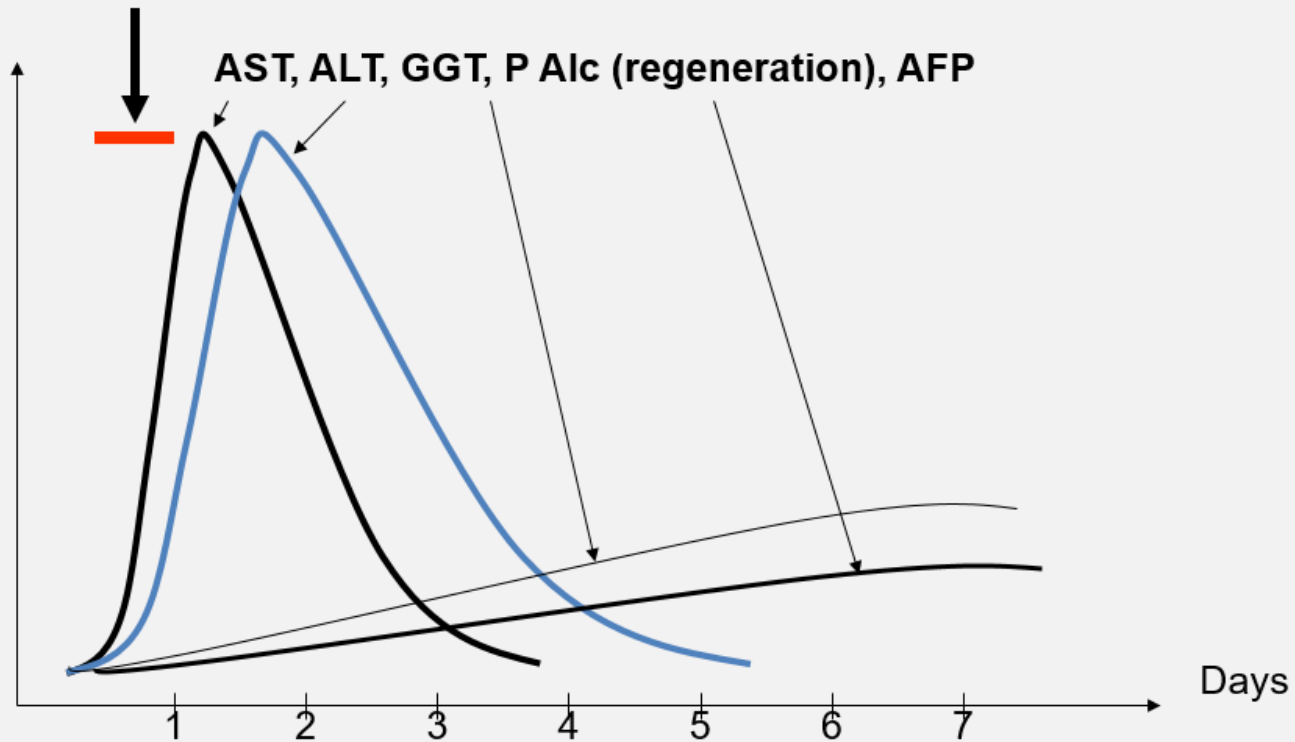
- PhAlk
- ALAT
- GGT
- ASAT
- TP/INR

Hépatite hypoxique secondaire à un infarctus myocardique étendu avec bas débit

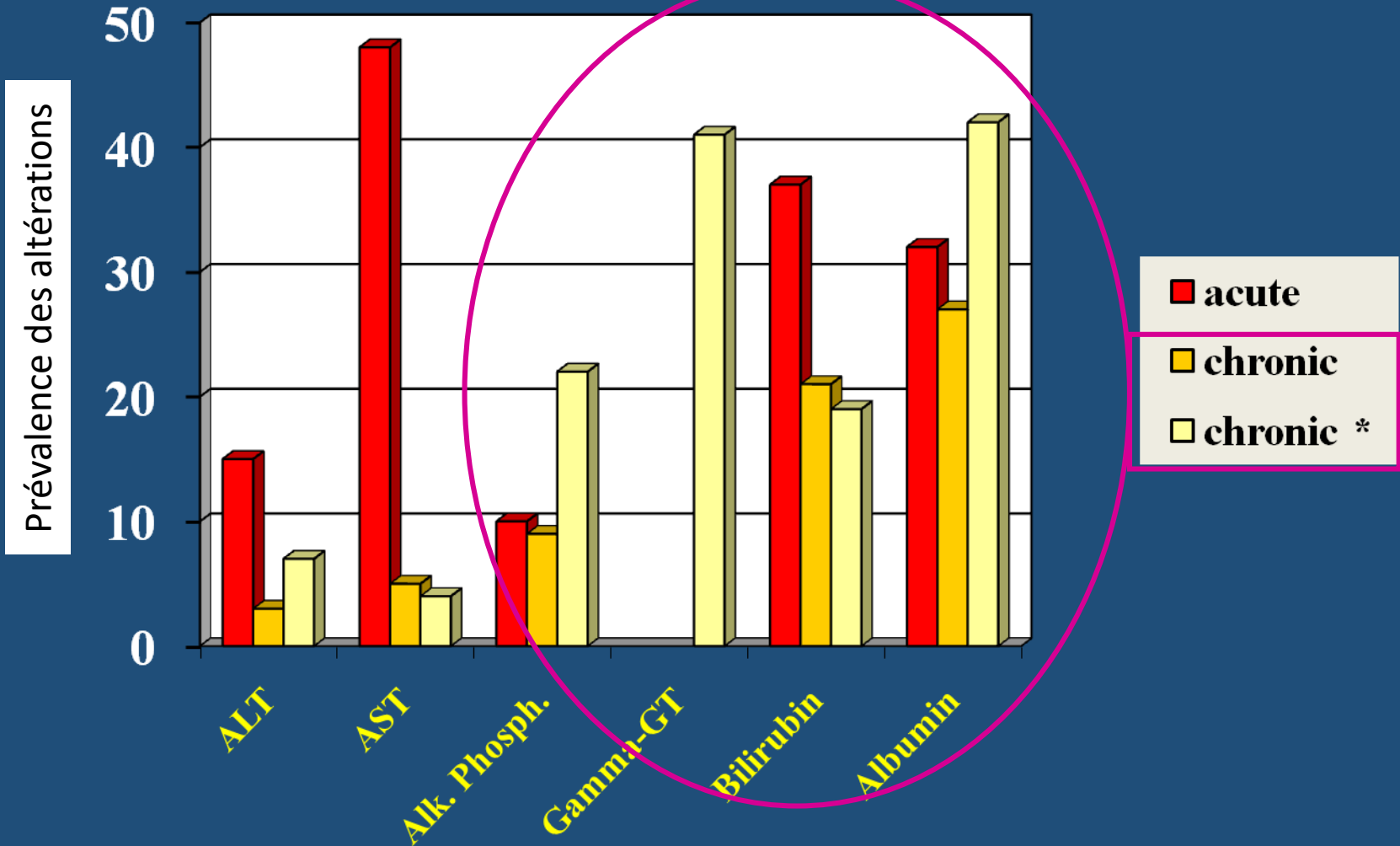
Cinétique des tests hépatiques après correction du bas débit cardiaque

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 44 ans
- ATCD: thyroïdite d'Hashimoto, diabète
- 0 tabac, OH 20-40 gr/j. Traitement par insuline
- J-20: asthénie inhabituelle, inconfort épigastrique, céphalées (paracétamol 2gr/j x3j), 0 fièvre
- Ce jour:
  - TA 115/60, pls 75/min, régulier. Subictère.
  - Abdomen souple, 0 angiomes, 0 astérixis

## labo

- ASAT 1050 U/L (26N)
- ALAT 1650 U/L (41N)
- TP 68%
- Hb glyquée: 7%

- PhAlk 290 U/L (2.5N)
- GGT 435 U/L (10N)
- Bilirubine 52 umol/L (2N)
- Ferritine 989 ug/L (N:137)

### 1. Quel(s) diagnostic(s) pouvez vous d'emblée raisonnablement exclure?

- Hépatite alcoolique
- Hépatite virale aiguë
- Obstruction aiguë de VBP
- Hépatite médicamenteuse

### 2. Quels tests demander en priorité?

- Sérologie HAV, HBV, HEV
- $\alpha$ -antitrypsine
- IgG totaux, Ac anti actine, LKM
- TSH

3. Les sérologies virales sont négatives, l'échographie est N (gros foie), les auto-Ac sont faiblement + (1/40), et les IgG totaux sont à 23 gr/L ( $\uparrow$ ). Quel(s) diagnostic(s) retenez vous?

- Hémochromatose
- Hépatite autoimmune
- Hépatite C
- Hépatite glycogénique

Hépatite autoimmune en poussée

### Critères diagnostics (simplifiés) pour l'hépatite auto-immune

<u>Paramètre</u>		<u>score</u>
Présence d'autoAc	>1/40	+1
	>1/80	+2
IgG	> N	+1
	>1.1 N	+2
Biopsie foie	compatible	+1
	typique	+2
Hépatite virale	absent	+2
.....		
.....		

Courtesy Prof. Rubbia-Brandt HUG



## Vignette clinique/Quizz #3

- Homme de 56 ans
- ATCD: pancréatite aigue (2015)
- OH 80 gr/j.
- J-10: douleurs abdo, inappétence, fatigue, nausées
- Ce jour:
  - Normocarde, normotendu. Ictère. Nombreux angiomes stellaires. Orienté, collaborant
  - Ascite, OMI, hernie ombilicale

## labo

- ASAT 105 U/L (2.1N)
- ALAT 82 U/L (1.6N)
- TP 38% (INR 2)

- PhAlk 170 U/L (1.4N)
- GGT 979 U/L (24N)
- Bilirubine 91 umol/L (3.6N)

## 1. Quel(s) examen/test(s) voulez vous obtenir en priorité?

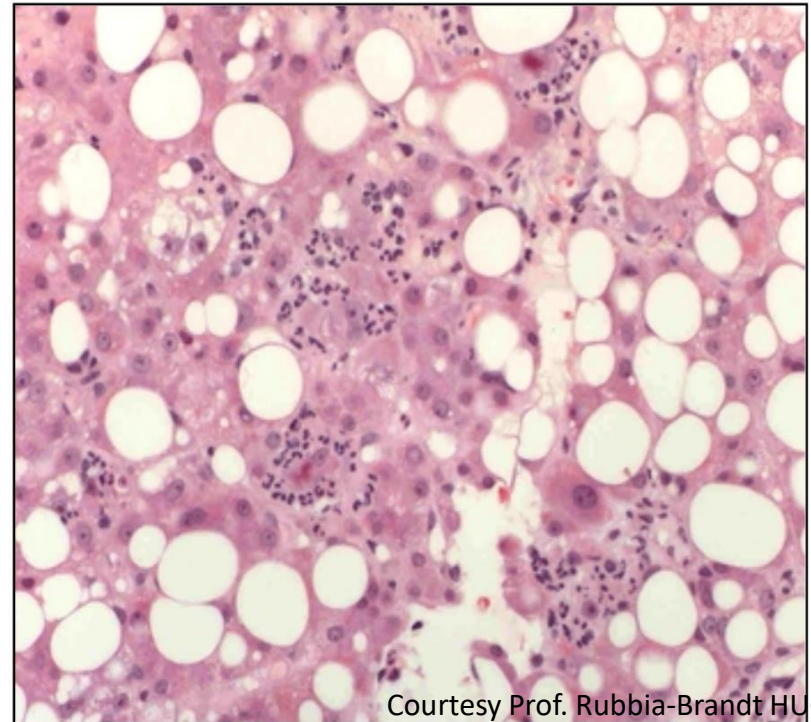
- Ac anti-mitochondries
- Sérologies virales
- Échographie abdominale
- Ponction ascite (diagnostique)

## 2. Il n'y a pas d'infection ni obstacle biliaire, quel est le diagnostic le plus probable?

- Mal. de Wilson
- Hépatite alcoolique
- Hépatite auto-immune

Biopsie de foie (transjugulaire)

### Steatosis and inflammation (PMNs)



Courtesy Prof. Rubbia-Brandt HUGL

Hépatite alcoolique

## Vignette clinique/Quizz #4

- Femme de 61 ans
- Surpoids. HTA ( $\beta$ bloqueur)
- J-7: épigastralgies, nausées, vomissements occ.
- Exa clinique: épigastre/HCD sensible, 0 Murphy.  
Bruits N. Pas de fièvre

## labo

- ASAT 360 U/L (7N)
- ALAT 171 U/L (3.1N)
- TP 80%

- PhAlk 180 U/L (1.5N)
- GGT 190 U/L (4.7N)
- Bilirubine 29  $\mu$ mol/L

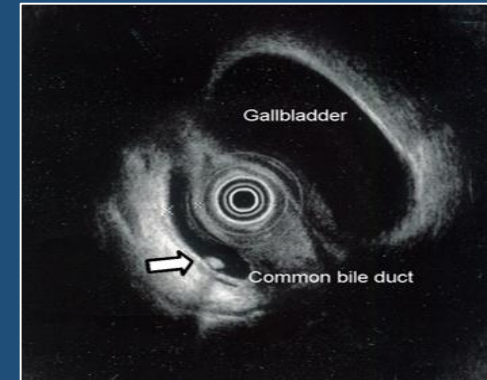
## 1. Quel est à ce stade l'examen le moins utile?

- Suivi des tests hépatiques
- Imagerie des voies biliaires
- **Biopsie de foie**
- Sérologies virales

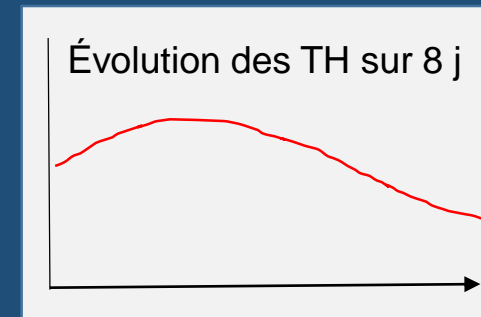
## 2. US: lithiase vésiculaire, VBP diamètre «limite sup». Quel est le diagnostic le plus probable?

- Hépatite hypoxique  
(ischémique)
- **Obstacle biliaire aiguë**
- Hépatite médicamenteuse

EE biliaire: lithiase choledocienne



Cinétique des tests hépatiques



Episode de migration lithiasique

## Vignette clinique/Quizz #5

- Homme de 63 ans
- BPCO. Infection pulmonaire récente (4 sem) traitée par amoxy-clavulanic (Augmentin). Dyslipidémie (atorvastatine)
- J-10: «se sent pas bien». Pas de fièvre. Prurit. Fatigue. Perte de poids de 2 kg
- Exa clinique: ictère, traces de grattage

## labo

- ASAT 58 U/L (1.1N)
- ALAT 69 U/L (1.4N)
- TP 49% INR 1.58

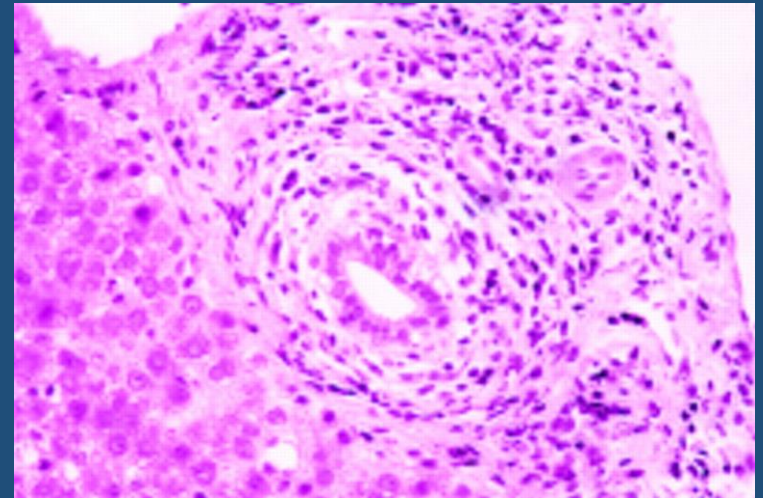
- PhAlk 386 U/L (3.2N)
- GGT 299 U/L (7.4N)
- Bilirubine 84 umol/L

## 1. Quel est(sont) la(les) proposition(s) diagnostique(s) possible(s)?

- C'est parainflammatoire..
- Foie: abcès, granulomes
- Cancer du pancréas
- Hépatite médicamenteuse cholestatique
- Insuffisance cardiaque

## 2. Echo abdo N. Quel(s) test(s) diagnostic proposez vous?

- Ac anti mitochondries M2
- Cholangio-IRM
- Biopsie de foie



O'Donohue et al. Gut 2000

PBF: cholangite  
interlobulaire 2<sup>nd</sup> à  
l'Augmentin

## Hépatite médicamenteuse

## Commentaire

## STATINES

- Transaminases < 3 N
  - (très) fréquent: 15-55%
  - Régressif avec poursuite traitement, effet classe
- Transaminases > 3 N
  - Incidence: 0,7-3%
  - Dans les 3-12 mois post initiation
  - Régressive («adaptation»)
- **Hépatite aigue grave**
  - (très) rare (<0.5/100000)
  - **Signe d'alarme: bilirubine élevée**

Transa > 5 N et/ou ↑ bilirubine →  
avis spécialisé

## AUGMENTIN

- Epidémiologie : 1 cas/78000 prescriptions
  - (~10-15 cas/an en CH)
- n=201                   âge moyen 61 ans
- Durée de tt: 10 j
- Délai apparition hépatite: 20 ± 17 j
- Max ALT                   10 ± 12 N
- Max bilirubine   220 ± 170 umol/l
- Max Ph Alc           3.8 ± 2.2 N
- Nbre de transplantation de foie
  - n=4 (2%)

# Conclusion

## Algorithme de prise en charge

Transa > 5N  
ou insuff.  
hépatique

Transa < 5N  
0 signes  
gravité

Cholestase ↑

Imagerie  
abdominale

voies  
biliaires  
N

Dilatation  
anomalies des  
voies biliaires



Investigations  
Répéter tests (1, 3 mois)

Investigations ciblées  
selon état clinique →  
hosp

Avis spécialisé

Avis spécialisé

Avis spécialisé