

Cas Clinique Interactif

Cholestase

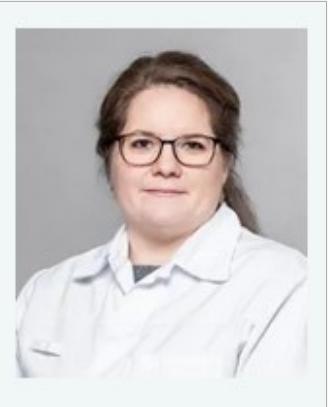
Dre Giulia Magini

Service de Gastroentérologie, Service de Transplantation

Symposium AGeMIG et CHBP

20 mars 2025

Les spécialistes



Dre Aurélie Bornand
(Pathologue)



Dr Julien Grossmann
**(Radiologue
Interventionnel)**



Dr Massimo Leo
(Hépatologue)

Cas clinique

- F, 35 ans, BMI 33.2 kg/m²
- Aucun antécédent notable
- Césarienne pour grossesse triple il y a 6 mois
- Opérée en urgence de cholécystectomie laparoscopique aux HUG pour une cholécystite aigue lithiasique
- Retour à domicile à J1 avec bilan biologique «aligné» (GGT 113 U/L)

20 jours après

- Elle consulte son médecin traitant pour un **prurit** et un **ictère**. Les selles sont «plus claires que d'habitude»
- Au **status** : ictère, lésions de grattage, pas de fièvre, paramètres vitaux dans la norme, pas de douleur abdominale, pas d'hépatosplénomégalie.
- **Bilan biologique** : Bilirubine 157/ μ mol/l, ASAT/ALAT 44/63 GGT/PAL 56/178 U/l, GB 10.4 G/l, plt 243 G/l, Hb 120 G/l, CRP 2.9 mg/l, fonction rénale et électrolytes dans la norme, INR 1.0



Que faire?



Pourquoi l'envoyer aux urgences? Je suspect..

- une hépatite aigue sévère
- une complication chirurgicale
- une lithiase cholédocienne
- une maladie auto-immune cholestatique du foie

Cas clinique

- Le médecin traitant fait un **scanner abdominal** qui retrouve «*pas de dilatation des voies biliaires, pas de franche collection abdominale, image de probable hématome post-opératoire de 20x10 mm du lit vésiculaire*».
-et adresse la patiente aux urgences

Qui appeler en premier ?



Radiologue



Hépatologue



Chirurgien



**Gastro interventionnel
(ERCP)**

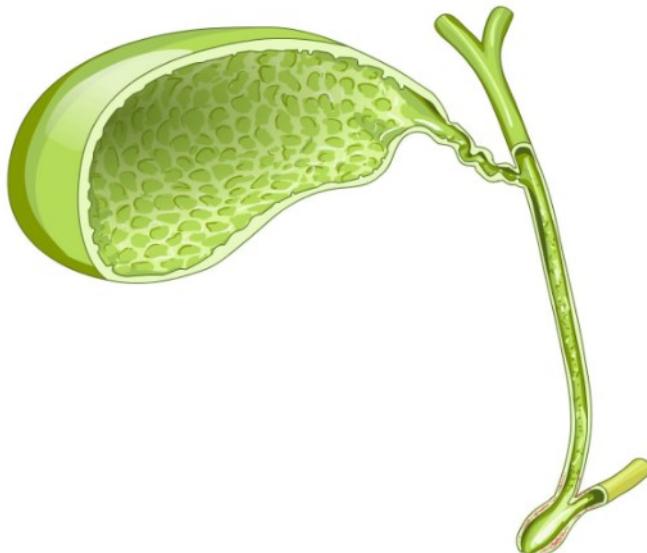


Pathologue

Questions pour le radiologue

- Comment interpréter les trouvailles au scanner?
- Relecture du CT
- Nous pouvons dédouaner une complication chirurgicale ou une lithiase cholédocienne sur la base du CT ?
- Arguments pour une maladie chronique du foie?

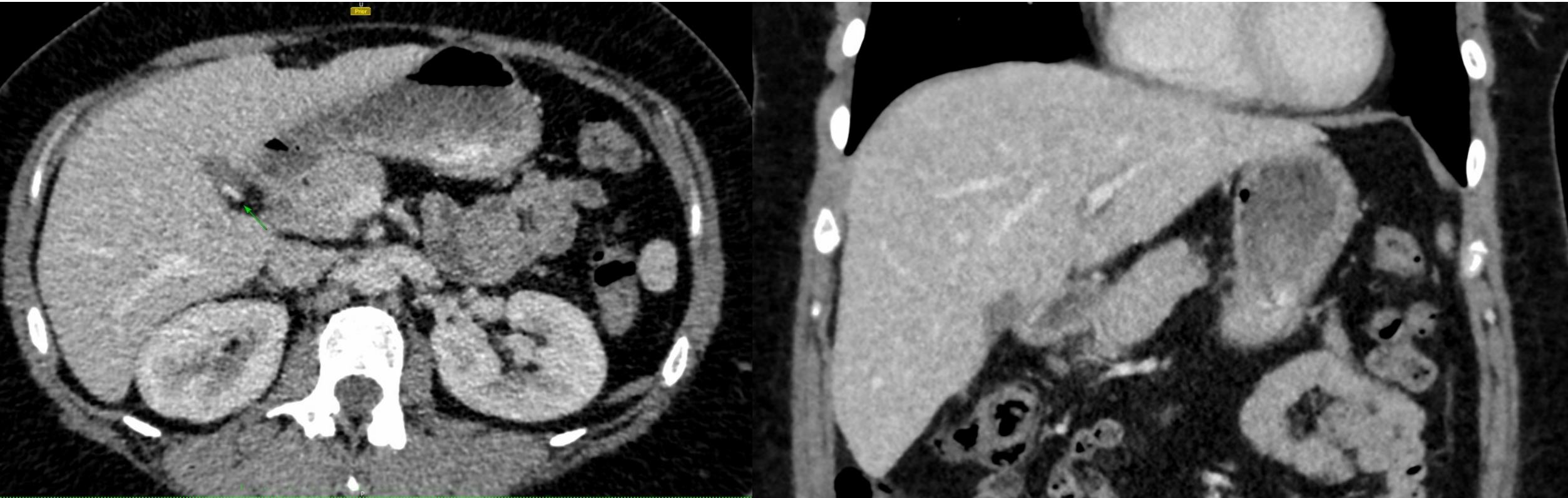
Complications post-cholécystectomie



- **1.6% à 5.3%** suivant les séries
- **biliaires** : fuite biliaire, biliome, sténose biliaire
- **liées au calcul**: calcul persistant, migration de calcul dans le péritoine
- **liées à la vésicule**: cholécystite sur cholécystectomie subtotale, cancer vésiculaire
- **autres** : hémorragie, pseudo-anévrisme, lésion d'organe, ...

Cas clinique

Conclusion CT externe en ville: «bilioème/hématome au site de cholécystectomie»
→ patient adressé aux urgences.



Infiltration liquidienne/hématique non organisée de la loge vésiculaire → attendue et **normale** en post-opératoire.
Clip chirurgical hyperdense du canal cystique.
Pas de dilatation des voies biliaires.
CT sans anomalie significative.

CT-SCAN avec PDC iodé

Examen de choix en post-opératoire récent (abdomen aigu ++)

- Bonne disponibilité et rapidité
- Acquisition native et portale (+/- artérielle si suspicion de saignement)
- Analyse fine des vaisseaux, détection des complications vasculaires (pseudo-anévrisme, thrombose)
- Détection biliome/liquide libre
- Analyse de tout l'abdomen

Inconvénients:

- Détection difficile des calculs de cholestérol pur
- Analyse fine des VB limitée (sténoses, tumeurs des VB, ...)



ECHOGRAPHIE

Cas clinique: US normale aux urgences

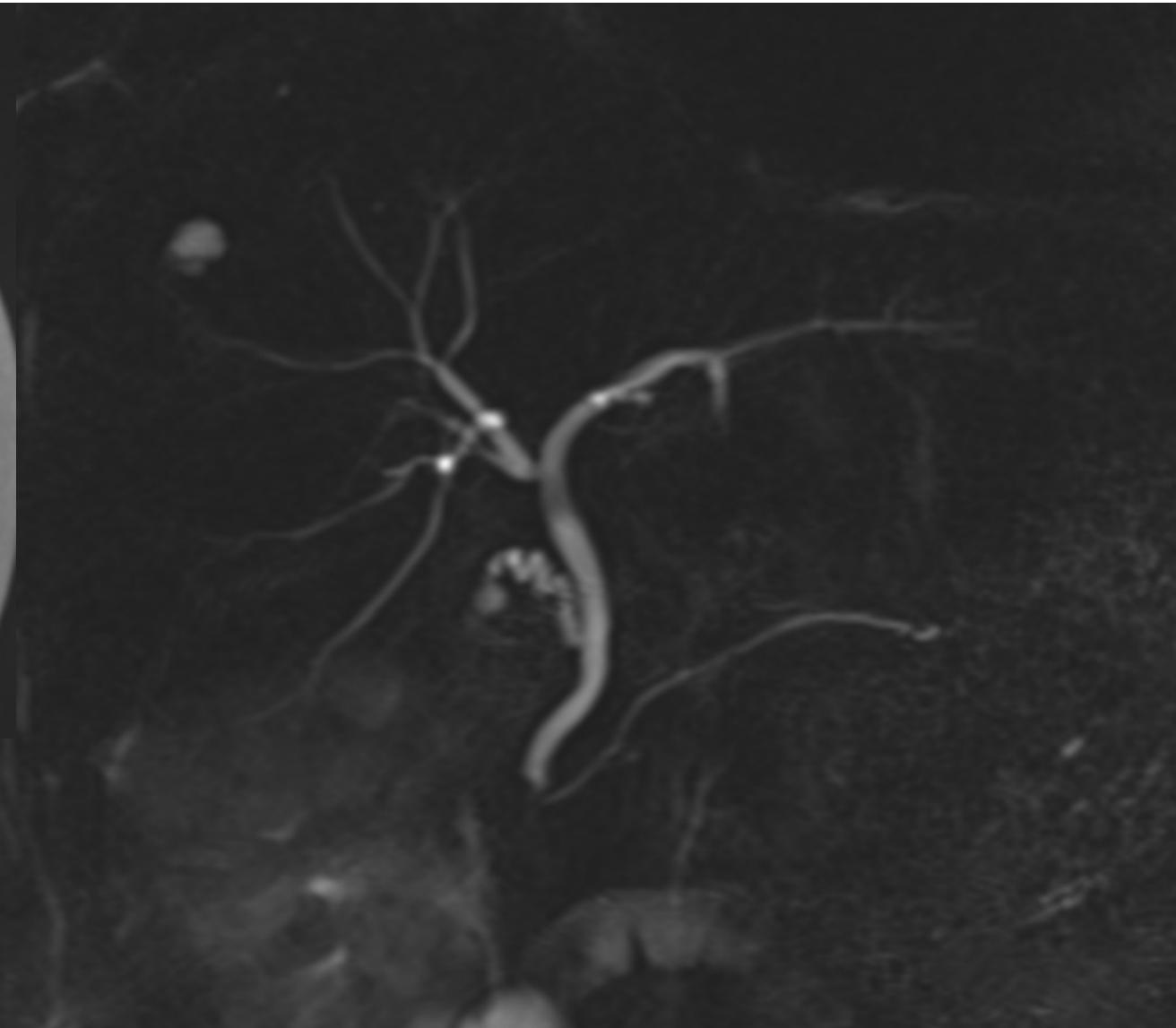
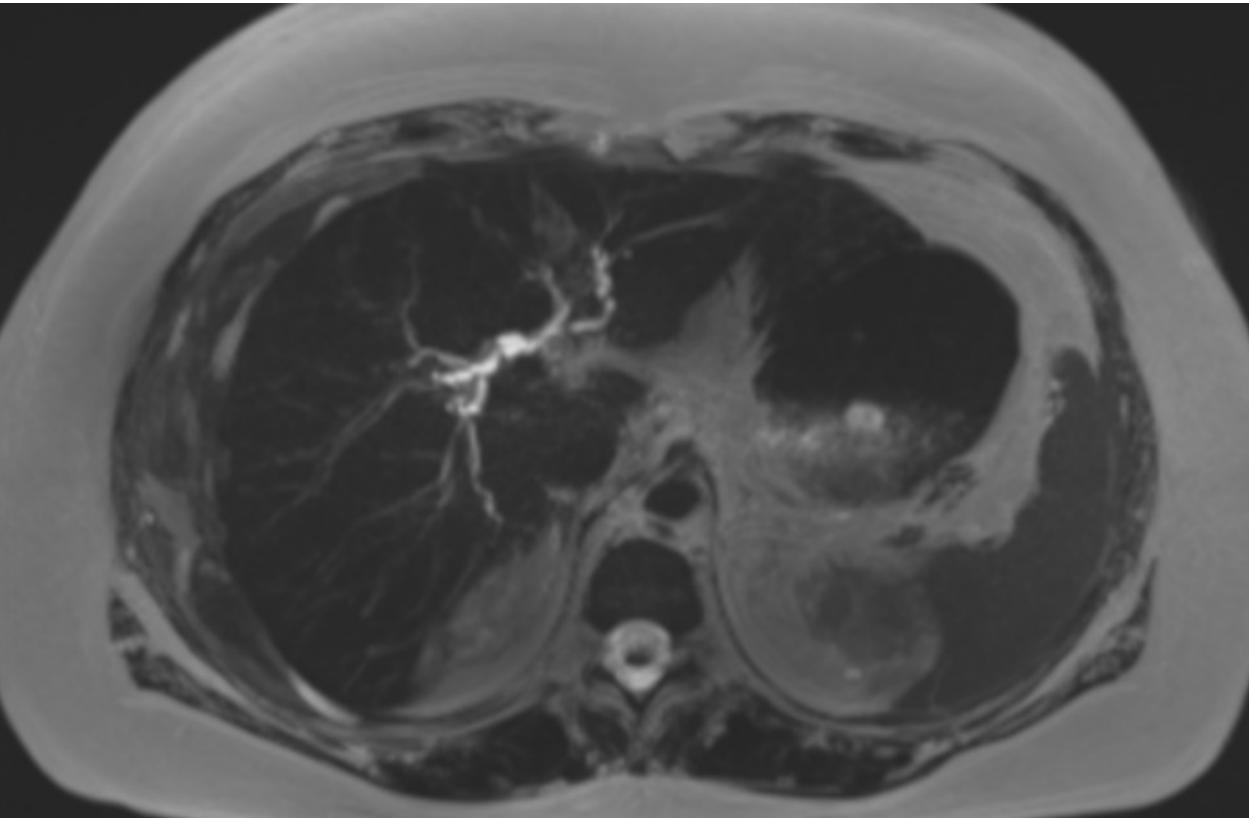
Examen de référence pour le diagnostic de cholécystite, MAIS peu performant pour la recherche de complications post-opératoires.

- Exclure une dilatation des VB.
- Recherche de liquide libre, collection.
- Disponibilité +++, cout peu élevé.
- Cholédoque distal souvent difficilement visible (calculs distaux non vus).
- Pneumopéritoine en post-opératoire récent (<1sem).
- Analyse très limitée du tube digestif.
- Opérateur dépendant.



Cas clinique

Hospitalisation J2 : IRM



Voies biliaires fines, régulières
Moignon cystique normal
Canal de Wirsung fin
Foie non dysmorphique

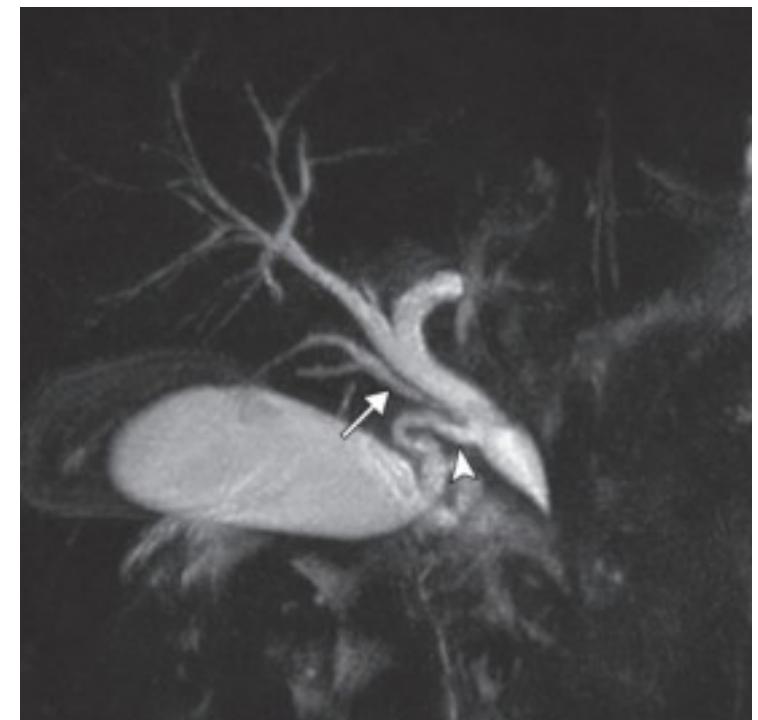
IRM

Examen de référence pour l'analyse fine des voies biliaires (bili-IRM)

- Détection des variantes anatomiques
- Détection des calculs enclavés
- Détection des dilatations, sténoses biliaires
- Détection d'une fuite biliaire (utilisation du Primovist)
- Détection des lésions tumorales des VB (cholangiocarcinome)

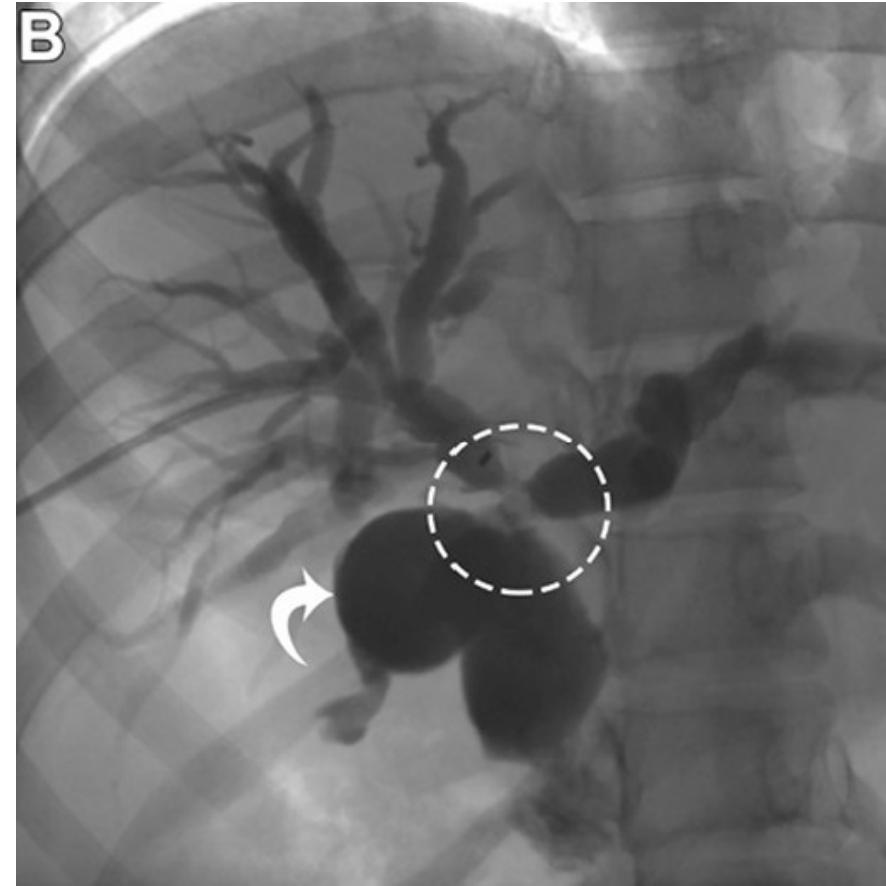
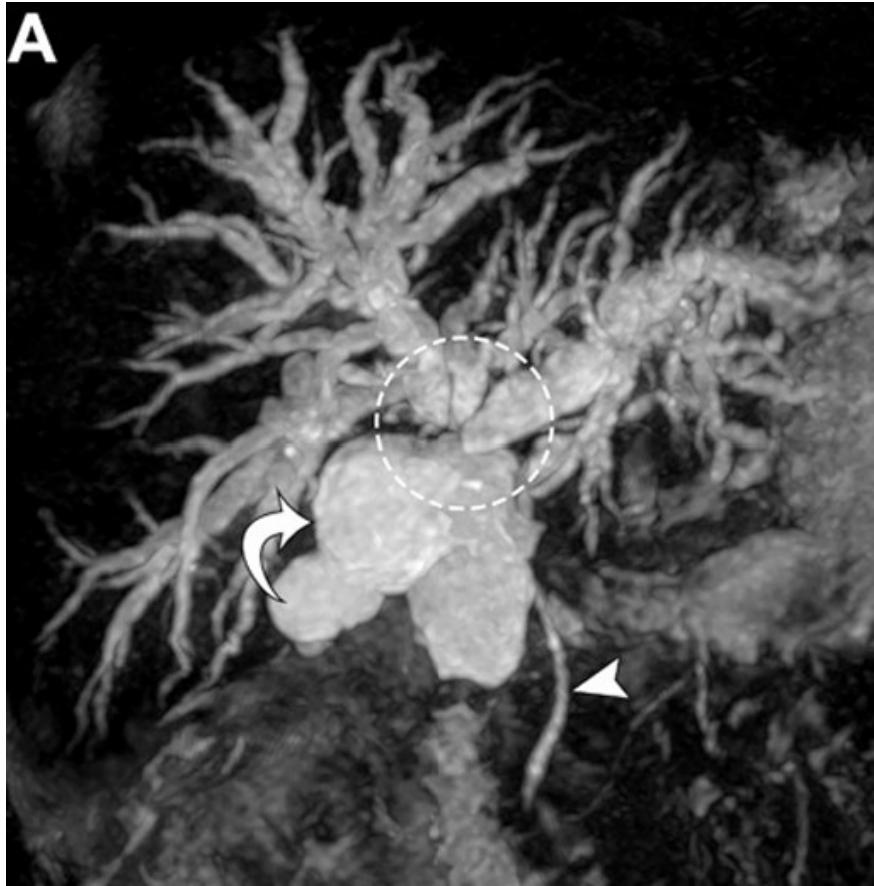
Limitations:

- Peu disponible en urgence
- Coût élevé



Variante: canal postérieur droit

Complications : exemples

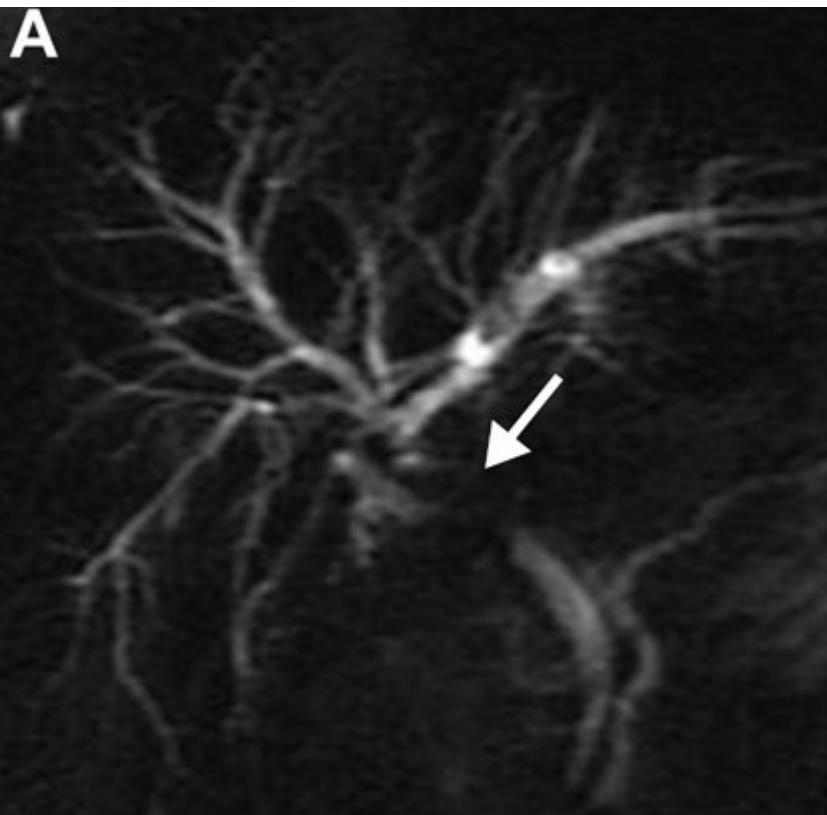


Radiographics, 2022.

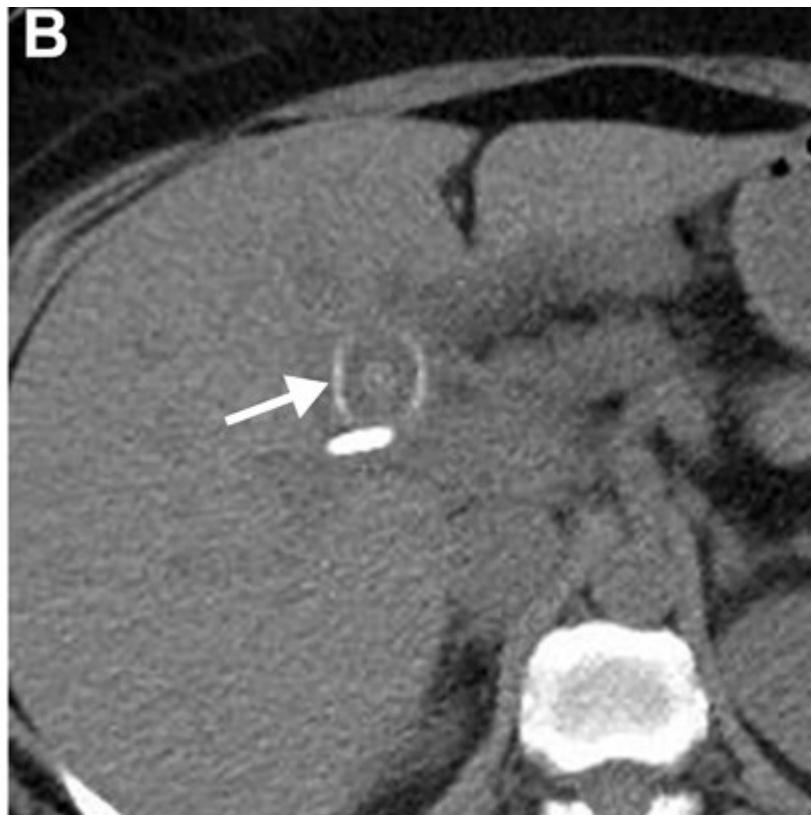
- Sténose de la confluence biliaire + biliome
→ plaie biliaire

Complications : exemples

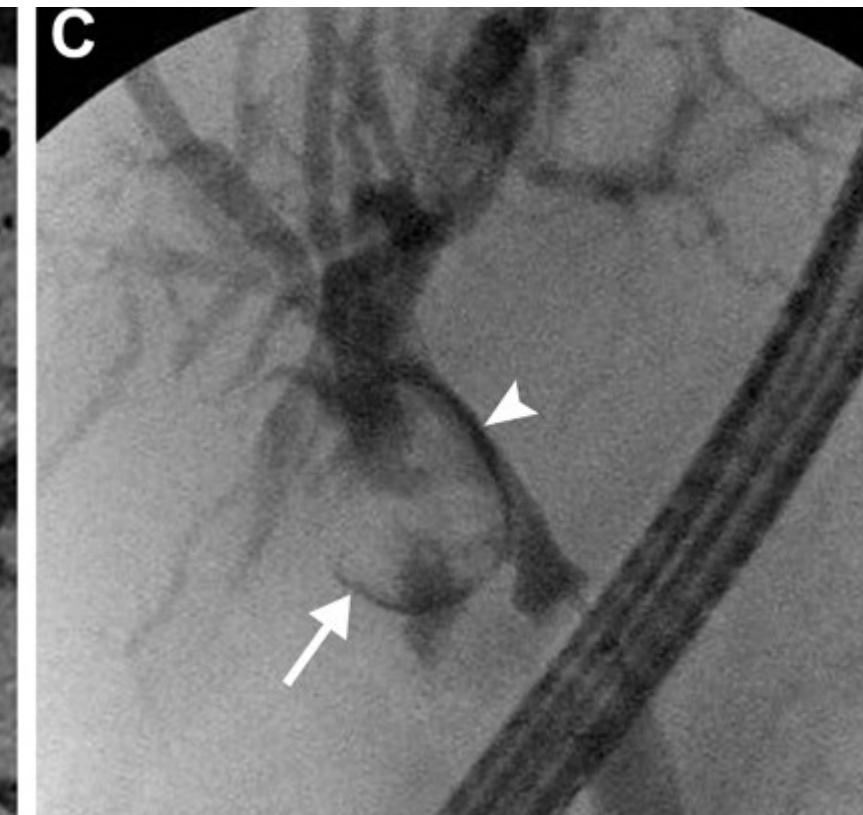
A



B

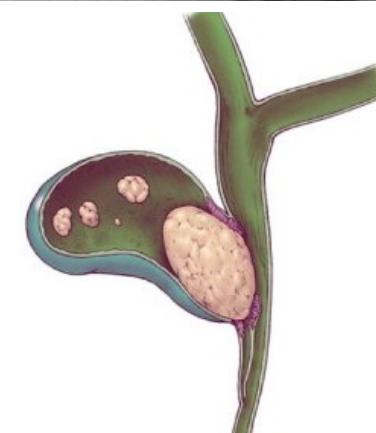


C



Syndrome de Mirizzi

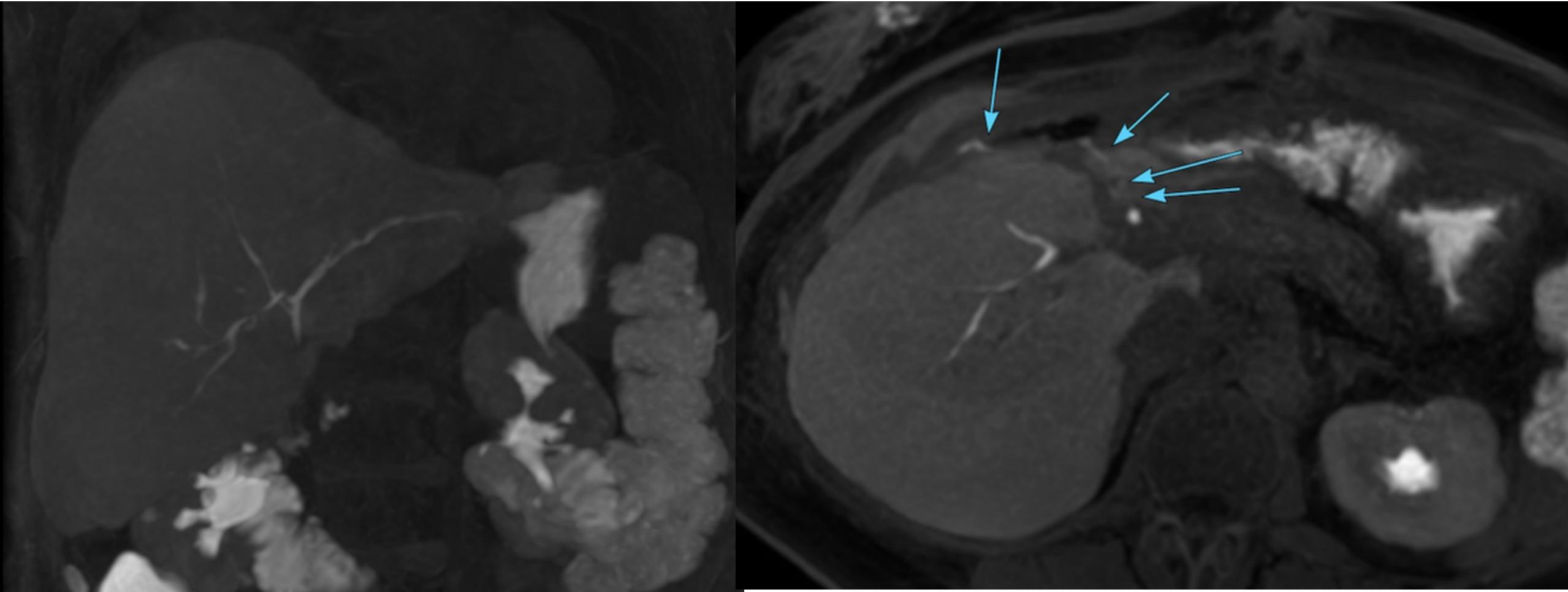
Possible après cholécystectomie



Fuite biliaire

Primovist (acide gadoxétique) – Produit de contraste gadoliné hépato-spécifique.

- 50% excrétion rénale – 50% excrétion biliaire
- Détection d'une fuite extra-biliaire / caractérisation des lésions hépatiques



Cas clinique

IRM J2 hospitalisation: Recherche de fuite biliaire avec injection de Primovist



Quid de l'excrétion biliaire du Primovist?

Pas d'excrétion biliaire du Primovist → souffrance hépatocytaire

Pourquoi l'envoyer aux urgences? Je suspect..

- une hépatite aigue sévère
- une complication chirurgicale
- une lithiase cholédocienne
- une maladie auto-immune cholestatique du foie

Qui appeler ?



Radiologue



Hépatologue



Chirurgien



**Gastro interventionnel
(ERCP)**



Pathologue

Hépatologue

Quel rôle ?

Orienter le parcours diagnostic d'une cholestase intrahépatique et son traitement

Informations à disposition :

F, 35 ans, développement d'un ictère post-CCK

Imagerie abdominale qui oriente vers une cholestase intrahépatique en absence d'une hépatopathie chronique

Ordre des priorités

Triage hépatologique → état clinique? fonction synthétique du foie?

Triage hépatologique

Reconnaitre la gravité



Hépatite aigue

Perturbation du bilan hépatique

Synthèse hépatique préservée
(absence de coagulopathie et
d'ictère)

Absence d'encéphalopathie

Gestion

Ambulatoire

Avis gastro / hépatologique si nécessaire



Hépatite aigue sévère

⁺
encéphalopathie

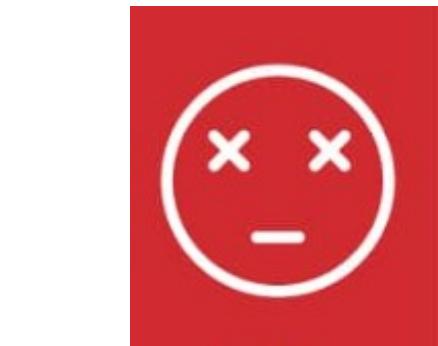
Perturbation du bilan hépatique

Coagulopathie (INR > 1.5 / TP < 50%
+ doser facteur V)
Ictère

Absence d'encéphalopathie
hépatique

Gestion

Intra-hospitalière (équipe Gastroentérologie /
Transplantation)



Insuffisance hépatocellulaire aigue / Hépatite fulminante

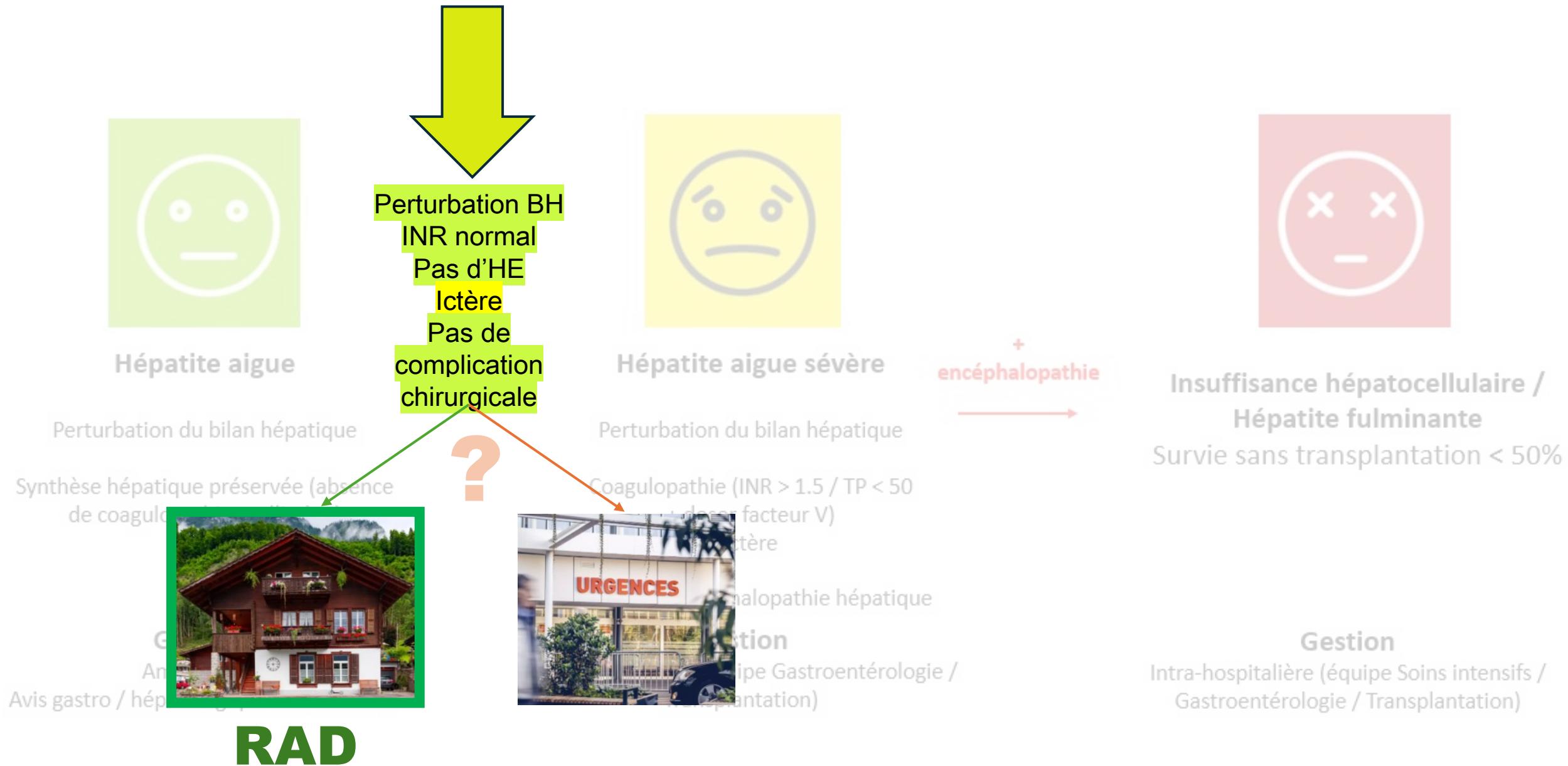
Survie sans transplantation < 50%

Gestion

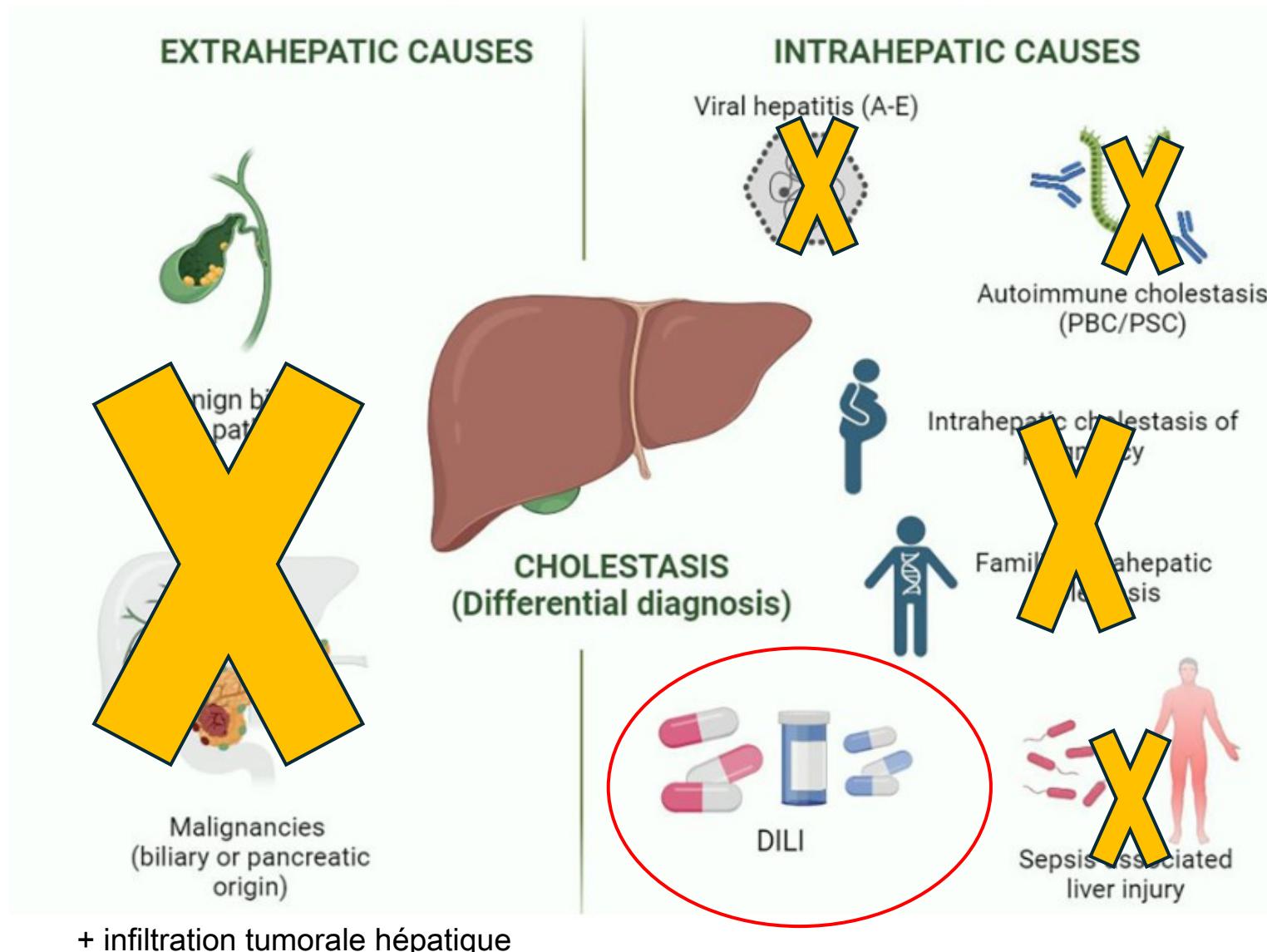
Intra-hospitalière (équipe Soins intensifs /
Gastroentérologie / Transplantation)

Triage hépatologique

Reconnaitre la gravité



Diagnostic différentiel en cas de cholestase



DILI (drug induced liver injury)

• **Définition** : englobe les atteintes hépatiques causées par les médicaments conventionnels, les compléments alimentaires et les produits à base de plantes.

• Cut off : **ALAT > 5 xN ou PAL > 2xN ou ALT >**

	DILI intrinsèque	DILI idiosyncrasique	DILI auto-immune <i>like</i>	DILI induite par les ICI
Incidence	Fréquente avec surdosage (1ère cause ALF aux USA)	2.3-2.4/ 100000	Très rare	3-9% antiCTLA4 1-5% anti-PD1 Tt combiné 15-20%
Dépendance à la dose	Oui	Non*	Non	Non
Latence	Rapide (heures à jours)	Variable (jours à mois)	Longue (semaines à mois)	Variable (quelques semaines à plusieurs mois)
Mécanisme	Toxicité directe (paracetamol : métabolite NAPQI)	Immunitaire / Métabolique	Auto-immunité déclenchée par le médicament	Hyperactivation immunitaire contre le foie
Caractéristiques	Nécrose hépatocellulaire massive	Hépatite avec signes d'hypersensibilité ou sans	Présence d'auto-anticorps (ANA, ASMA)	Hépatite immune avec infiltration lymphocytaire, réponse aux corticoïdes
Traitements	N-acetyl-cysteine (si TP<50%)	Cholestyramine (leflunomide, terminafine) Carnitine (valproate) CCS (évaluer si hypersensibilité)	CCS (cycle limité si pas d'amélioration spontanée)	CCS (à considérer si grade > 2)
Exemples	Paracétamol, methotrexate, amiodarone	Isoniazide, amoxicilline-clavulanate, flucloxacilline	Minocycline, nitrofurantoiné, hydralazine, methyldopa, IFN	Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab

ICI : immune checkpoint inhibitors

CCS : corticostéroïdes

*75% cas : dose/j > 50 mg

Facteurs de risque pour DILI idiosyncrasique



Dose :

- 75% cas DILI si dose > 50 mg/j
- 9% cas DILI si dose < 10 mg/j

Métabolisme

- + fréquente si métabolisme hépatique
 - Lipophylique

Interactions médicamenteuses

- Inducteurs cytochrome P-450

Age et sexe :

- Enfants (valproate, minocycline)
 - M, > 60 ans : cholestatique
 - F, jeunes : hépatocellulaire

Génétique :

- Transporteurs biliaires (ABCB11, MDR3)
 - Génotype HLA

Autres :

- Obésité, jeûne, alcool

Anamnèse toxicomédicamenteuse

Anamnèse toxicomédicamenteuse

1 : Caractériser le pattern

- ‘signature’ de la molécule
 - pronostic
 - si $R > 5$ + ictère : R décès ou TH 10-
5-6

$R = \left(\frac{ALT}{ALT\ ULN} \right) / \left(\frac{ALP}{ALP\ ULN} \right)$

Hepatocellular $R > 5$

Mixed $R = 2-5$

Cholestatic $R < 2$

0.82

Anamnèse toxicomédicamenteuse

ASAT

ALAT

phosphatase alcaline

gamma glutamyltranspept.

bilirubine totale

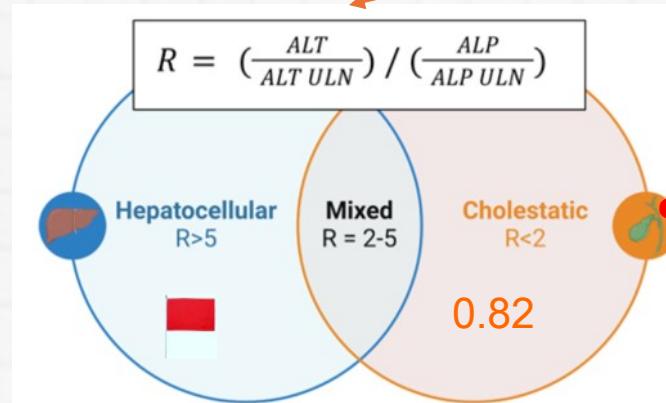
bilirubine conjuguée

	22.05	23.05	24.05	25-29.05	10.06	14.06
ASAT		46				44
ALAT		80				63
phosphatase alcaline		88				178
gamma glutamyltranspept.		129				56
bilirubine totale		7				157
bilirubine conjuguée		[B]				131.5
Ceftriaxone 2 g iv		C	Ceftriaxone 2 g iv	R	Ictère	H
Metronidazole 1000 mg iv		C	Metronidazole 1500 mg iv	A		U
Tramal 100 mg		K	Ibuprofène 1200 mg	D		G
			Paracetamol 2 g			
			Tramal 100 mg			
			Paracetamol 3 g			

1 : Caractériser le pattern

- 'signature' de la molécule
- pronostic
- si $R > 5$ + ictere : R décès ou TH 10-5%

1% DILI hépatocell. → cirrhose cryptogénique (1 pt. sur 5 DILI auto-immune)



DILI idiosyncrasique cholestatique secondaire à la ceftriaxone

2. Score de vraisemblance

- A : cause connue
- B : cause très probable
- C : cause probable
- D : cause possible
- E : cause peu probable
- E* : cause soupçonnée mais non prouvée
- X : inconnu



Ibuprofene	Catégorie A, cause bien connue de DILI élévation de l'ALT avec des doses de 2.400 à 3.200 mg/jour (jusqu'à 16 %). Mécanisme pas connu, direct ou immuno-allergique. 1 cas d'atteinte cholestatique décrit. Ictère<1%	ceftriaxone	Score de vraisemblance : B Deux types d'atteintes
paracétamol	Catégorie A, cause bien connue d'hépatotoxicité mais cas sévères seulement à haute dose Atteinte hépatocellulaire (élévation transitoire des transaminases après 3-7 jours chez certains patients, généralement asymptomatique). Avec des doses de > 7.5g (mais généralement de > 15g) en une seule prise : élévation importante des transaminases de 24 à 72 heures après l'ingestion	metronidazole	Score de vraisemblance : C De fortes doses de métronidazole administrées par voie parentérale ou en surdosage peuvent provoquer des élévations des taux sériques d'amino-transférase, mais celles-ci sont généralement autolimitées et peu symptomatiques.
tramadol	Score de vraisemblance : E*		

Outils diagnostiques

Table 7. Roussel Uclaf Causality Assessment Method

Criteria	RUCAM					
	Hepatocellular		Cholestatic or mixed			
Enzyme pattern Exposure	Initial exposure	Subsequent exposure	pts	Initial exposure	Subsequent exposure	pts
Timing from						
Drug start	5–90 d	1–15 d	+2	5–90 d	1–90 d	+2
	<5, >90 d	>15 d	+1	<5, >90 d	>90 d	+1
Drug stop	≤15 d	≤15 d	+1	≤30 d	≤30 d	+1
Course						
Difference between peak ALT and ULN value			Difference between peak Alk P (or bili) and ULN			
After drug stop	Decrease ≥50% in 8 d		+3	Decrease ≥50% in 180 d		+2
	Decrease ≥50% in 30 d		+2	Decrease <50% in 180 d		+1
	Decrease ≥50% in >30 d		0	Persistence or increase or no information		0
	Decrease <50% in >30 d		-2			
Risk factor	Ethanol: yes		+1	Ethanol or pregnancy: yes		+1
	Ethanol: no		0	Ethanol or pregnancy: no		0
Age	≥50 yr		+1	≥50 yr		+1
	<50 yr		0	<50 yr		0
Other drugs	None or no information		0	None or no information		0
	Drug with suggestive timing known hepatotoxin w/ suggestive timing		-1	Drug with suggestive timing known hepatotoxin w/suggestive timing		-1
	Drug w/other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		-2	Drug w/other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		-2
			-3			-3
Competing causes	All group I ^a and II ^b ruled out		+2	All group I ^a and II ^b ruled out		+2
	All of group I ruled out		+1	All of group I ruled out		+1
	4–5 of group I ruled out		0	4–5 of group I ruled out		0
	<4 of group I ruled out		-2	<4 of group I ruled out		-2
	Nondrug causes highly probable		-3	Nondrug causes highly probable		-3
Previous information	Reaction in product label		+2	Reaction in product label		+2
	Reaction published; no label		+1	Reaction published; no label		+1
	Reaction unknown		0	Reaction unknown		0
Rechallenge	Positive		+3	Positive		+3
	Compatible		+1	Compatible		+1
	Negative		-2	Negative		-2
	Not performed or not interpretable		0	Not performed or not interpretable		0

Causality grading: ≤0, excluded; 1–2, unlikely; 3–5, possible; 6–8, probable; and ≥9, highly probable.

Alk P, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; RUCAM, Roussel Uclaf Causality Assessment Method; ULN, upper limit of normal.

^aGroup I: HAV, HBV, HCV (acute), biliary obstruction, alcoholism, and recent hypotension (shock liver).

^bGroup II: CMV, EBV, and herpes virus infection.

- Scoring systems that include RUCAM should not be used as a sole diagnostic tool in isolation because of their suboptimal retest reliability and lack of robust validation, but they can be used by the clinicians as a diagnostic framework for excluding competing etiologies when evaluating a patient with suspected DILI.
- Consensus expert opinion after a thorough evaluation for competing etiologies is the current gold standard for establishing causality in individuals with suspected DILI, but this approach is not widely available and therefore cannot be recommended for clinical practice.
- If uncertainty persists after thorough history and evaluation for competing etiologies, clinicians should consider seeking expert consultation to ascertain the diagnosis of DILI and to attribute causality to a suspected agent.

Cas clinique

Diagnostic probable: hépatite cholestatique médicamenteuse NON sévère sans arguments pour une hépatopathie subjacente

Patiente sous Atarax, UDCA

Evolution du bilan hépatique au cabinet..

ASAT	U/I	11 - 42
ALAT	U/I	9 - 42
phosphatase alcaline	U/I	25 - 102
gamma glutamyltranspept.	U/I	9 - 35
bilirubine totale	µmol/l	7 - 25
bilirubine conjuguée	µmol/l	0.5 - 9.5

14-15.06		
H	44	
U	63	
G	178	
	56	
	157	
	131.5	
Bilan imagerie Bilan hépatopathie Avis hépato		
R		A
D		D



20.06
52
102
163
39
108
102.0



23.06
35
66
200
38
107
95.5

Indication à une biopsie hépatique?



Indication à la biopsie en cas de suspicion de DILI?

NON

parce-que :

Pas nécessaire pour poser le diagnostic



Diagnostic DILI
critères cliniques et biologiques

(anamnèse approfondie,
exclure autres causes,
évaluer imputabilité médicamenteuse
(RUCAM score, LiverTox)

OUI

si :

Confirmation de DILI si association cause-effet non claire

Diagnostic différentiel avec autres étiologies (pour ex.: rejet, GVHD)

Atteinte hépatique sévère ou prolongée lors du sevrage de l'agent suspecté.
(↓ ALT < 50% à 30-60 j du PAL < 50% à 180 j)

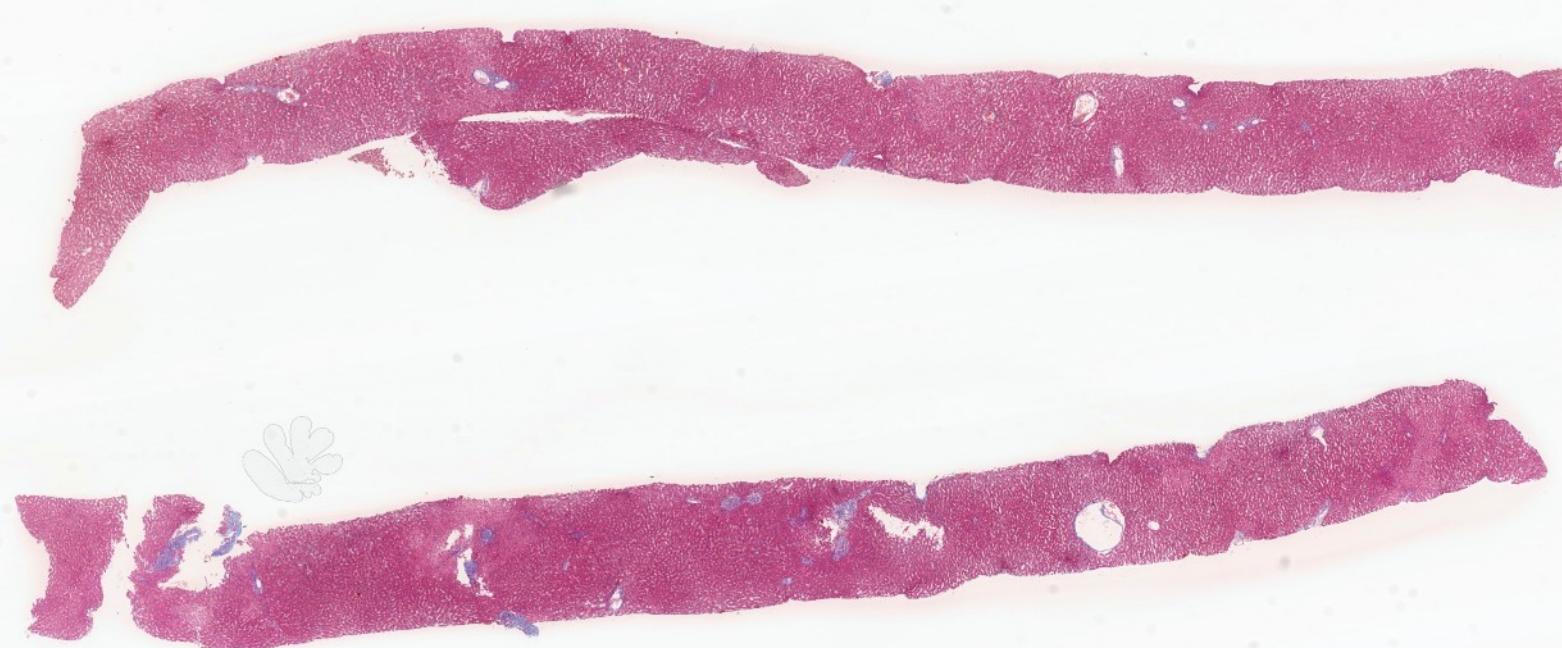
Pronostic?

Souhait du patient /
Stress du médecin en charge

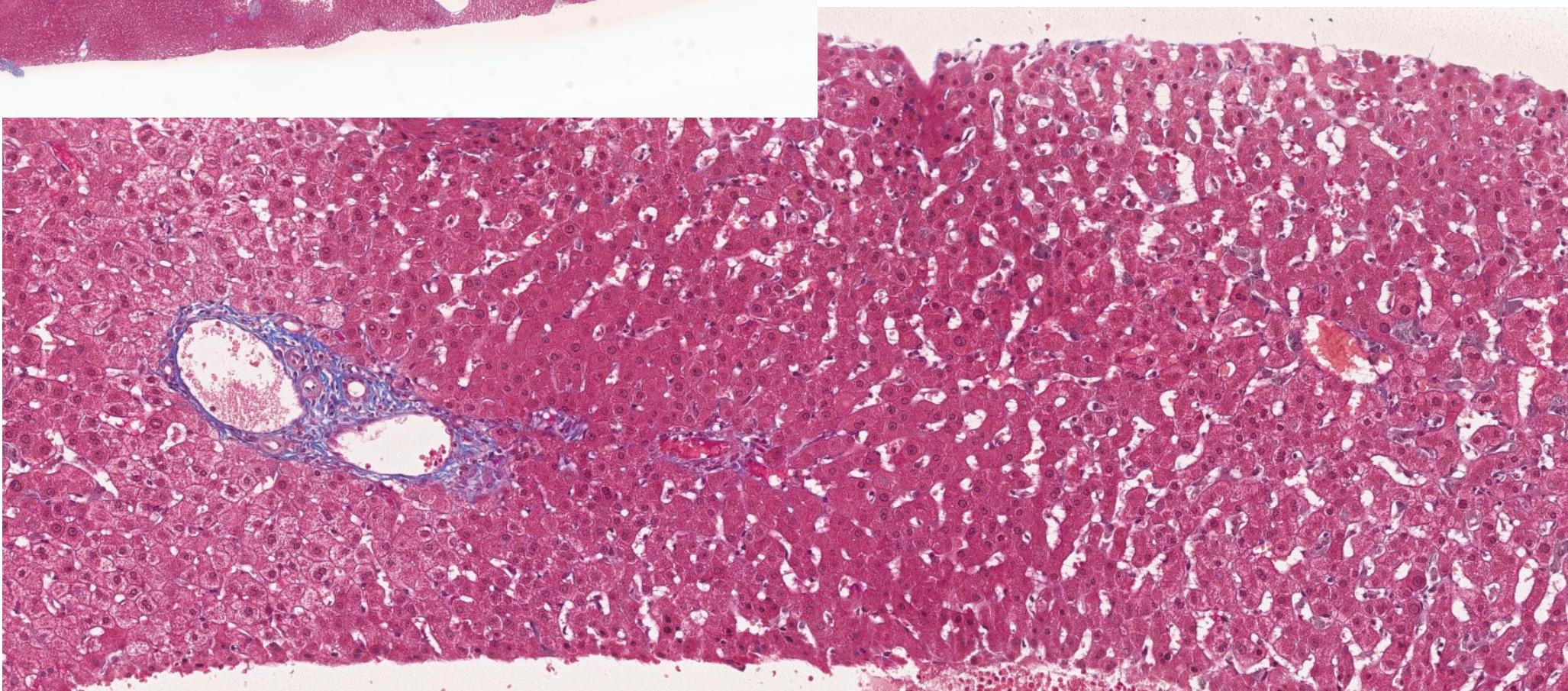
Évaluer une atteinte auto-immune et immuno-médiaée (corticostéroïdes?)

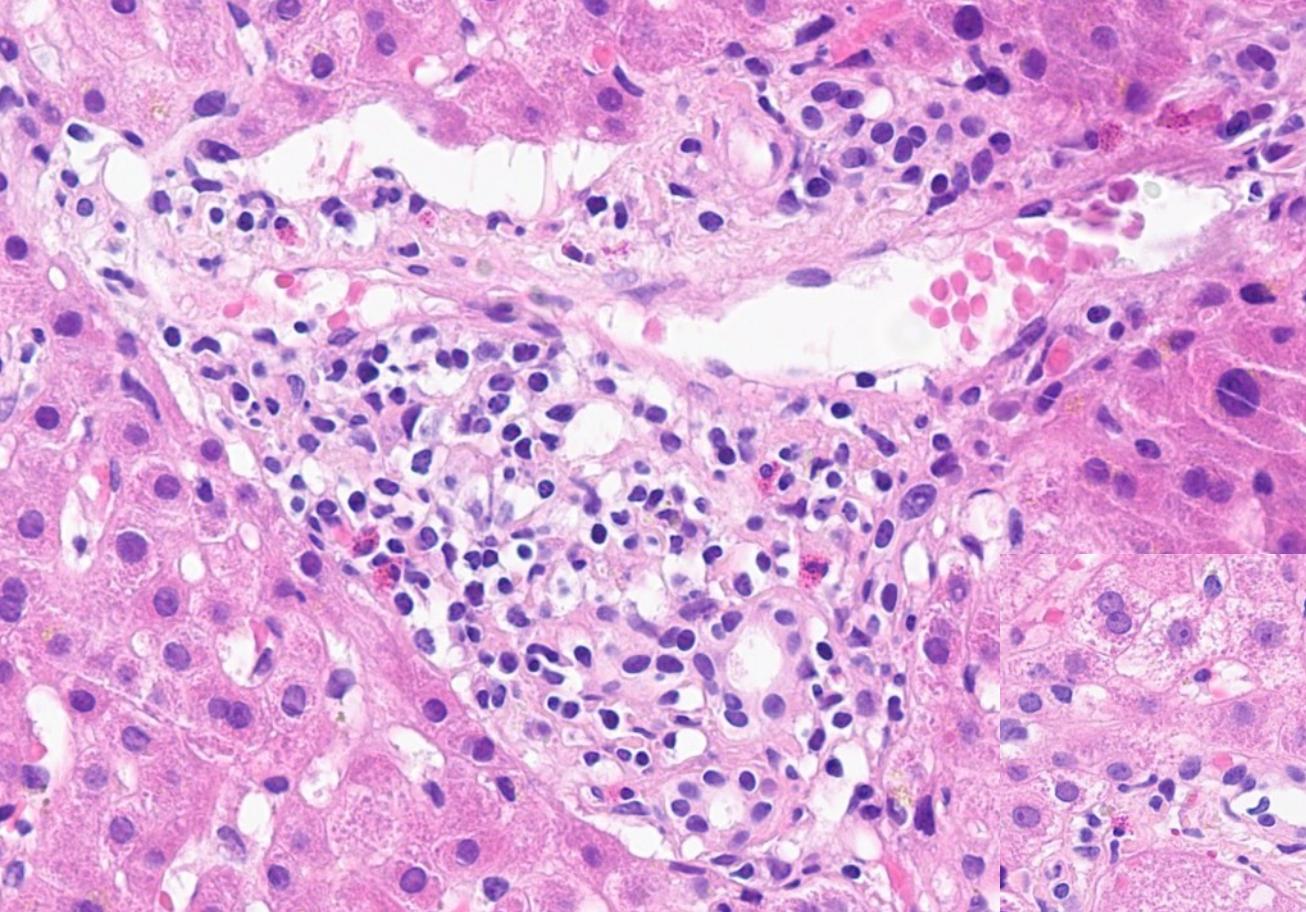
Questions pour le pathologue

- Maladie chronique du foie ? (*implications pronostiques*)
- Hépatite médicamenteuse ? Stigma en faveur d'un médicament spécifique ? (*implication thérapeutiques*)
- Diagnostic différentiel : Arguments pour une hépatite virale, alcoolique, auto-immune (AIH, CSP, CBP), ischémique (sur lésion iatrogène de l'artère), maladie infiltrative hépatique +/- tumorale ? (*implications thérapeutiques*)
- Eléments pour prédire pronostic ?

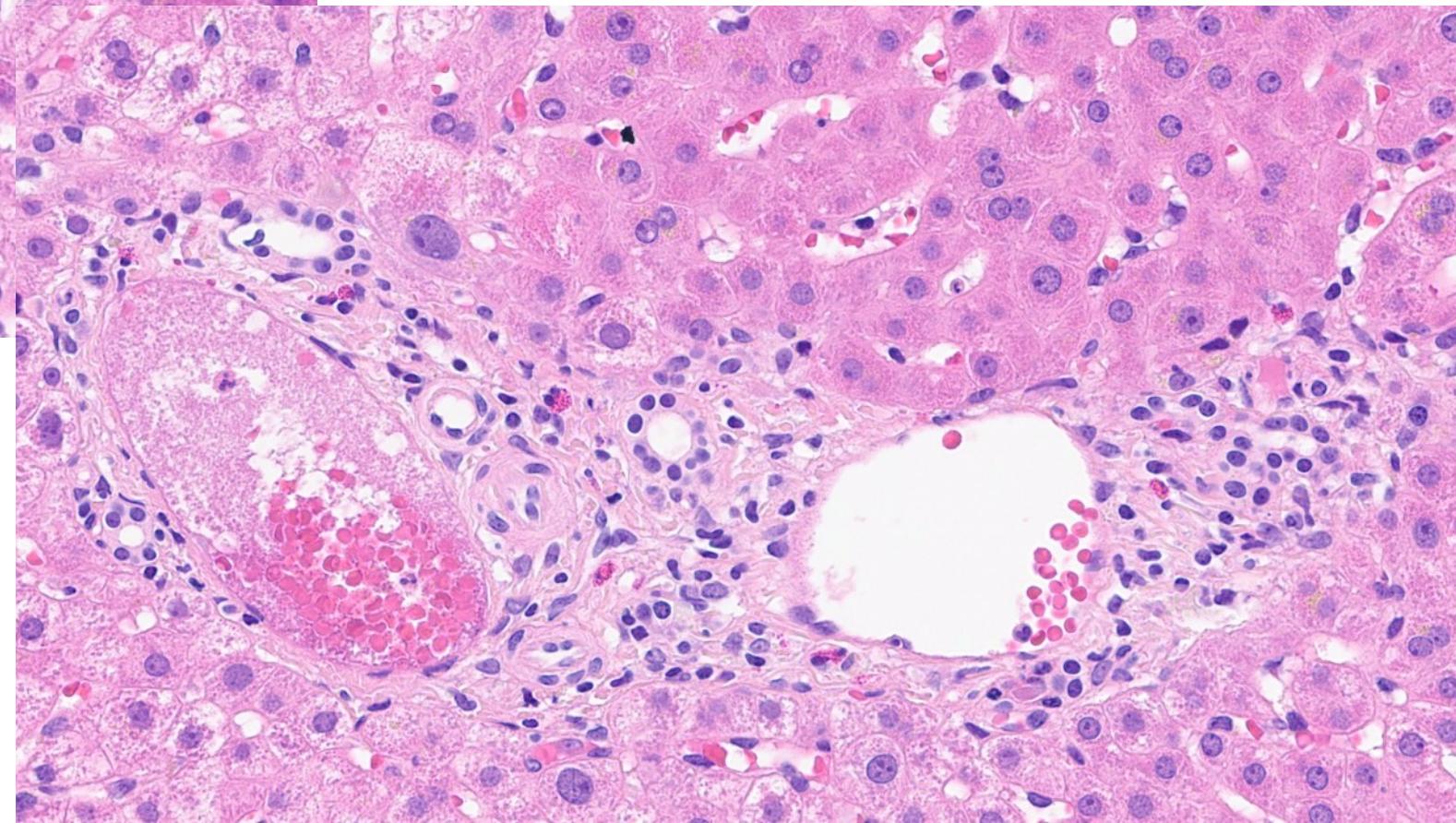


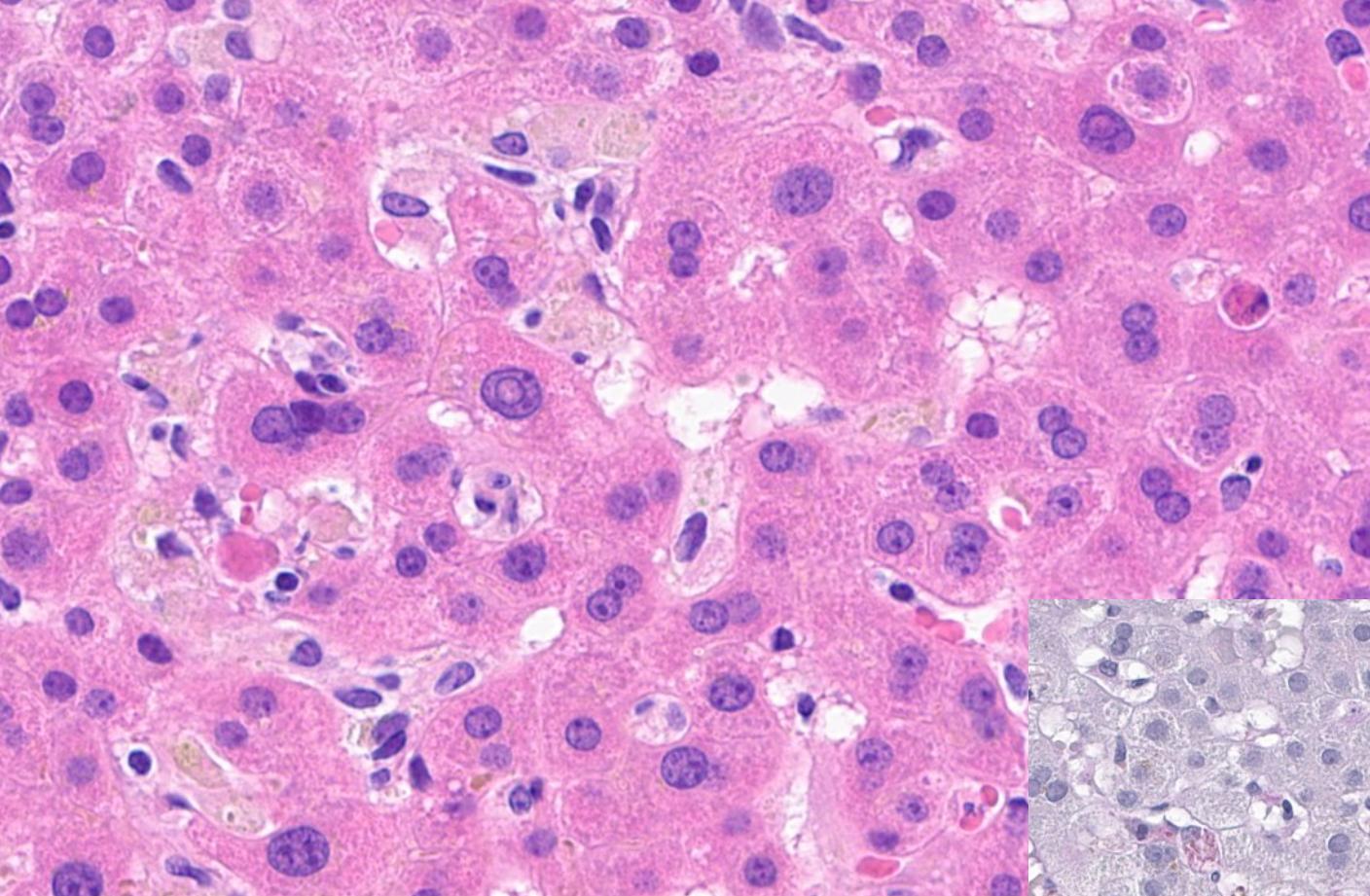
Absence de fibrose, architecture conservée → pas d'argument pour une maladie chronique du foie



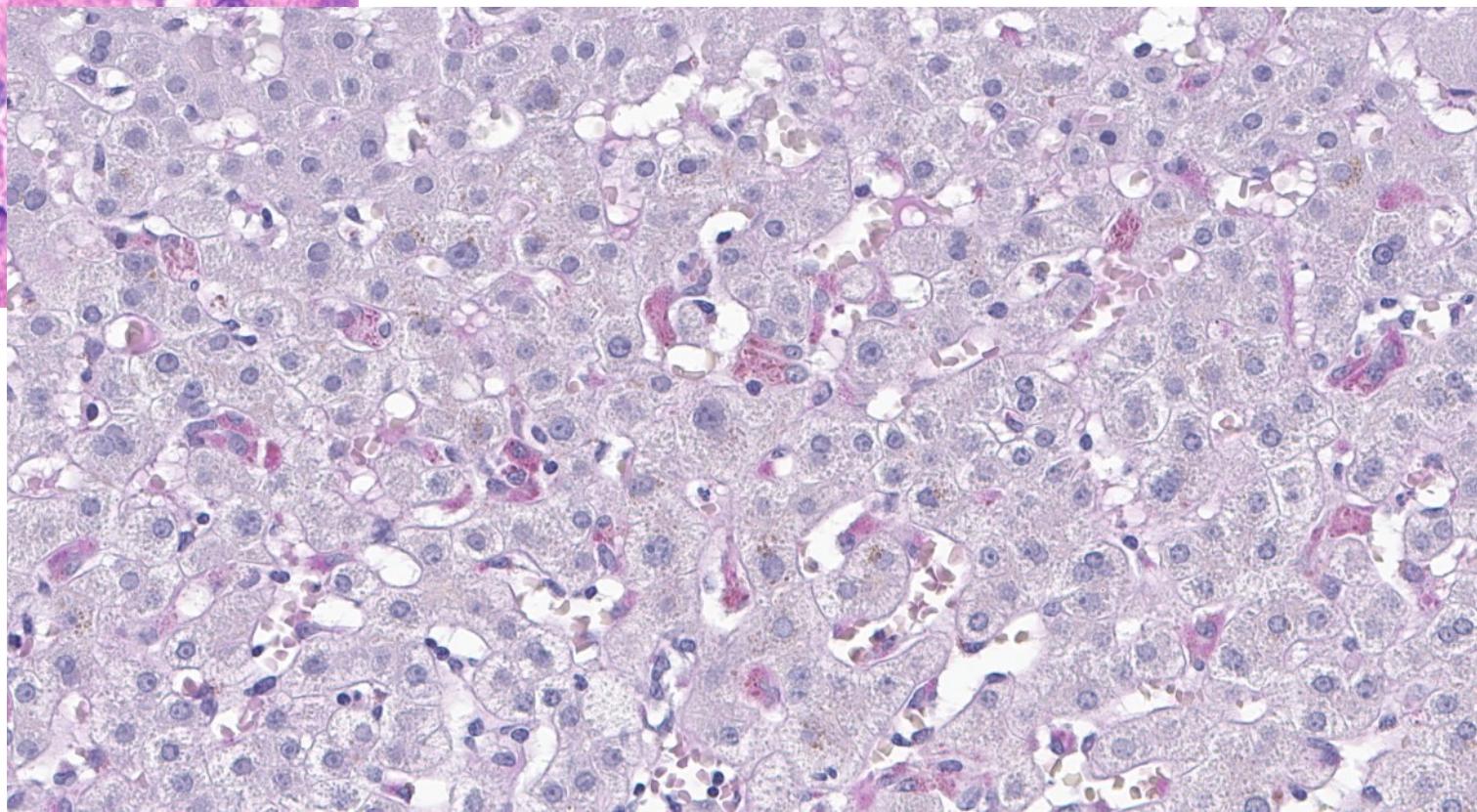


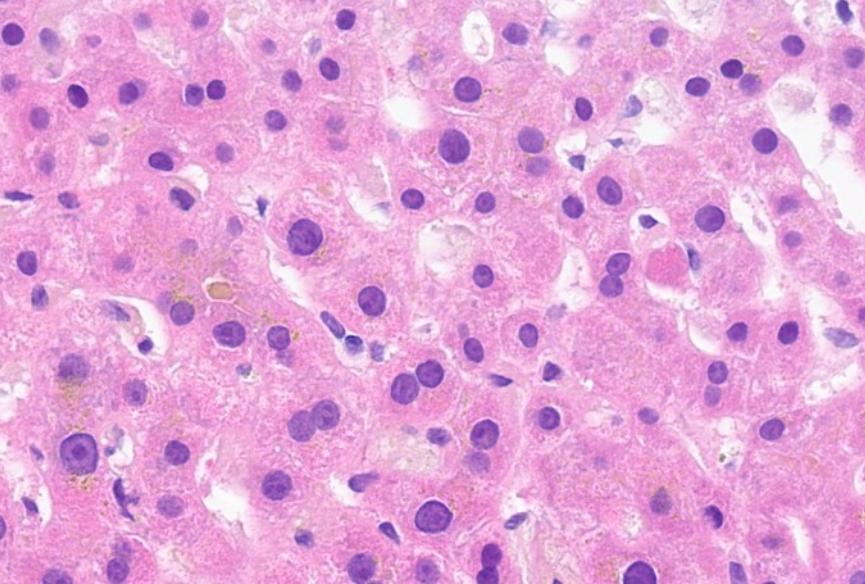
Légères irrégularités du canal bilaire interlobulaire et léger infiltrat inflammatoire lymphomonocytaire contenant quelques éosinophiles



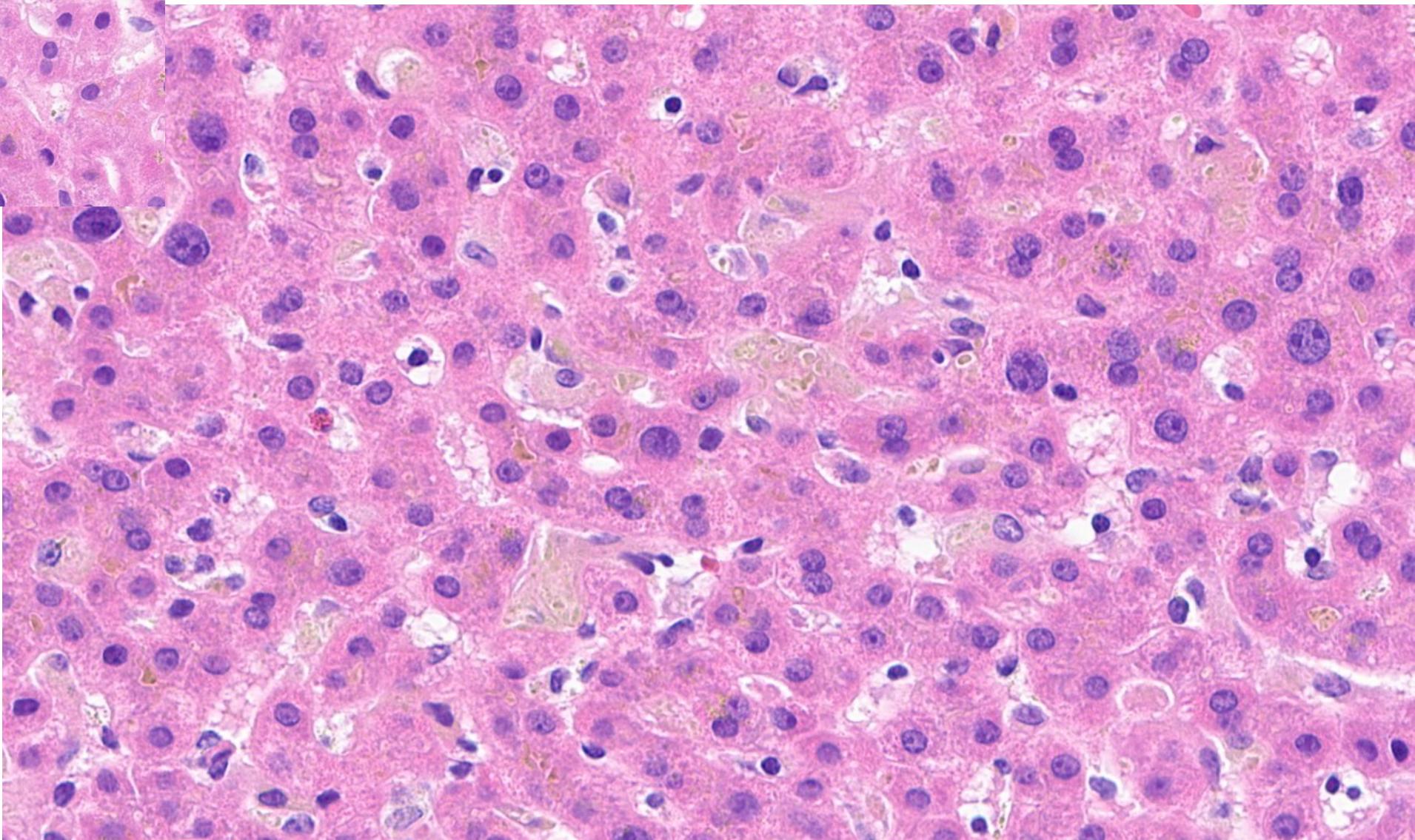


Quelques nécroses hépatocytaires isolées avec rares agrégats inflammatoires et nombreux宏观ages chargés de corps céroïdes → atteinte hépatitique discrète sur le plan nécrotico-inflammatoire, subaiguë





Cholestase caniculaire et hépatocytaire



Diagnostic

- Atteinte de type mixte hépatitique et cholangitique avec cholestase, discrète et de caractère subaigu
- Pas d'argument pour une maladie chronique du foie sous-jacente

→ Tableau histologique non spécifique mais pas classique pour une hépatite virale, alcoolique, auto-immune, ischémique et oriente plutôt vers une atteinte toxico-médicamenteuse

→ LiverTox : céphalosporine : «The typical case of liver injury from cephalosporins is a self-limited cholestatic hepatitis with mild if any immunoallergic features that arises 1 to 3 weeks after starting therapy, sometimes occurring after a single parenteral dose.»

→ Compatible avec une atteinte toxico-médicamenteuse sur prise de céphalosporine

Hépatique pour DILI

- L'atteinte toxicomédicamenteuse peut se présenter sous de très nombreux patterns différents et il n'y a pas de critère de spécificité
 - Toujours y penser
 - Bien identifier le pattern d'atteinte : les catégories de médicaments/toxiques ont
 - généralement un pattern de prédilection
 - Imputabilité du médicament suspecté ?
 - Corrélation clinico-pathologique nécessaire !
- PBF utile au diagnostic différentiel
- PBF utile pour le grading et le staging : degré de fibrose, paucité ductulaire (vanishing bile duct), quantité de nécrose et d'inflammation (nécrose en pont ?)

Take home messages

- Une **obstruction des voies biliaires**, qu'elle soit due à une lésion, une sténose ou une lithiasis résiduelle, est la cause la plus fréquente d'ictère/cholestase après une cholécystectomie
- Connaitre **performance et limitations de différentes techniques d'imagerie** (rôle complémentaire de US, CT et IRM) et **les questions à poser**
- **Hépatite médicamenteuse** toujours à évoquer en cas de perturbation biologique « peri-hospitalière ». Ecartez maladie chronique du foie
- **Biopsie** seulement dans de cas très sélectionnés, si le résultat change la prise en charge



MERCI
pour votre attention