

Cas Clinique Interactif

Cholestase

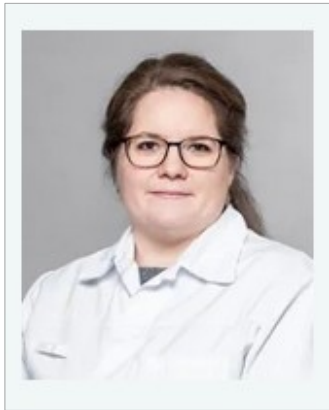
Dre Giulia Magini

Service de Gastroentérologie, Service de Transplantation

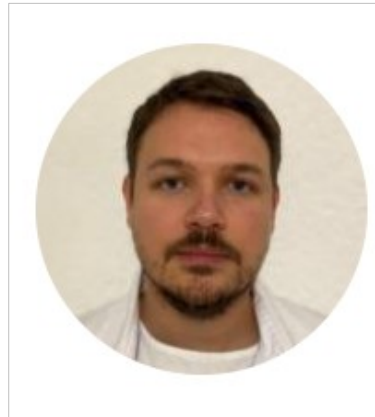
Symposium AGeMIG et CHBP

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 aiguë 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/ $\mu\text{mol/l}$, 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 suspecte..

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

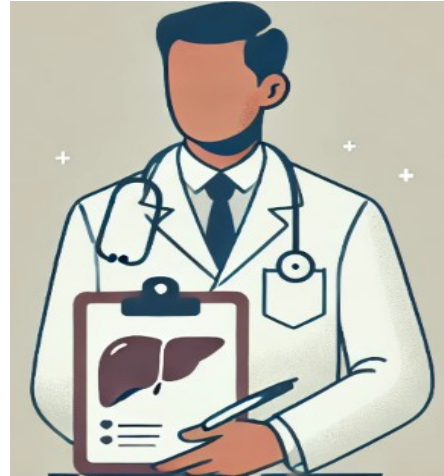
Cas clinique

- 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)**

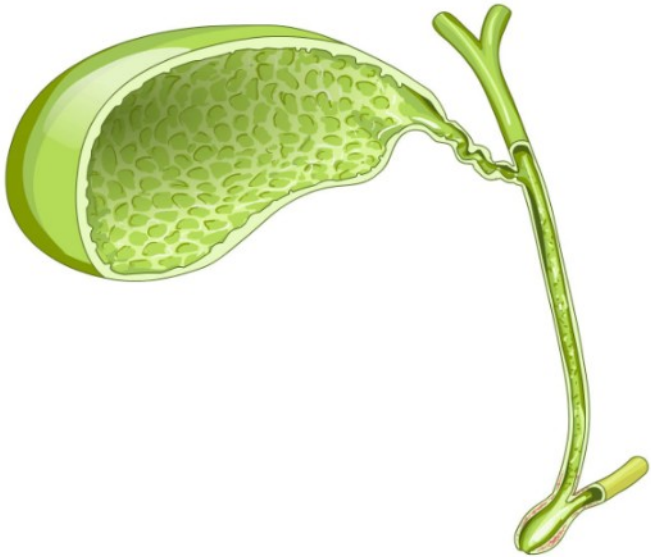


Pathologue

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

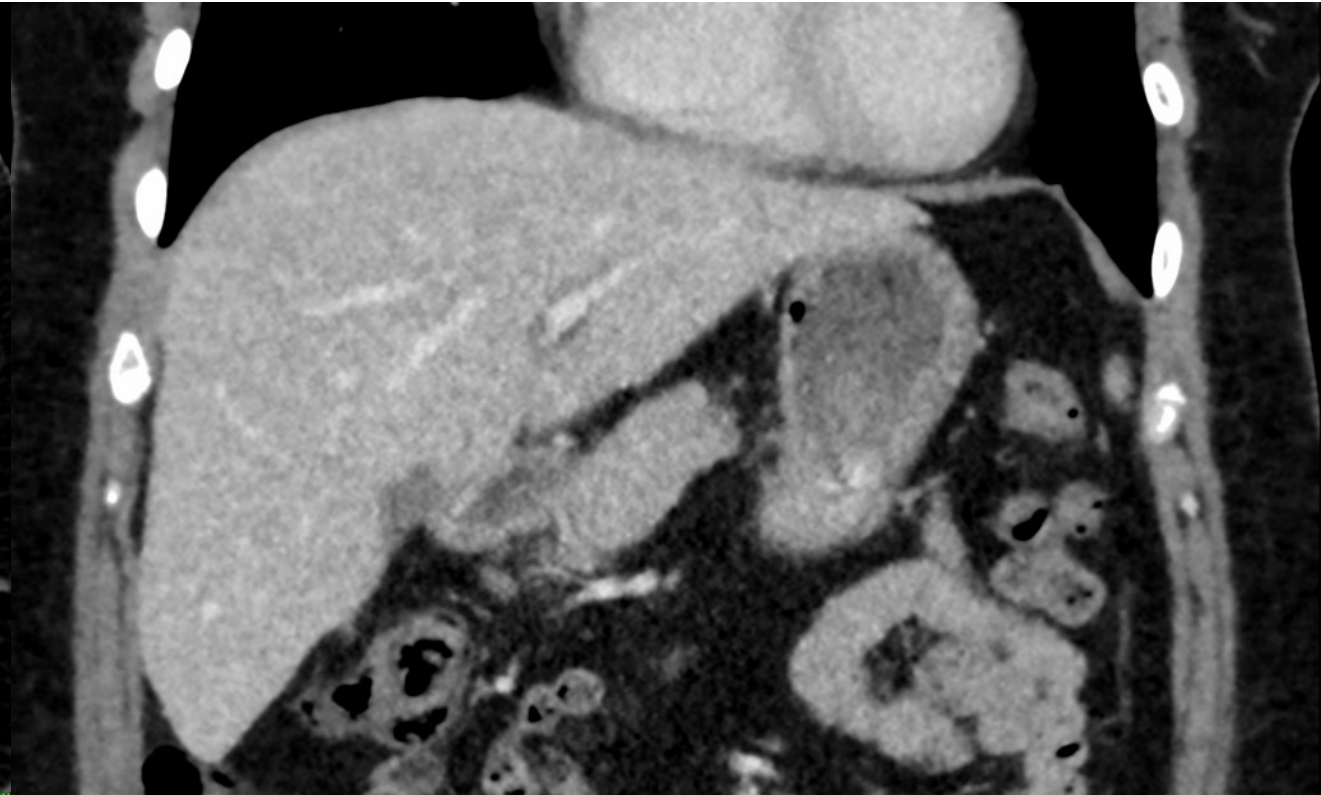
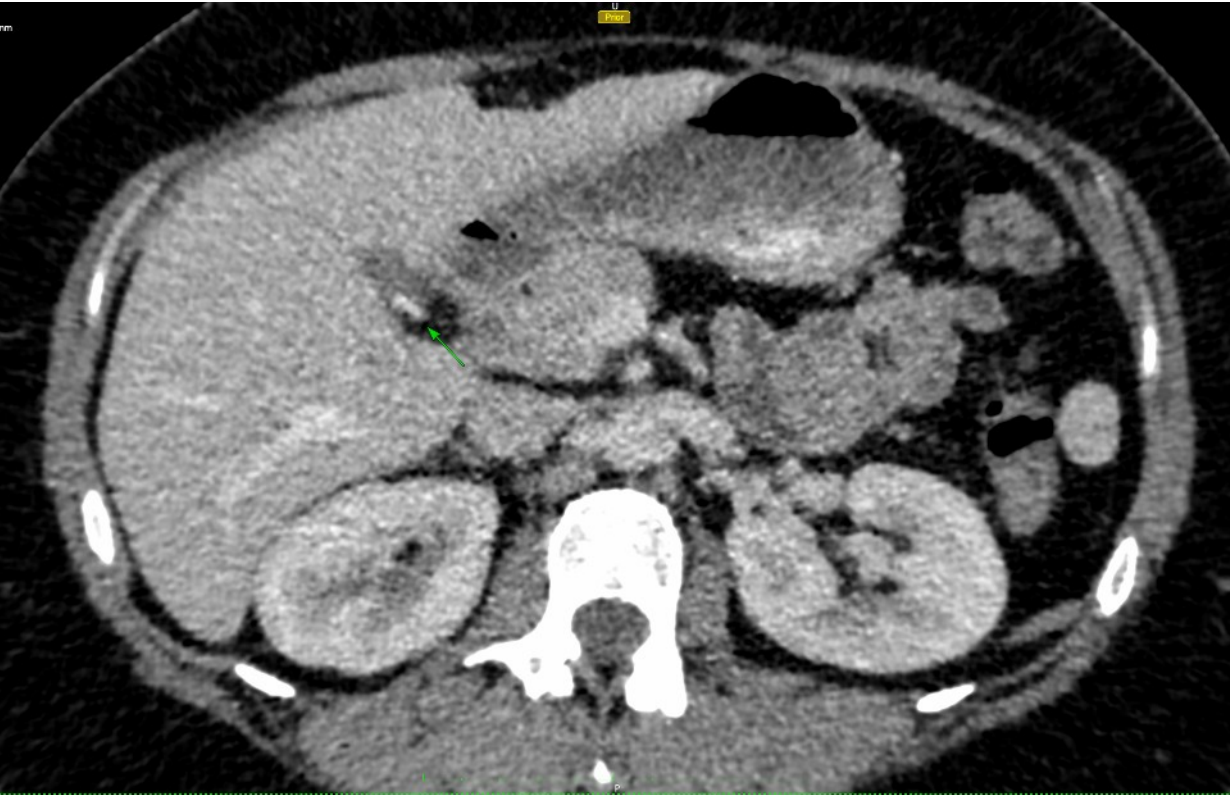


- **1.6% à 5.3%** suivant les séries
- **biliaires** : fuite biliaire, biliome, sténose biliaire
- **liées au calcul**: calcul persistant, migration de calcul dans le péritoine
- **liées à la vésicule**: cholécystite sur cholécystectomie subtotale, cancer vésiculaire
- **autres** : hémorragie, pseudo-anévrisme,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

Cas clinique

Conclusion CT externe en ville: *«biliome/hématome au site de cholécystectomie»*

→ patient adressé aux urgences.



Infiltration liquidienne/hématiche 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

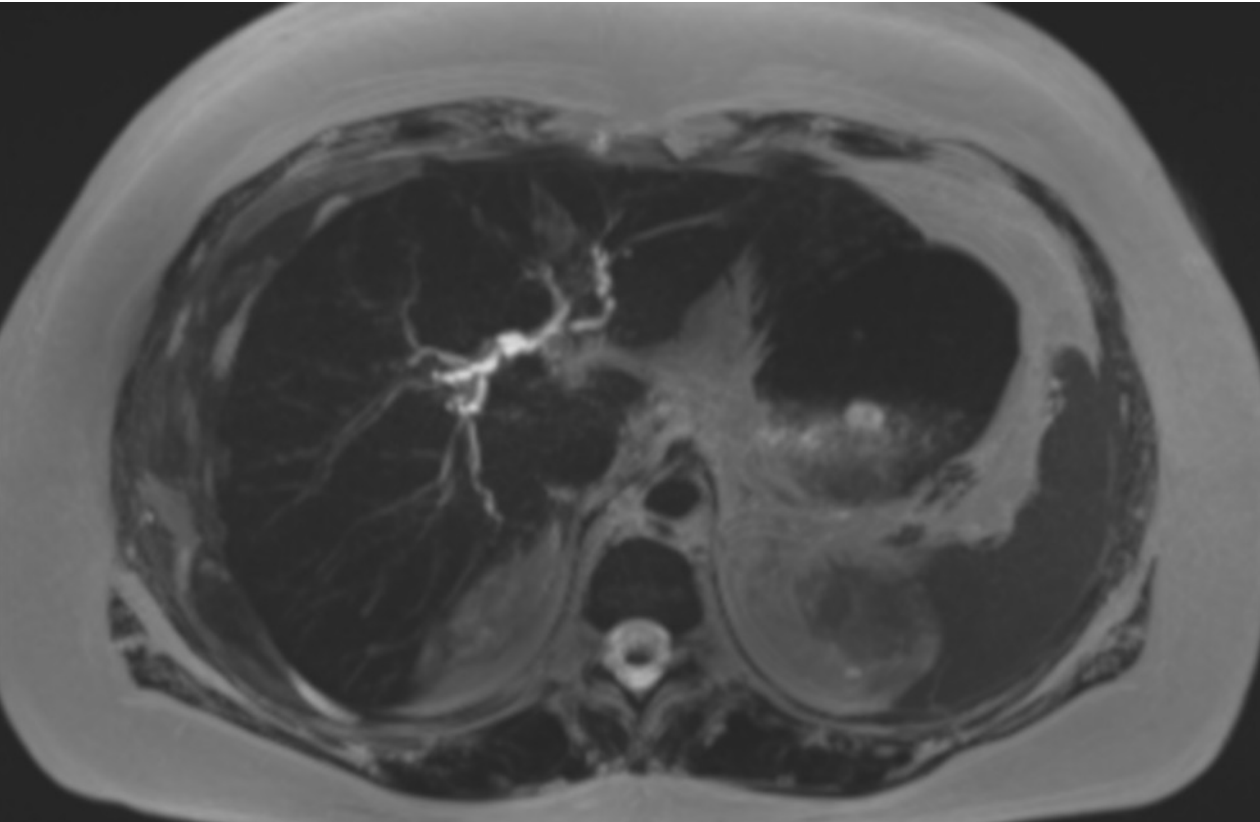
Examen de référence pour le diagnostic de cholécystite, MAIS peu performant pour la recherche de complications post-opératoires.

- 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.

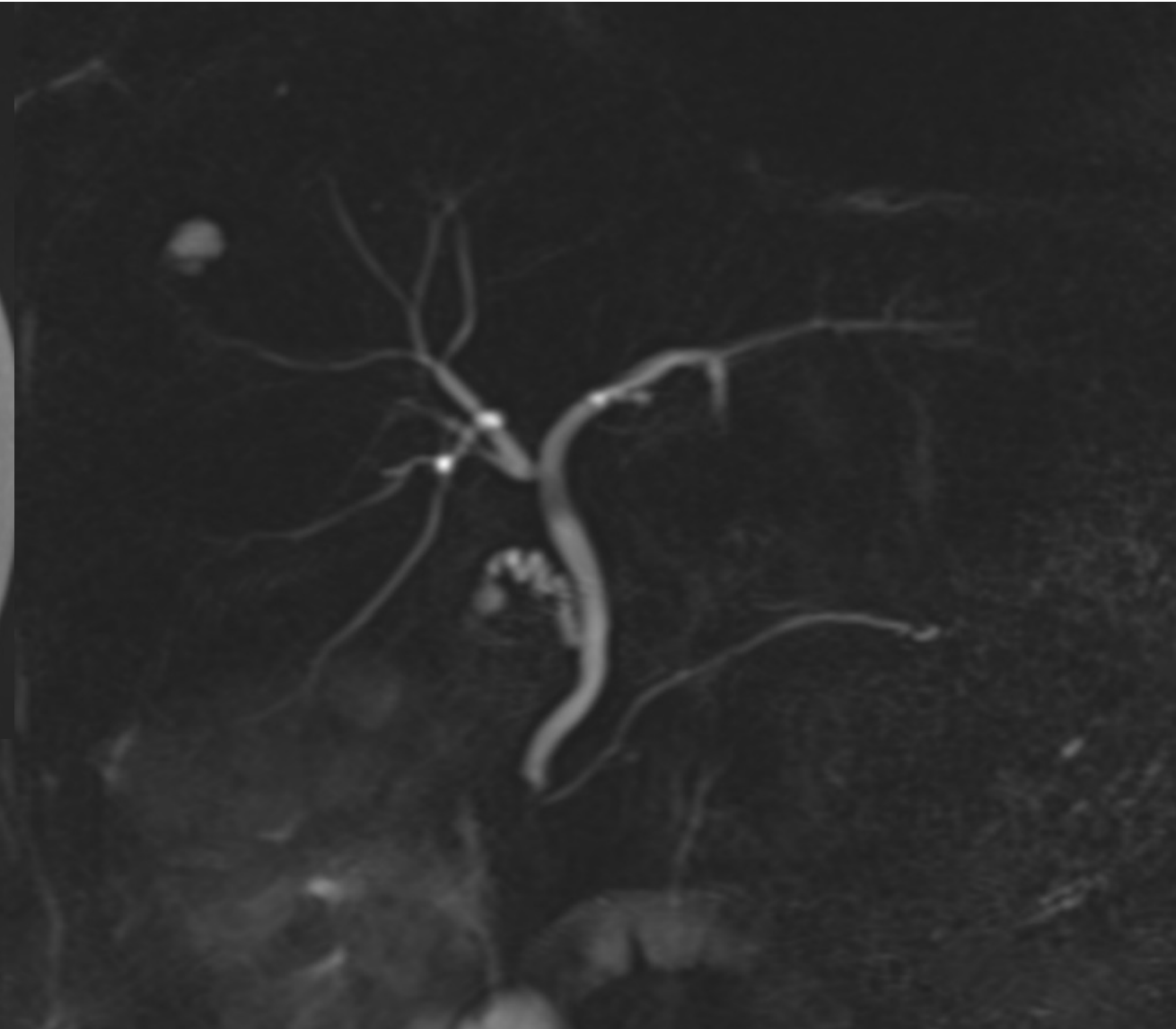


Cas clinique

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)

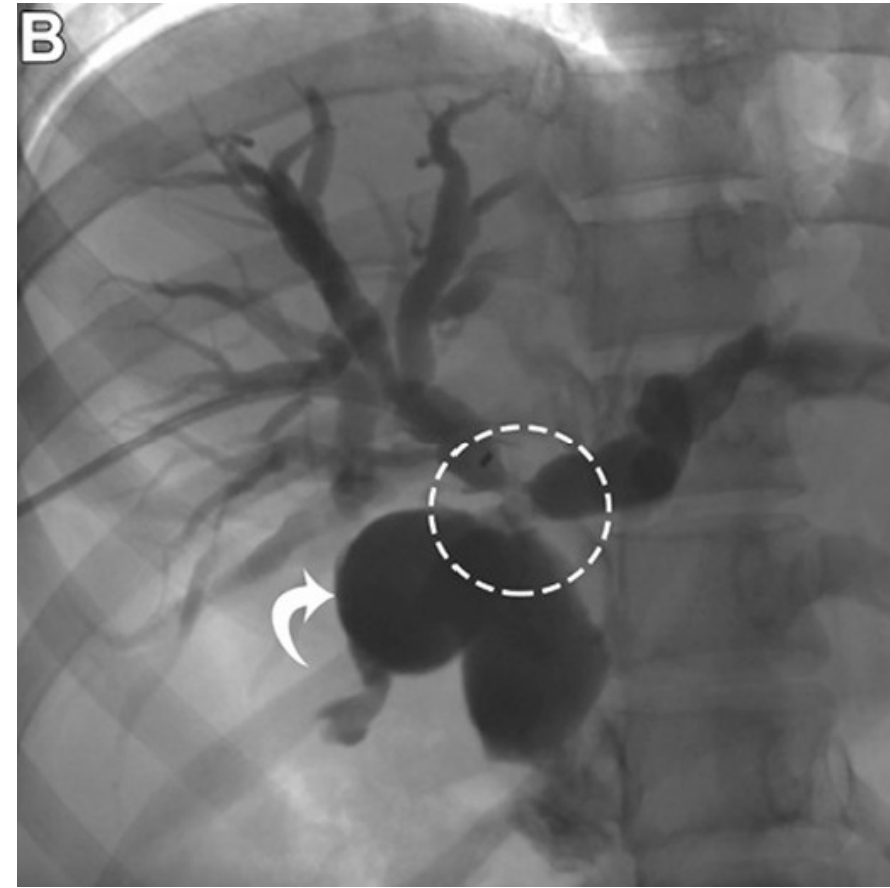
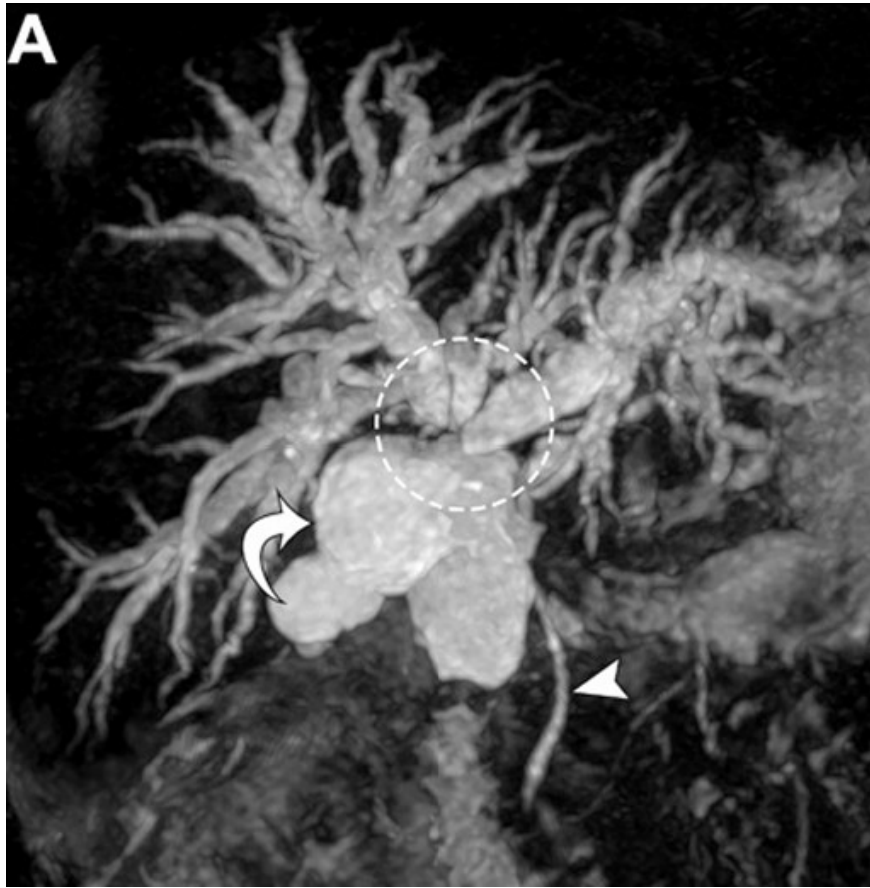
Limitations:

- Peu disponible en urgence
- Coût élevé



Variante: canal postérieur droit

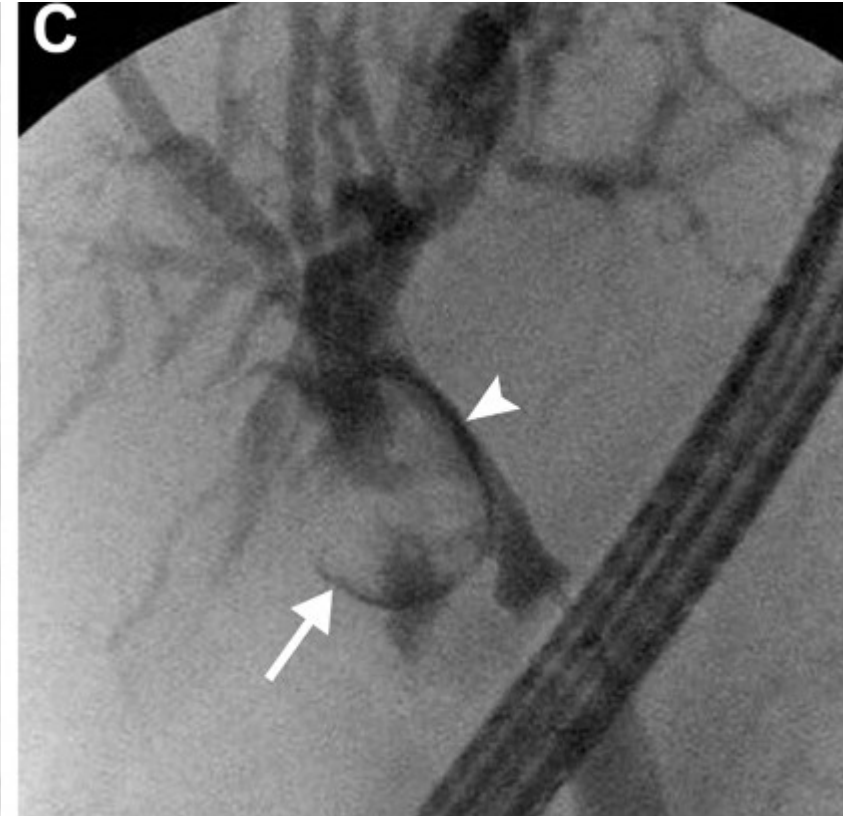
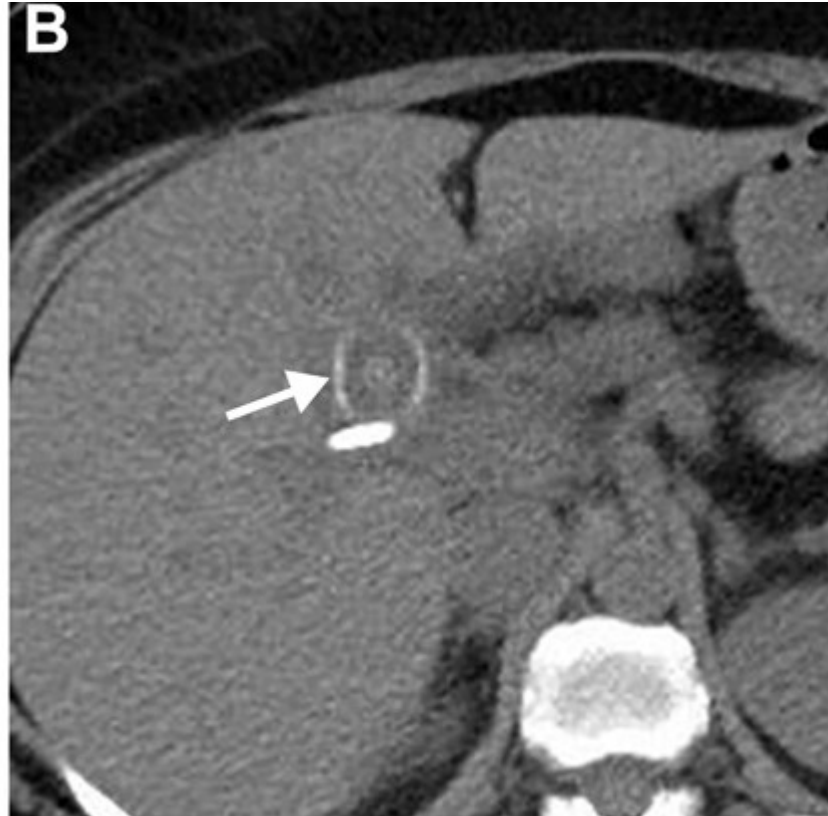
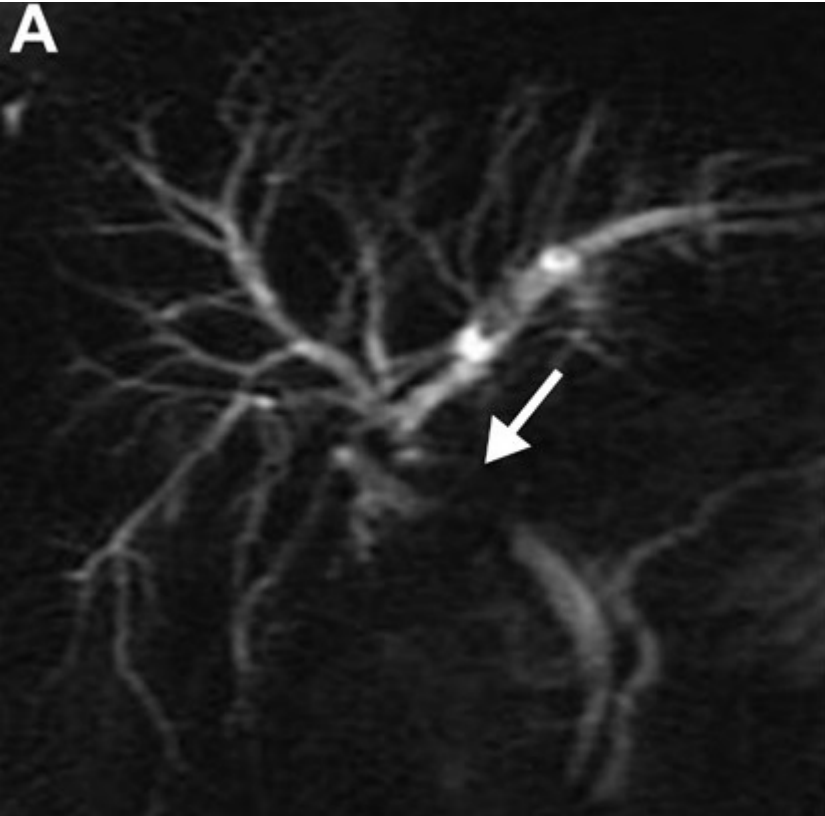
Complications : exemples



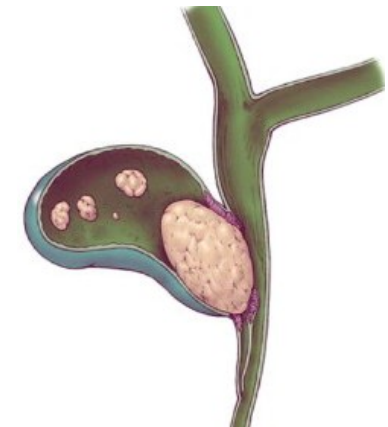
Radiographics, 2022.

- Sténose de la confluence biliaire + biliome
→ **plaie biliaire**

Complications : exemples



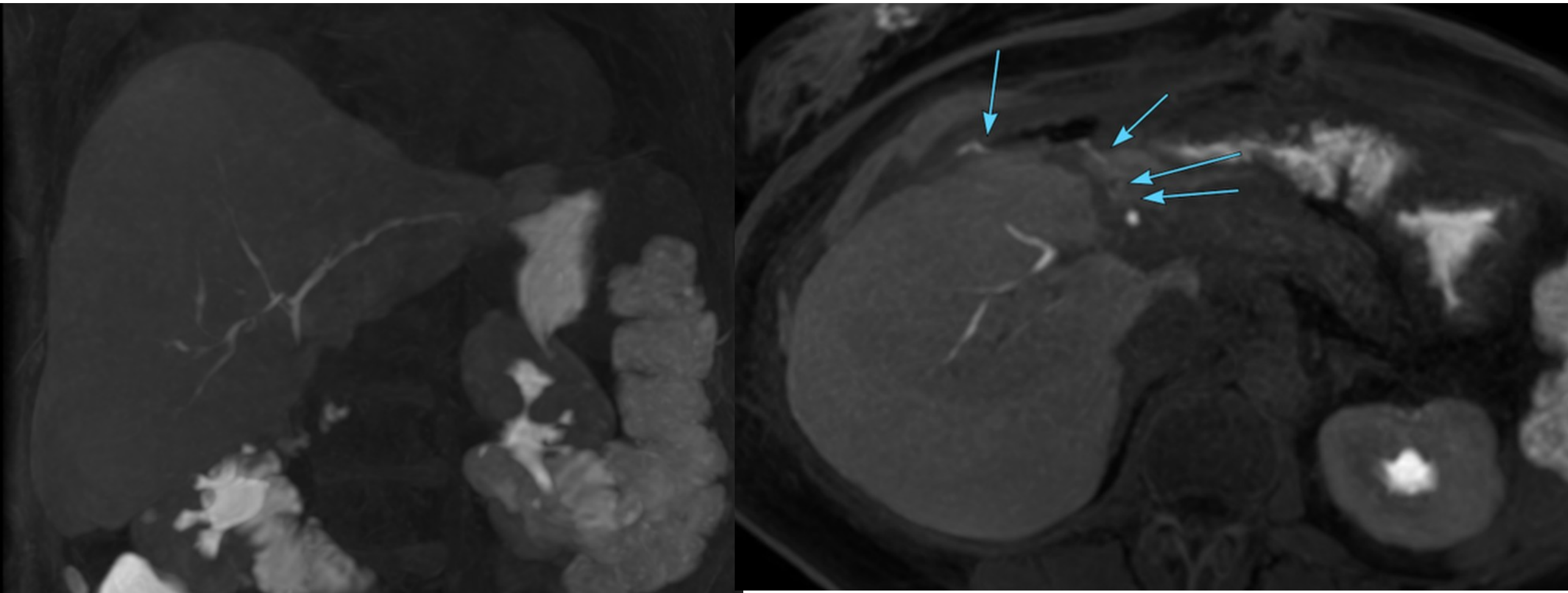
Syndrôme de Mirizzi
Possible après cholécystectomie



Fuite biliaire

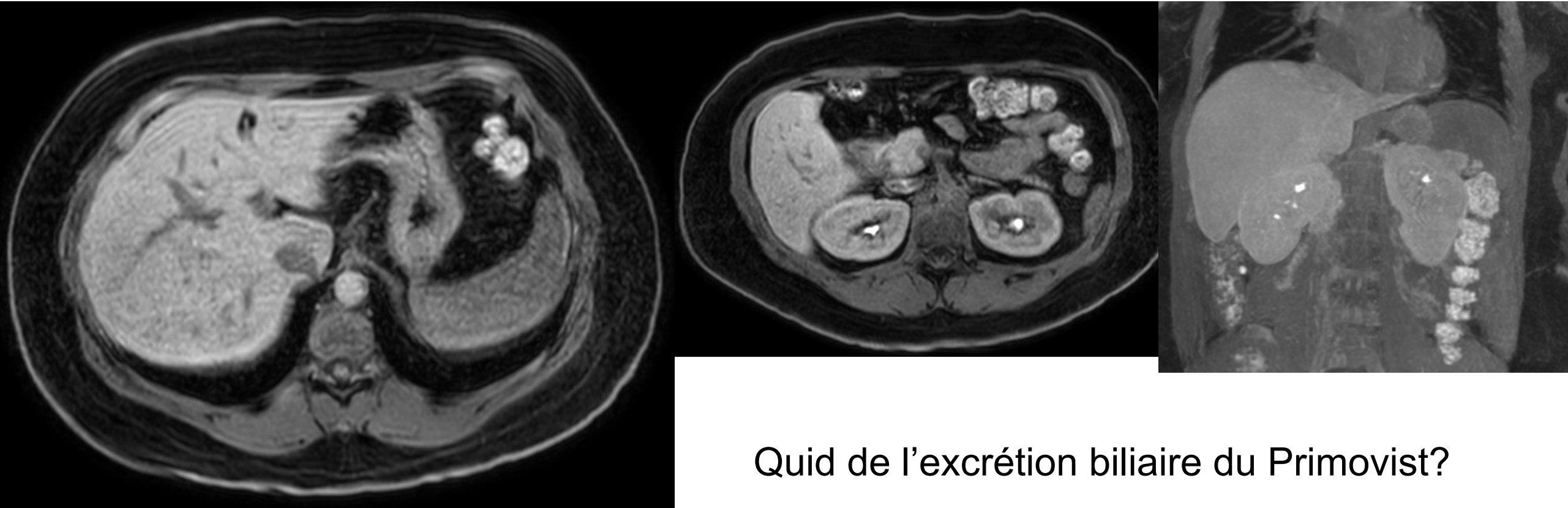
Primovist (acide gadoxétique) – Produit de contraste gadoliné hépato-spécifique.

- 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 suspecte..

- 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 diagnostique 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 aiguë

Perturbation du bilan hépatique

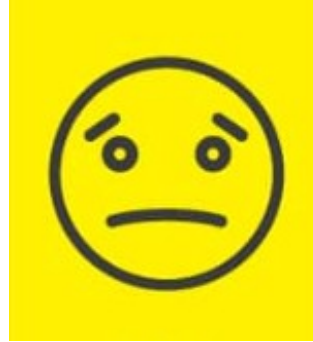
Synthèse hépatique préservée
(absence de coagulopathie et
d'ictère)

Absence d'encéphalopathie

Gestion

Ambulatoire

Avis gastro / hépatologique si nécessaire



Hépatite aiguë sévère

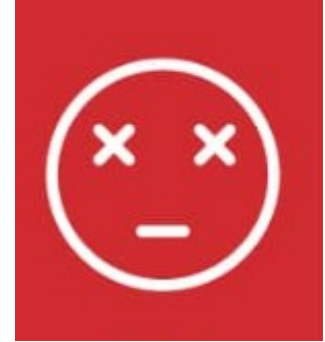
Perturbation du bilan hépatique

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

Absence d'encéphalopathie
hépatique

Gestion

Intra-hospitalière (équipe Gastroentérologie /
Transplantation)



Insuffisance hépatocellulaire aigüe / Hépatite fulminante

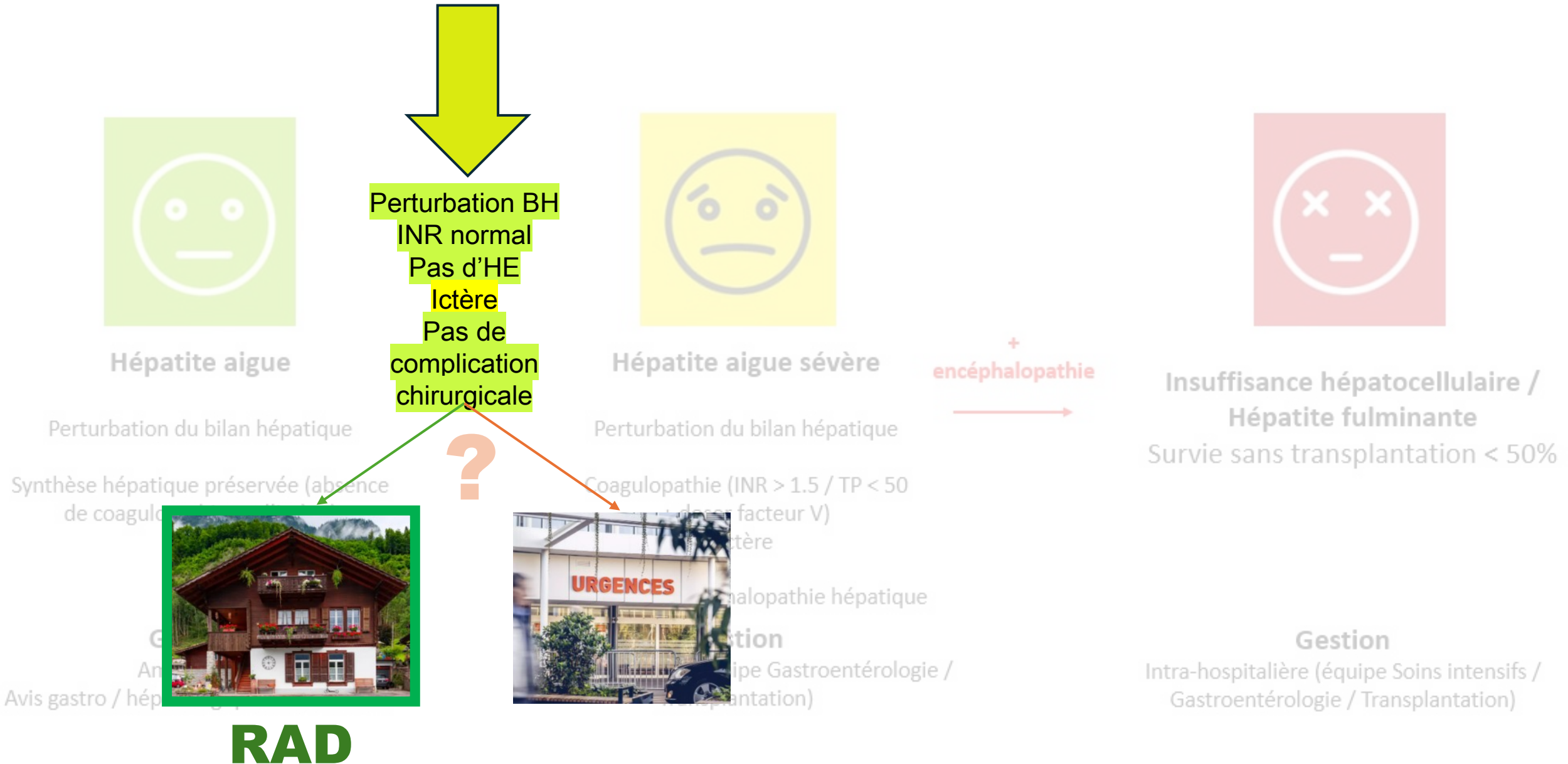
Survie sans transplantation < 50%

Gestion

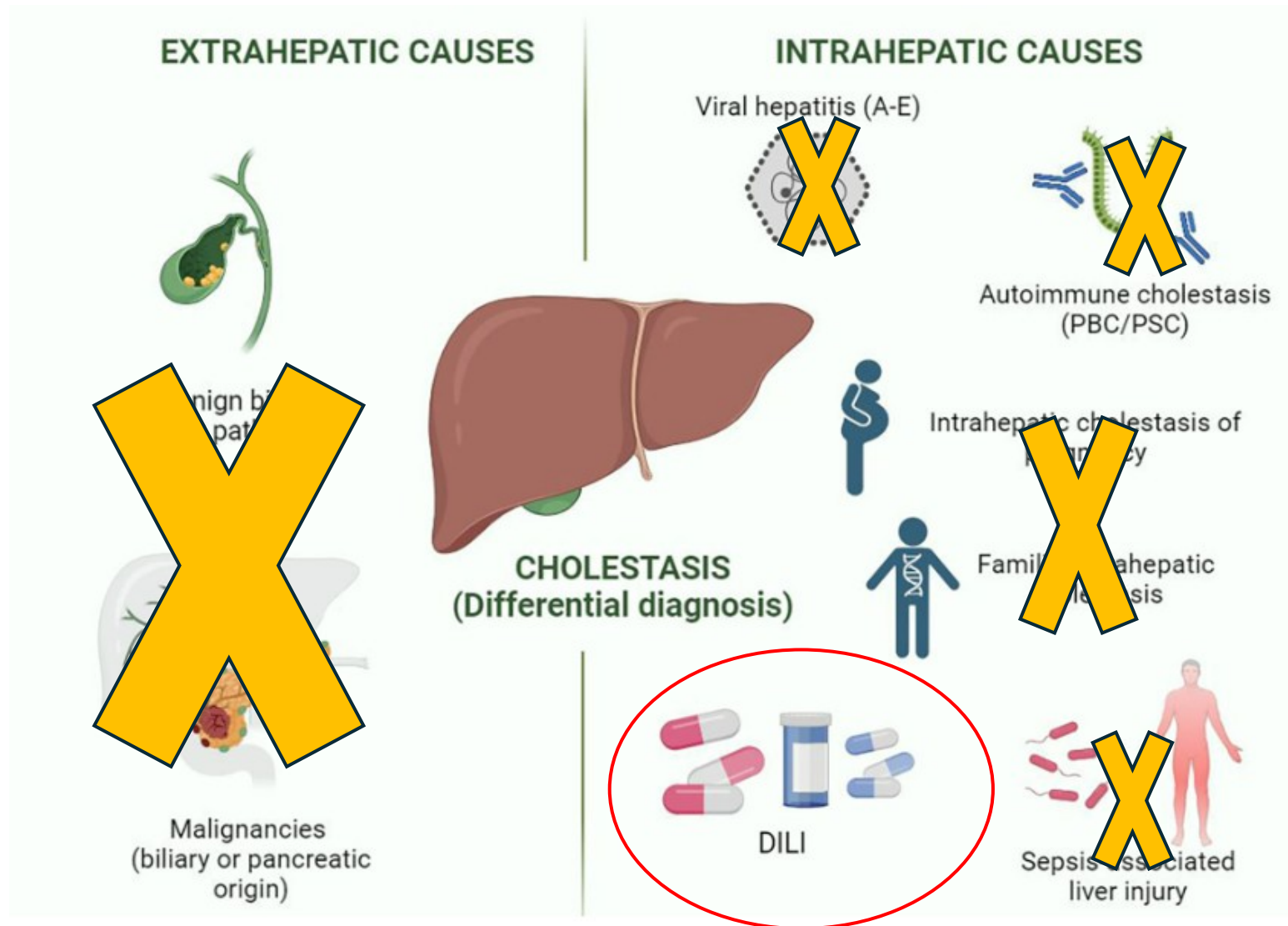
Intra-hospitalière (équipe Soins intensifs /
Gastroentérologie / Transplantation)

Triage hépatologique

Reconnaitre la gravité



Diagnostic différentiel en cas de cholestase



+ infiltration tumorale hépatique

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 > 3 xN** **et** **ALP > 2 xN**

	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 : metabolite 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
Traitement	N—acetyl-cysteine (si TP<50%)	Cholestyramine (leflunomide, terminafine) Carnitine (valproate) CCS (évaluer si hypersensibilité)	CCS (cycle limité si pas d'amelioration spontanée)	CCS (à considérer si grade > 2)
Exemples	Paracétamol, methotrexate, amiodarone	Isoniazide, amoxicilline-clavulanate, flucloxacilline	Minocycline, nitrofurantoïne, 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 toxico-médicamenteuse

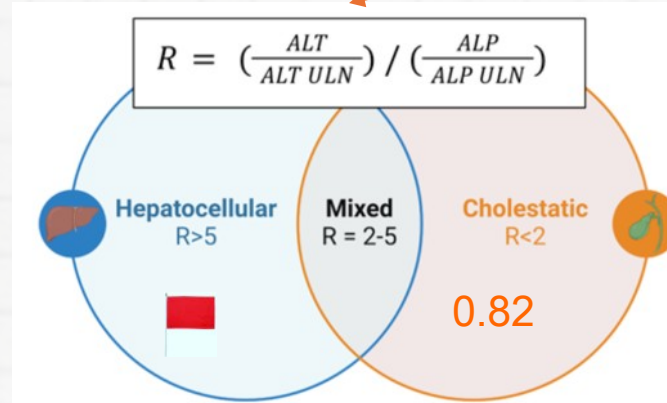
	22.05		23.05		24.05		25-29.05		10.06		14.06
ASAT		46	CCK	Ceftriaxone 2 g iv			Ibuprofène 1800 mg	RAD	Ictère		44
ALAT	Ceftriaxone 2 g iv	80		Metronidazole 1500 mg iv			Paracetamol 4 g				63
phosphatase alcaline	Metronidazole 1000 mg iv	88		Ibuprofène 1200 mg			Tramal 100 mg				178
gamma glutamyltranspept.	Tramai 100 mg	129		Paracetamol 3 g							56
bilirubine totale		7									157
bilirubine conjuguée		[B]									131.5

1 : Caractériser le pattern

- 'signature' de la molécule
- pronostic

■ si $R > 5$ + ictère : R décès ou TH 10-5%

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



Anamnèse toxico-médicamenteuse

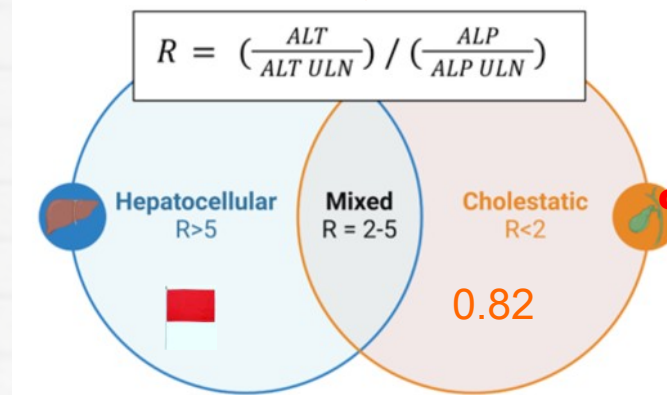
	22.05	23.05	24.05	25-29.05	10.06	14.06
ASAT						44
ALAT						63
phosphatase alcaline						178
gamma glutamyltranspept.						56
bilirubine totale						157
bilirubine conjuguée						131.5
	Ceftriaxone 2 g iv Metronidazole 1000 mg iv Tramai 100 mg	CCK Ceftriaxone 2 g iv Metronidazole 1500 mg iv Ibuprofène 1200 mg Paracetamol 3 g	Ibuprofène 1200 mg Paracetamol 2 g Tramal 100 mg	RAD Ibuprofène 1800 mg Paracetamol 4 g Tramal 100 mg	Ictère	HUG

1 : Caractériser le pattern

- 'signature' de la molécule
- pronostic

■ si $R > 5$ + ictère : R décès ou TH 10-5%

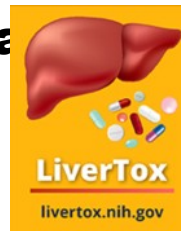
1% DILI hépatocell. → cirrhose cryptogénique (1 pt. sur 5 DILI auto-immune)



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'attente cholestatique décrit. Ictère<1%	
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	
tramadol	Score de vraisemblance : E* Les taux sériques d' aminotransférase peuvent être élevés chez une petite proportion de patients recevant du tramadol, en particulier avec des doses élevées. Aucune DILI avec les doses recommandées de tramadol n'a été rapportée.	
ceftriaxone	Score de vraisemblance : B Deux types d'atteintes - une "pseudolithiasse" causée par la cristallisation de la ceftriaxone dans la bile présente dans la vésicule biliaire - forme immunoallergique d'hépatite, très rare, cholestatique similaire à celle qui a été décrite avec d'autres céphalosporines, légère et autolimitée, dans les 1 à 4 semaines suivant le début du traitement et peuvent s'aggraver pendant 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'antibiotique. Une bonne évolution est dans la plupart des cas décrite et elle n'est pas liée à une atteinte chronique ou une insuffisance hépatique aigue. Des caractéristiques immunoallergiques de fièvre, d'éruption et d'éosinophilie sont fréquents. Les données de littérature ne sont pas concluant sur une éventuelle réaction croisée entre des différentes céphalosporines. Dans de nombreux cas publiés, les patients sont passés à une autre céphalosporine sans récurrence des lésions, mais il est plus judicieux de passer à une autre classe d'antibiotique.	
metronidazole	Score de vraisemblance : C De fortes doses de metronidazole administrées par voie parentérale ou en surdosage peuvent provoquer des élévations des taux sériques d' aminotransférase , mais celles-ci sont généralement autolimitées et peu symptomatiques.	

Outils diagnostiques

Table 7. Roussel Uclaf Causality Assessment Method

Criteria	RUCAM					
Enzyme pattern Exposure	Hepatocellular			Cholestatic or mixed		
	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			Decrease ≥50% in 180 d		
	Decrease ≥50% in 30 d			Decrease <50% in 180 d		
	Decrease ≥50% in >30 d			Persistence or increase or no information		
	Decrease <50% in >30 d					
Risk factor	Ethanol: yes			Ethanol or pregnancy: yes		
	Ethanol: no			Ethanol or pregnancy: no		
Age	≥50 yr			≥50 yr		
	<50 yr			<50 yr		
Other drugs	None or no information			None or no information		
	Drug with suggestive timing known hepatotoxin w/ suggestive timing			Drug with suggestive timing known hepatotoxin w/suggestive timing		
	Drug w/other evidence for a role (e.g., + rechallenge)			Drug w/other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		
Competing causes	All group I ^a and II ^b ruled out			All group I ^a and II ^b ruled out		
	All of group I ruled out			All of group I ruled out		
	4–5 of group I ruled out			4–5 of group I ruled out		
	<4 of group I ruled out			<4 of group I ruled out		
	Nondrug causes highly probable			Nondrug causes highly probable		
Previous information	Reaction in product label			Reaction in product label		
	Reaction published; no label			Reaction published; no label		
	Reaction unknown			Reaction unknown		
Rechallenge	Positive			Positive		
	Compatible			Compatible		
	Negative			Negative		
	Not performed or not interpretable			Not performed or not interpretable		
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.						
*Group I: HAV, HBV, HCV (acute), biliary obstruction, alcoholism, and recent hypotension (shock liver).						
†Group II: CMV, EBV, and herpes virus infection.						

1. 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.
2. 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.
3. 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 sous-jacente

Patiente sous Atarax, UDCA
Evolution du bilan hépatique au cabinet..

			14-15.06					20.06		23.06
ASAT	U/l	11 - 42	H U G	44	Bilan imagerie Bilan hépatopathie Avis hépato	R A D	⇒	52	⇒	35
ALAT	U/l	9 - 42		63				102		66
phosphatase alcaline	U/l	25 - 102		178				163		200
gamma glutamyltranspept.	U/l	9 - 35		56				39		38
bilirubine totale	μmol/l	7 - 25		157				108		107
bilirubine conjuguée	μmol/l	0.5 - 9.5		131.5			102.0		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 médicament
(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 ou PAL < 50% à
180 j)

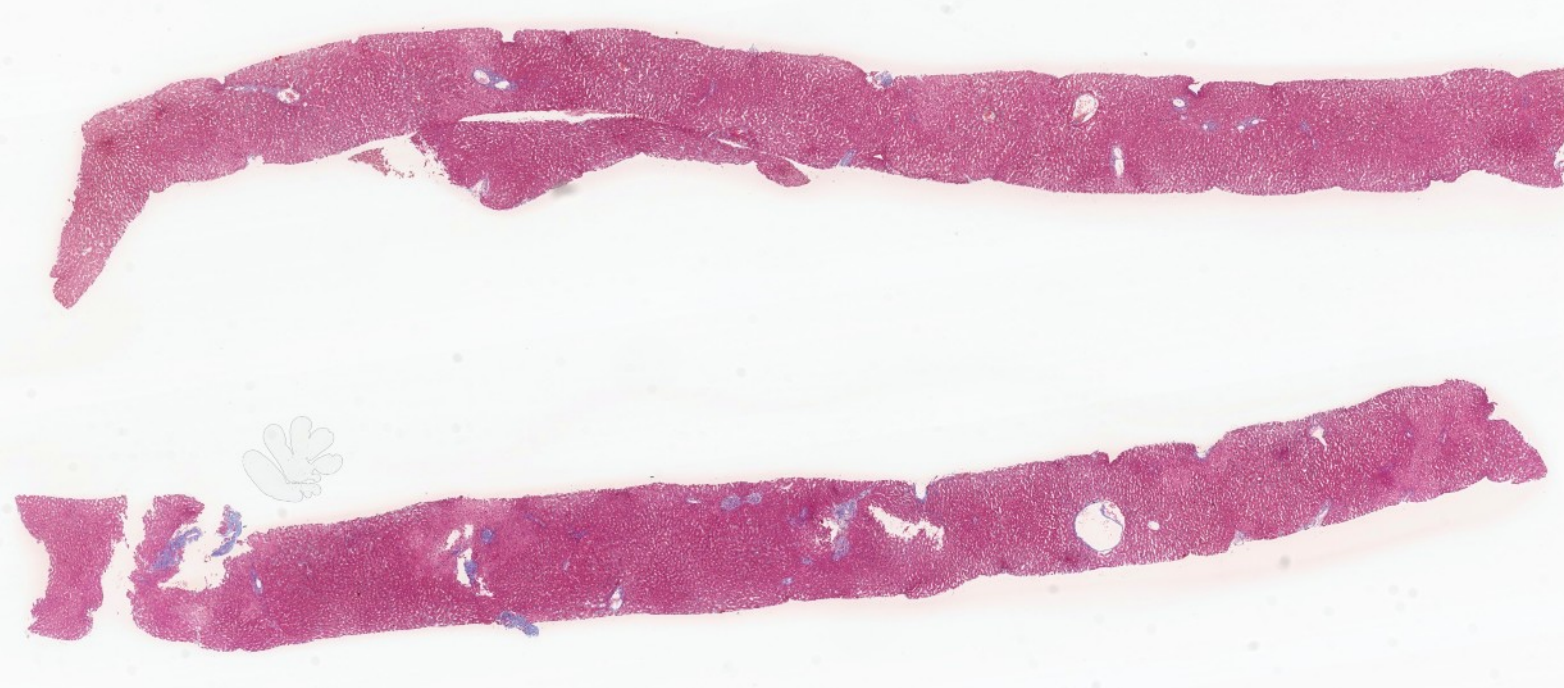
Pronostic?

Souhait du patient /
Stress du médecin en
charge

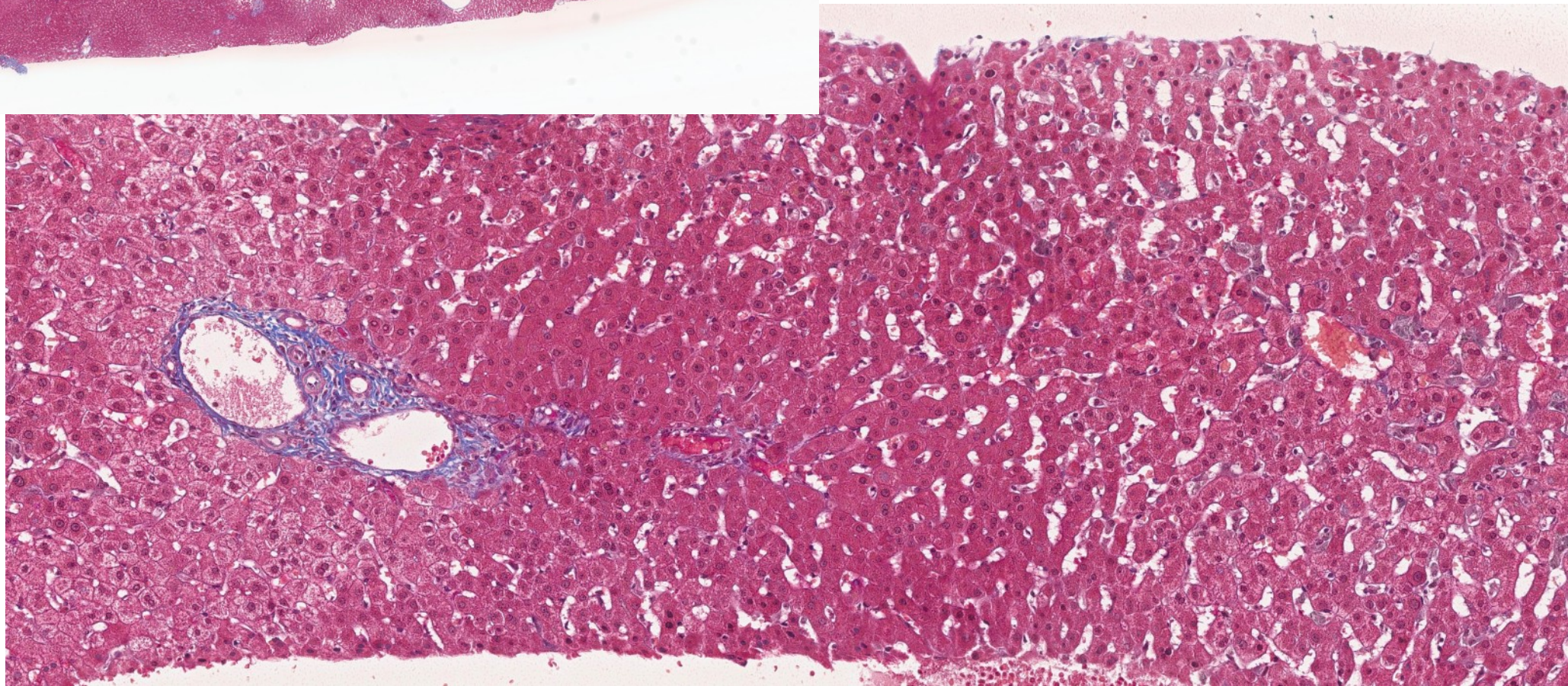
Évaluer une atteinte auto-immune et
immuno-médiée
(corticostéroïdes?)

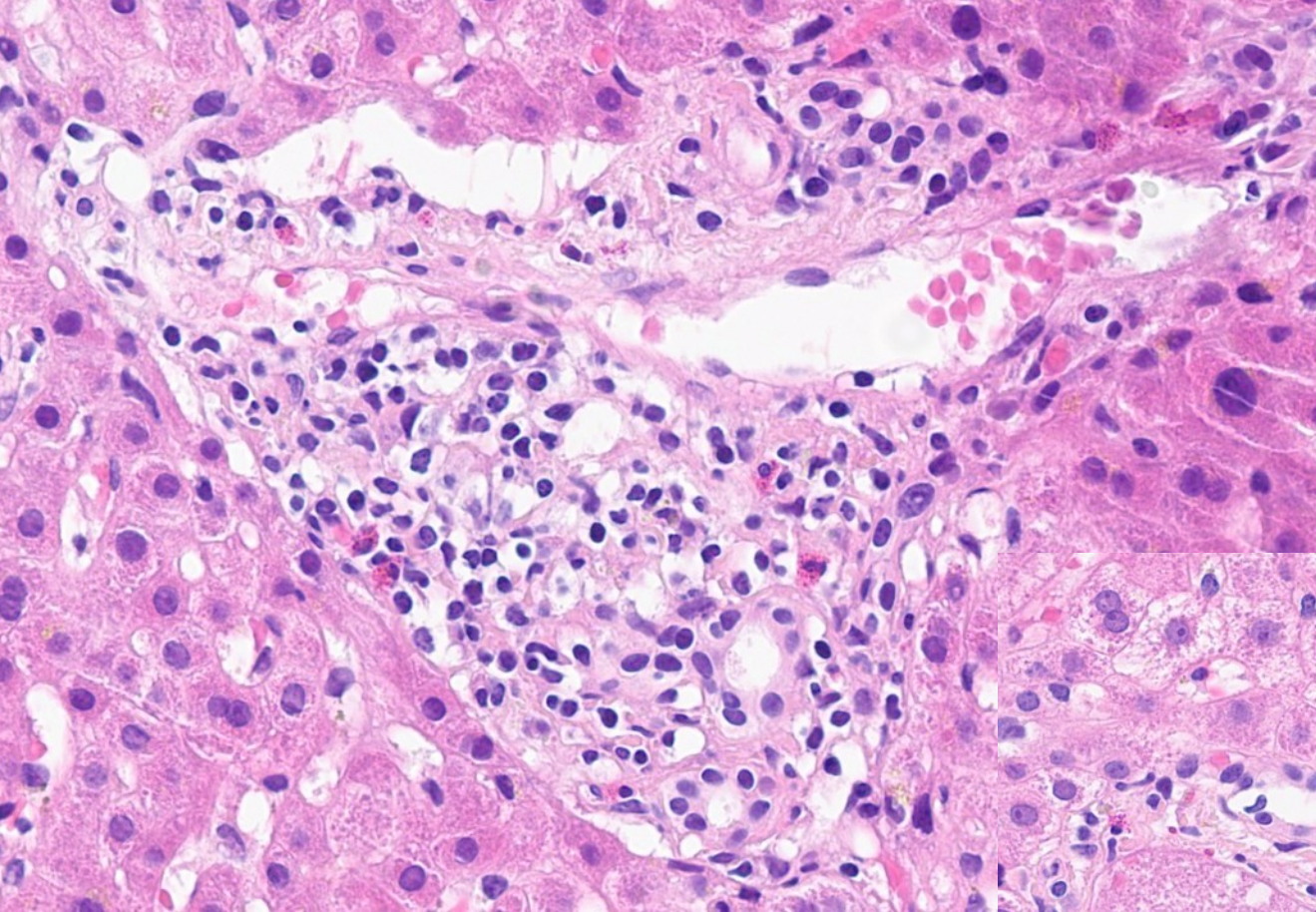
Questions pour le pathologue

- 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*)
- Éléments pour prédire pronostic ?

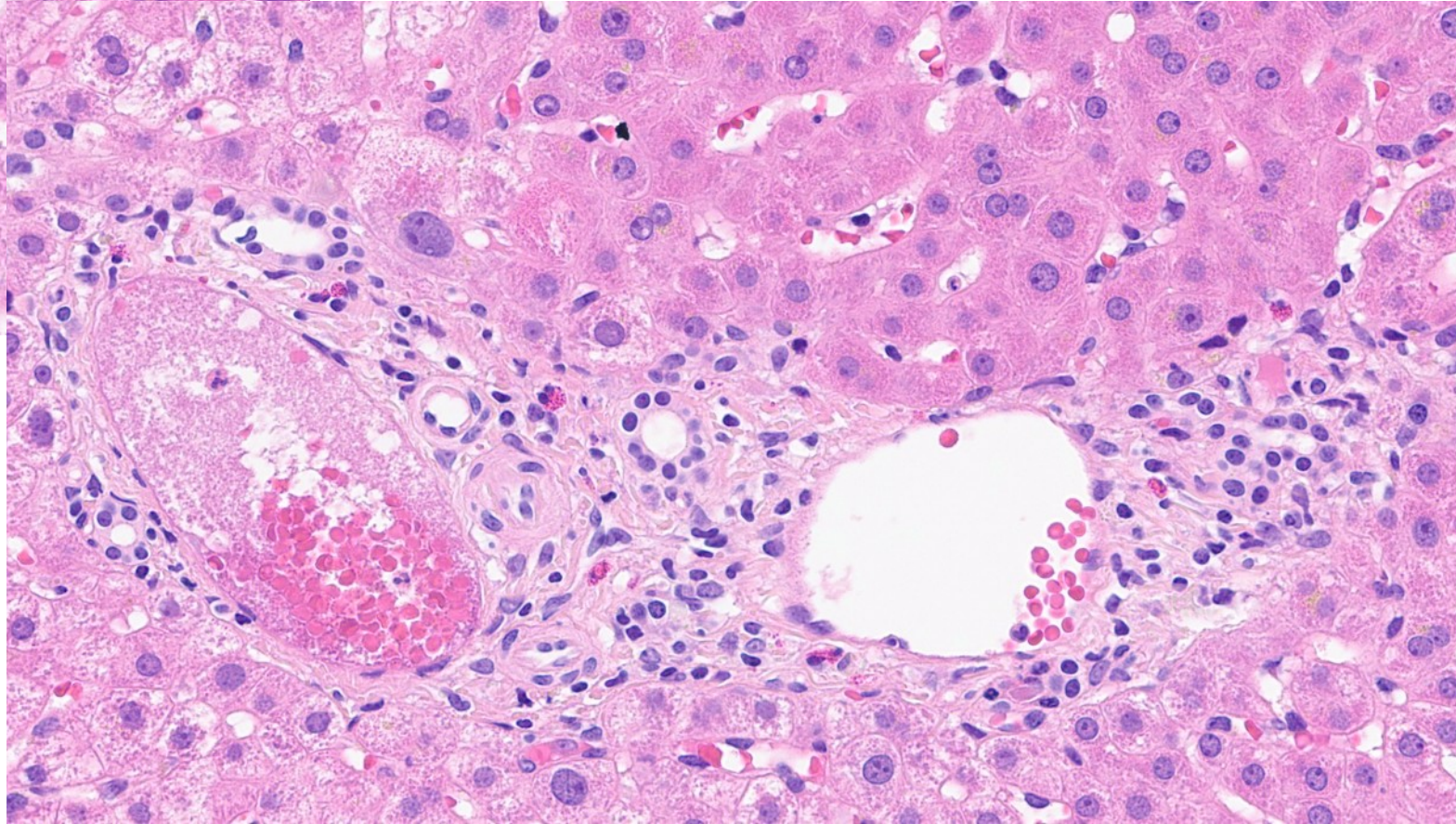


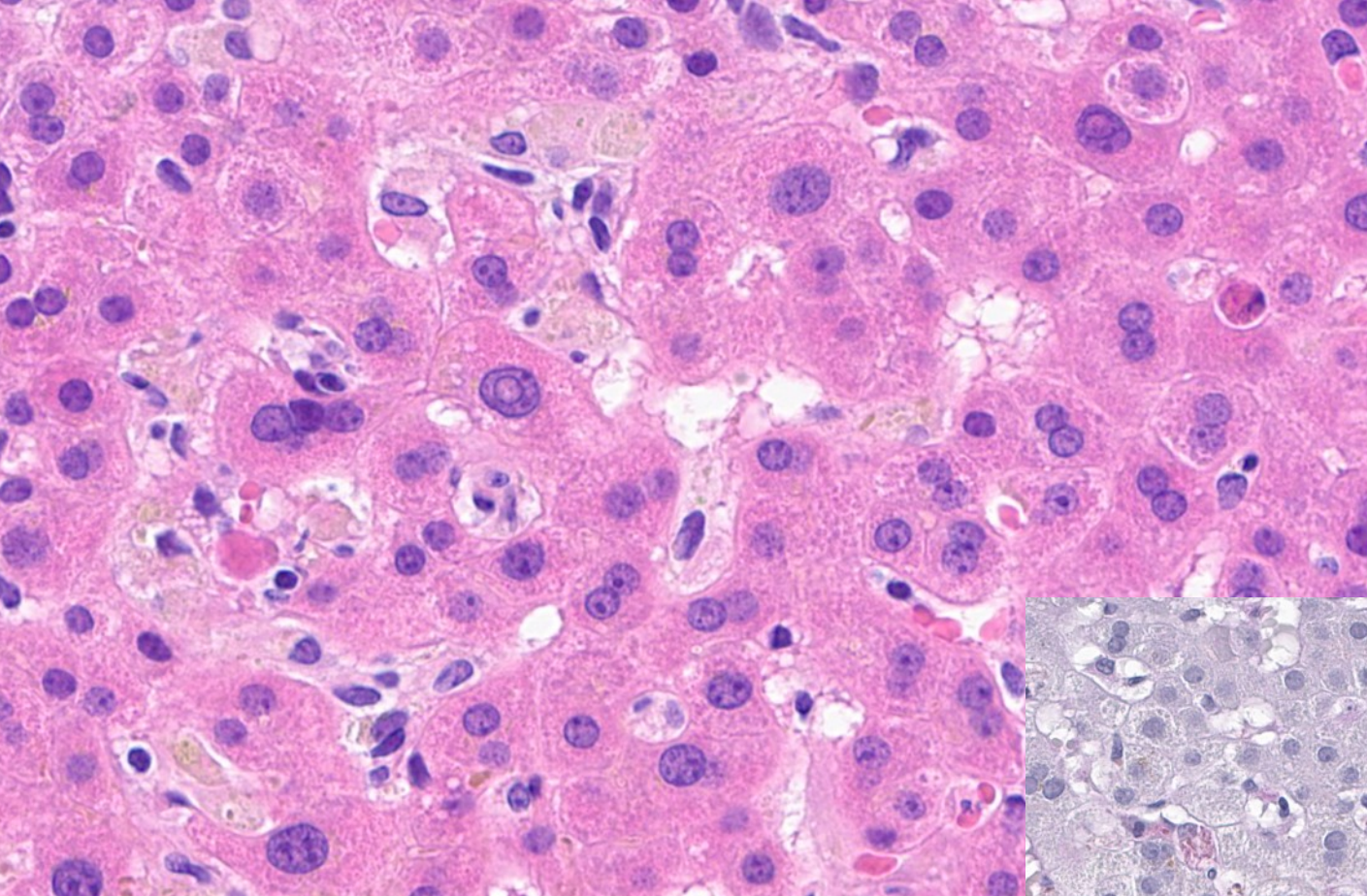
Absence de fibrose, architecture conservée → pas d'argument pour une maladie chronique du foie



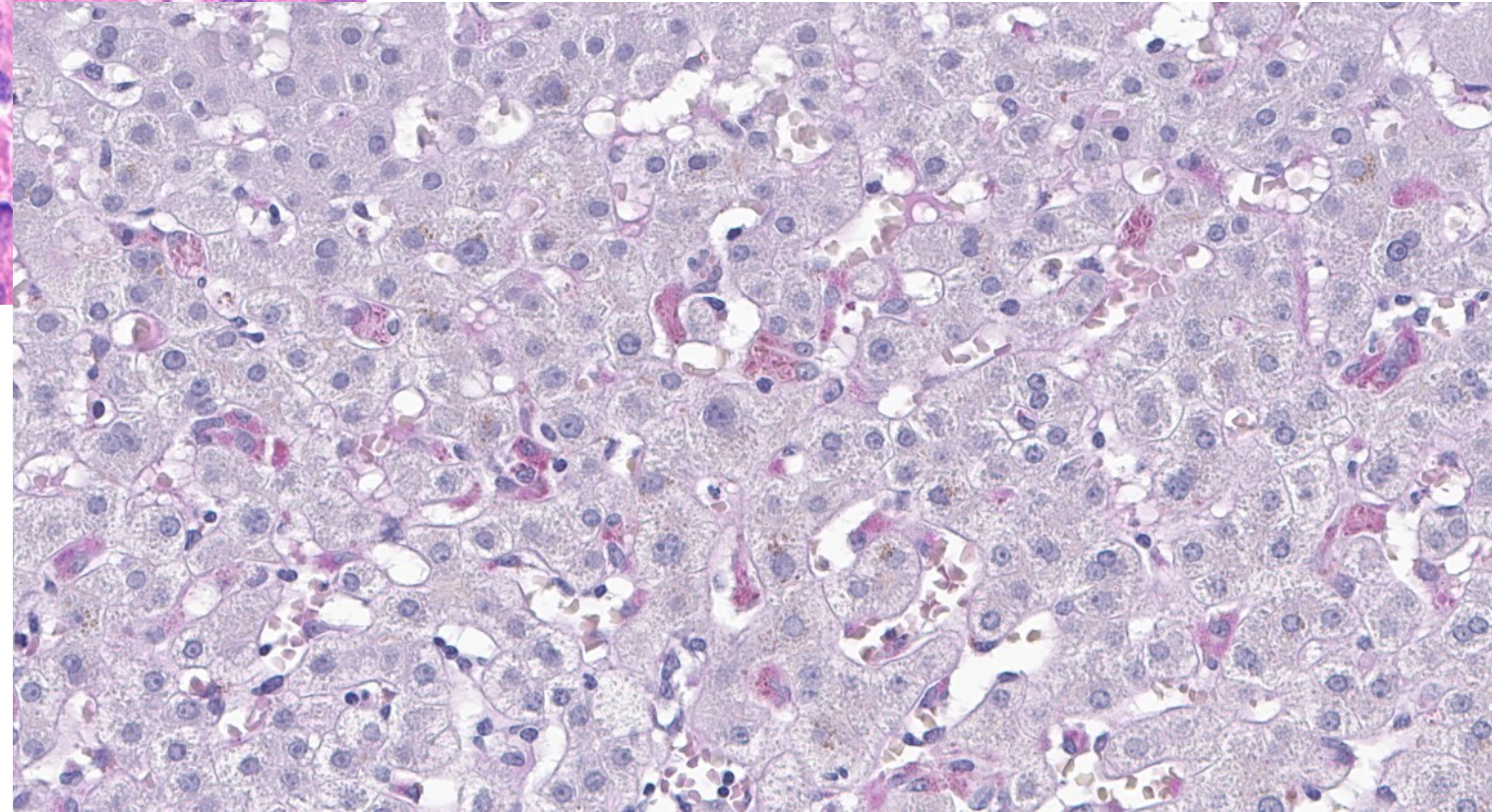


Légères irrégularités du canal biliaire interlobulaire et léger infiltrat inflammatoire lymphomonocytaire contenant quelques éosinophiles

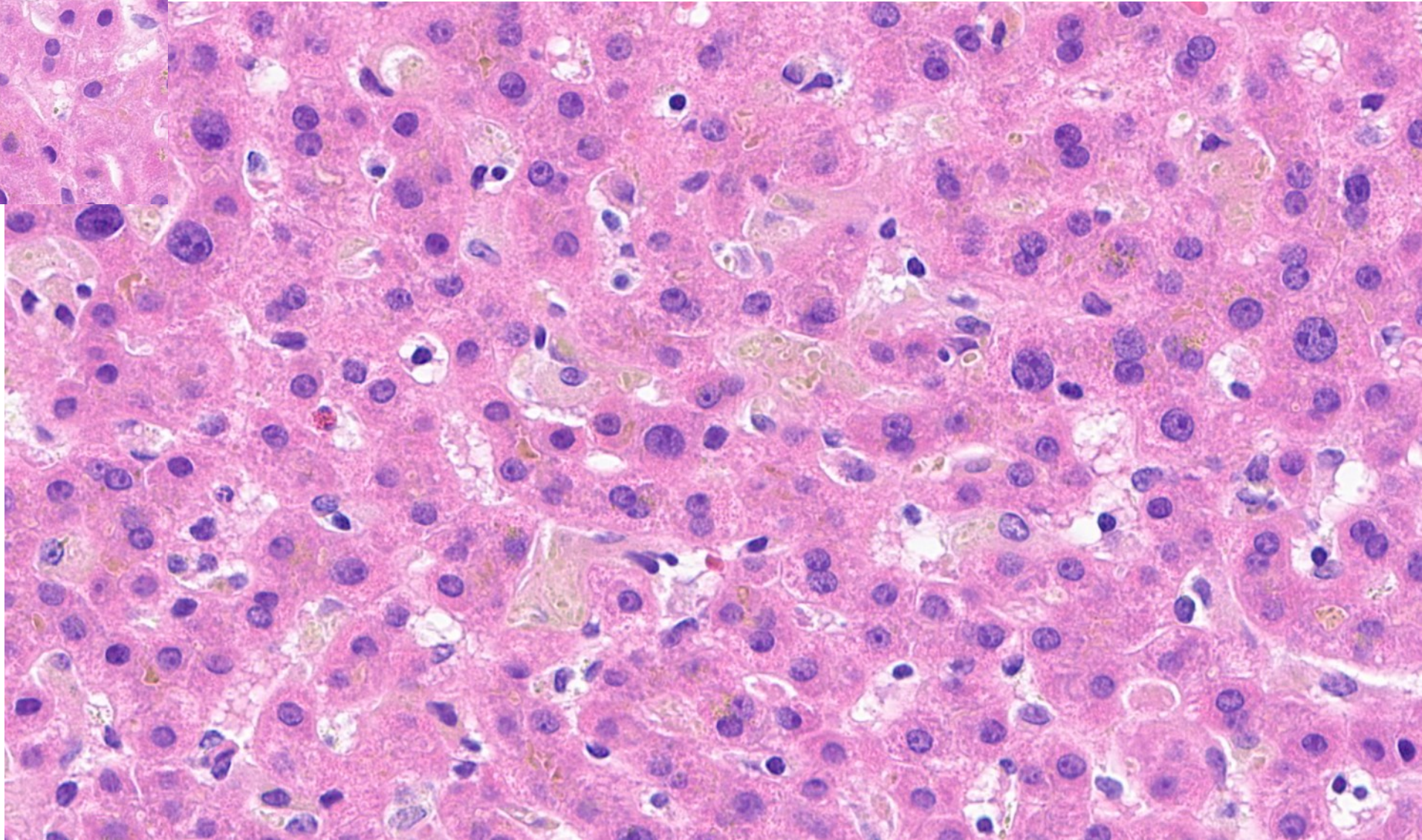
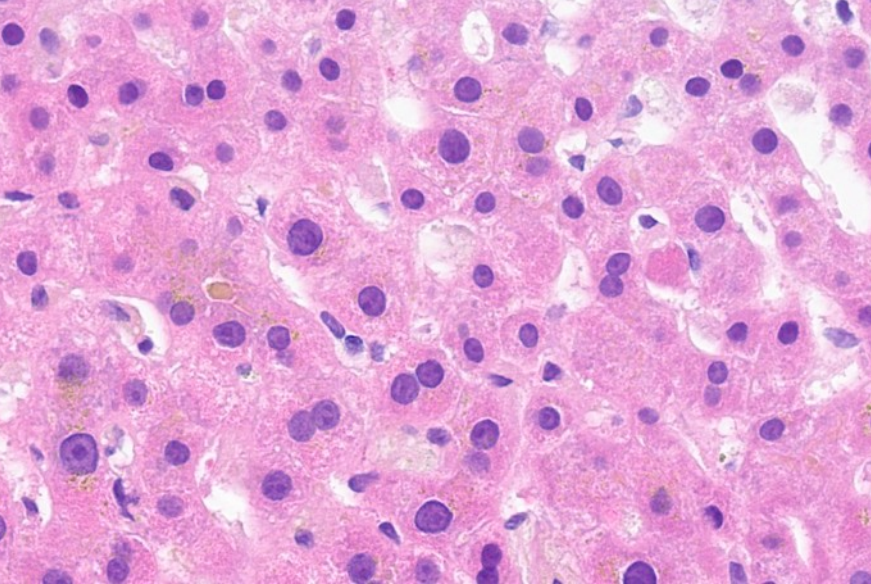




Quelques nécroses hépatocytaires isolées avec rares agrégats inflammatoires et nombreux macrophages chargés de corps céroïdes → atteinte hépatitique discrète sur le plan nécrotico-inflammatoire, subaiguë



Cholestase canaliculaire et hépatocyttaire



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 toxico-médicamenteuse 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 lithiasse 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 ». Ecarter maladie chronique du foie
- **Biopsie** seulement dans de cas très sélectionnés, si le résultat change la prise en charge



MERCI
pour votre attention