

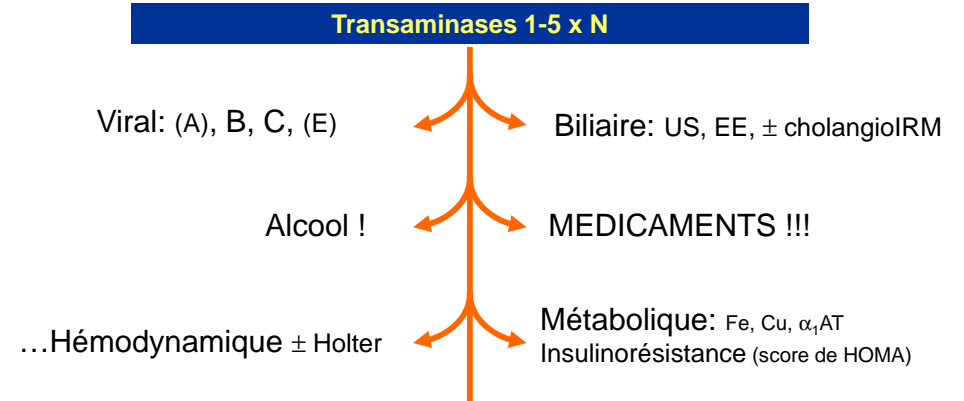
# Tests hépatiques perturbés

Dr Laurent Spahr, CC

Animatrice : Pr Anne-Françoise Allaz

Colloque MSD du 17 septembre 2012

Hôpitaux Universitaires de Genève  
CH-1211 Genève 14



Fréquent	Rare (hépatique)	Rare (non hép)
Alcool, biliaire	Hémochromatose	Myopathie
Hépatites virales B, C	Hépatite auto-immune	Dysthyroïdie
NAFLD	Mal. Wilson	Mal. Coeliaque
Toxique-medic	Déficit en Alpha-AT	Exercice intense

## Gamma-glutamyltransferase (GGT)

Expression: tubules rénaux, foie, pancréas.

↑ les hommes, avec l'âge, patients de couleur, postpartum (surtout si césarienne), chez les fumeurs  
L'exercice physique ne l'influence pas.

↑ de nombreux médicaments (anticonvulsivants, pilule...)

↑ avec BMI, associée à un syndrome métabolique

↑ 20% des diabétiques de type II

## Investigations

### • Si diagnostic de NAFLD - non alcoholic fatty liver disease - suspecté

- Imagerie: stéatose
- Consommation d'alcool, éléments du Synd. Métabolique#
- Autre cause de stéatose\*
- Autre maladie de foie

### • Si on cherche à connaître l'existence d'une stéatohépatite et/ou d'une fibrose

- Non invasif
  - « biomarqueurs » de fibrose
  - Elastométrie par Fibroscan

### • Invasif

#### • Biopsie hépatique

# bilan lipidique, score de HOMA (gly x insul/22.5)

\* alcool, hépatite C génotype 3, nutrition parentérale prolongée, médicaments, abetalipoprotéinémie, dénutrition, ...

## Tests non invasifs

Acide hyaluronique sérique (> 35 ug/l → risque augmenté de fibrose avancée\*)

Fibrotest#

Taux de plaquettes, TP..., taille de la rate à l'US...

NAFLD Fibrosis Score (âge, BMI, hyperglycémie, Plaquettes, albumine, AST/ALT ratio)  
Calcul: (<http://naflscore.com>)

Elastométrie par Fibroscan

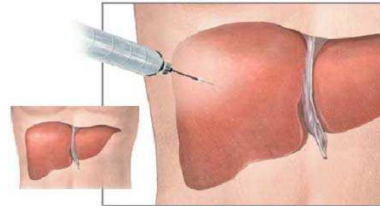
\* L. Laine et al. Hepatology 2004; # Ratziu Hepatology 2003

## NAFLD (non alcoholic fatty liver disease)

- Tout un spectre de présentations clinico-pathologiques (stéatose, stéatohépatite, fibrose progressive, cirrhose)
- Vraie prévalence mal connue (10-30% de la pop. générale)
- A risque: obésité, synd. métabolique et diabète II
- Age, stéatohépatite, fibrose progressive → risque de 12-25% de décès de maladie hépatique à 10 ans
- Lipotoxicité, stress oxydatif, cytokines, etc.: transition vers le NASH
- NAFLD «très avancée»: 10% des candidats à TH
- Traitement: mesures hygiéno-diététiques > médicaments

Farrell et al. Hepatology 2006

## Quand faire la biopsie?



- Je suspecte une fibrose (avancée, cirrhose)
  - Clinique, plaquettes, acide hyaluronique, Fibroscan...
  - ...Et mon patient est à haut risque de NASH et de fibrose...\*
- Je veux discriminer une stéatose « simple » d'une stéatohépatite
- Y a-t-il une autre maladie de foie, et quelle importance a-t-elle par rapport au NAFLD?

\* Age > 50, H>F, BMI > 28, diabète, hyperlipidémie, ALT > 2xN (Ratziu 2000; Dixon 2001, Angulo 1999)

## Prise en charge générale

- **Eviter les facteurs aggravants**
  - Alcool, médicaments (amiodarone, tamoxifène,...)
- **Mesures hygiéno-diététiques**
  - Exercice physique (-5 à 10% PC → ALT, steatose..)
- **Traitement pharmacologique**
  - Vitamine E (histologie), acide ursodeoxycholique?...
- **Traitement chirurgical**
  - Chirurgie bariatrique
  - ...Transplantation hépatique..
- **Surveillance**
  - Fibrose extensive ou cirrhose: dépistage CHC, prévention de l'hémorragie

## Anomalies biologiques de la stéato-hépatite alcoolique

ASAT, ALAT	< 5 x N*	AST/ALT >1 pas spécifique
Bilirubine	N à très élevée	> 50% conjuguée (fonction préservée)
Créatinine	Limite sup de N = déjà insuff. rénale..!	Valeur élevée contribue à l'hyperbilirubinémie
Phosphatase alcaline	N à peu élevée	< 3 x N
GGT	Elevée	Pas un bon marqueur..
Globule blancs	N ad réaction leucémoïde!	
Temps de prothrombine, INR	Prolongé	Influencé par déficit en vit K
Facteur V	Diminué lors d'insuffisance hépatique	Peut être influencé par l'inflammation
Bilan du Fer	Souvent anormal	Influencé par nécrose, OH et inflammation
CRP	Souvent anormale	Si > 25 mg/l → ?infection

\* Si > 5 xN: spongiocytose, migration biliaire, hépatite médicamenteuse.. Des transaminases N ne permettent pas d'exclure une stéatohépatite..!!

### Investigations

- Bilan étiologique
  - Interrogatoire, HBV, HCV, dosage des IgG, autoAc (Ac anti m.lisse)
  - Bilan infectieux (sang, urine, ascite, peau)
- Imagerie
  - Dysmorphie, signes d'hypertension portale, veines sus hépatiques,..
- Recherche de signes de gravité
  - Signes d'encéphalopathie hépatique, score de Maddrey, de MELD (INR, créatinine, bilirubine)
- Biopsie de foie
  - Pour affirmer le diagnostic de stéatohépatite alcoolique si forme sévère suspectée

### Prise en charge

- Hépatique
  - Formes sévères: corticothérapie, score de Lille (J7), N-acétylcystéine IV x 3j, surveillance infection
- Nutritionnelle
  - Correction de carences vitaminiques (thiamine), apports caloriques...
- Alcoolologique
  - Évaluation/prise en charge (affection psychiatrique associée?)
- Préventive
  - Bilan ORL et oesophagien (cancers...)

## Diagnostic différentiel d'une hépatite aigue

Transaminases > 15 x N

Ischémie

Médicaments (paracétamol !)

Hépatite virale aigue (A-E, herpès)

Toxines (ammanite phalloïde...)

Hépatite auto-immune

Moins probable...

Obstruction biliaire aiguë

Maladie de Wilson

Budd-Chiari

## DD: Pourrait-il s'agir d'une hépatite auto-immune?

Score (de probabilité) de l'HAI

- Sexe (F>H)
- Affection auto-immune associée
- Médicament potentiellement hépatotoxique associé
- Alcool?
- Marqueurs viraux?
- Taux de gammaglobulines (N, peu élevé, très élevé)
- Présence d'auto-anticorps (titre > 1/80 pour Anti m lisse..)
- Histologie (éléments typiques? Lésions compatibles?)
- Réponse au traitement stéroïdien (partielle, complète?)

Hennes et al. Hepatology 2008, J Hepatol 1999

## Investigations

Compléter la sérologie pour l'hépatite E →  
HEV IgG+, HEV IgM+, et confirmer par PCR

Si séro/PCR négatives  
→ Poursuite investigations

## Prise en charge

Prise en charge d'une hépatite aigue grave  
Risque d'évolution vers une hépatite fulminante  
Suivi des tests hépatiques

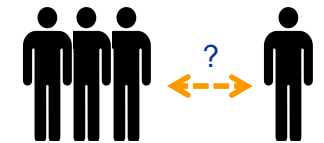
Pas de chronicité (en l'absence d'immunosuppression)

## Hépatite E

diagnostic

- Detection of anti-HEV antibodies
  - Early (IgM) : Sensitivity 82-90%, specificity 99.5-100% (Legrand-Abravanel Clin Vaccine Immunol 2009)
  - Late (IgG) : Low sensitivity, especially in immunocompromised (Kamar N Engl J Med 2008)
- PCR on ORF 2 in blood, stool, liver... (Mansuy J Clin Virol 2009)

Mode de transmission dans zone endémique



Genotypes 3, 4



## Diagnostic différentiel d'une cholestase

- **intra-hépatique** :
  - para-inflammatoire
  - lésions : tumeurs, abcès, granulomes
  - médicaments
  - cirrhose
  - HNR : hyperplasie nodulaire régénérative
  - insuffisance cardiaque congestive
  - GvHD (greffe de moelle...)
  - maladies cholestatiques (CBP, CSP...)
- **extra-hépatique** : compression biliaire

## Diagnostic différentiel

### Hépatite médicamenteuse

Des exemples caractéristiques...

Stéatoses	<b>Valproate</b>
Stéato-hépatite	<b>Amiodarone</b>
Hépatite aiguë	<b>Paracetamol</b>
Hépatite chronique	<b>Nitrofurantoïne</b>
Cholangites	<b>Amoxicilline/Clavulanique</b>
Cancer	<b>Androgènes</b>
Granulomatoses	<b>Allopurinol</b>
Maladie vasculaire...	<b>Oxaliplatine...</b>

## Diagnostic différentiel chez notre patient

### Les médicaments

Médicament	hépatotoxicité	lésions	gravité
Enalapril	oui	transaminases > cholestase	++
*Atorvastatine	oui	transaminase > cholestase	(+)
Amoxy-acide Clavulanique	oui	cholestase , ductopénie	+(+)

\*Statines → élévation asymptomatiques des transaminases (<3xN) : fréquent (10-20%), effet de classe, souvent transitoire  
→ hépatite grave: rare (<0.5/100'000)

## Hépatites à l'amoxicilline/ac clavulanique

### Caractéristiques cliniques

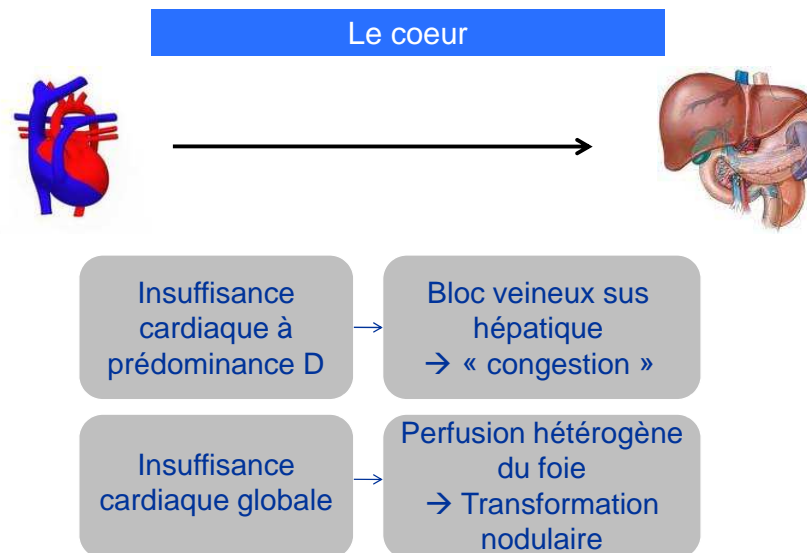
Epidémiologie: 1 cas /78'000 prescriptions\* → ~ 10 cas par an (CH)

n	201
Age (années)	61 ± 14
Durée de traitement (j)	10 ± 7
Délai d'apparition hépatite (j)	20 ± 17
Durée médiane de l'ictère clinique (j)	69 (29-150)
Max. ALT (x N)	10 ± 12
Max. bilirubine (µmol/L)	220 ± 170
Max. Ph.Alc (x N)	3.8 ± 2.2
n Transplantations (%)	4 (2 %)

## Prise en charge de l'hépatite Co-Amoxy

- Pas de réexposition à co-amoxicilline...
- Surveillance des tests hépatiques ad normalisation
- Si anomalies persistent → y a-t-il une ductopénie (perte progressive des canaux biliaires interlobulaires → cirrhose biliaire) ?

## Diagnostic différentiel chez notre patient



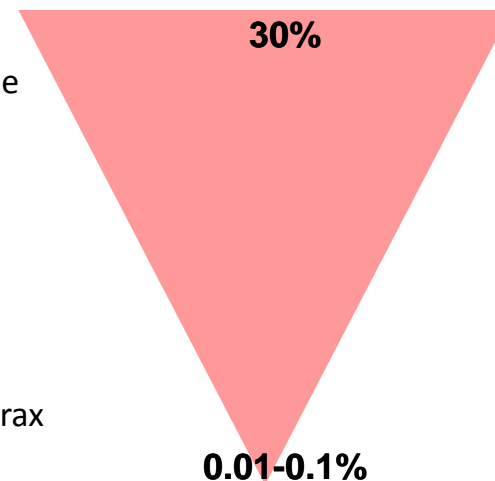
## Le foie chez le cardiaque

Paramètre	Foie de choc	Ins Card Congestive	Ins Cardiaque globale (→HNR)	Cirrhose
Transaminases	↑↑↑	↑	N ou peu ↑	N ou peu ↑
Phosphatase alcaline	N ou peu ↑	↑↑	↑↑	N ou peu ↑
Bilirubine sérique	N ad ↑	N ou peu ↑	N	N ou ↑
Gradient portosus hép (HVPG)	=	=	un peu ↑	↑↑
Collatérales (VO)	Non	Non	possible	Oui
Ascite riche en protéines	(oui)	Oui	Non	Non

## Investigations: la biopsie de foie

Biopsie de foie (percutanée): les complications...

- Douleur
- Hématome intrahépatique
- Hémopéritoine
- Hémobilie
- Fistule artérioveineuse
- Angiocholite
- Essaimage tumoral
- Péritonite biliaire
- Pneumothorax, hémothorax
- Mort

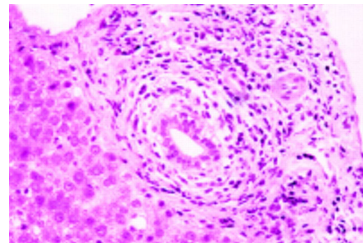


## Apport de la biopsie hépatique

diagnostic



Risque  
hémorragique  
(thrombopénie, ..)  
Risque de  
l'incertitude..



O'Donohue et al. Gut 2000

• Diagnostic positif

**"la signature"**

Co-Amox: Cholangite interlobulaire

• Diagnostic ≠

**Autres causes de cholestase**

(y.c. granulomes, NASH, HNR,  
infiltration...)

• Prognostic

**Paucité ductulaire (VBDS) ?**