

Perturbation des tests hépatiques, que faire ?



Dresse Isabelle Pache

HRC - Monthey, le 07 mars 2019

Contenu

1. Généralités
2. Cytolyse
 - modérée
 - sévère
3. Cholestase
4. Élévations isolées
5. Atteintes médicamenteuses
6. Références

Généralités

1. Marqueurs biochimiques de lésions hépatiques

1. ALAT
2. ASAT
3. phosphatase alcaline (+ GGT)
4. bilirubine

2. Marqueurs de la fonction hépatocellulaire

1. Albumine
2. Bilirubine
3. TP/INR

Enzymes hépatiques de cytolyse

- ALAT (alanine aminotransférase)
 - Anciennement GPT
 - Plus spécifiquement hépatique (origine: **foie** > *cœur, muscle squelettique, rein, pancréas, poumon, globules rouges*)
 - Corrélation avec l'adiposité abdominale et le genre
 - ½ vie: 45 heures

Cytolyse

- ASAT (aspartate aminotransférase)
 - Anciennement GOT
 - Origine: cœur, foie > *muscle squelettique, rein, pancréas, poumon, globules rouges*
 - $\frac{1}{2}$ vie: 17 heures

Enzymes de cholestase

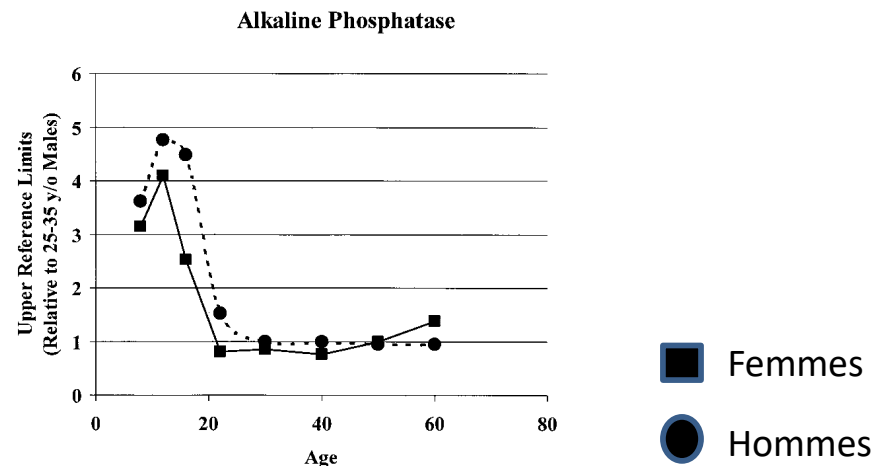
- Phosphatase alcaline

- Origine: hépatique, osseuse > *placentaire (3^e trimestre), intestinale (post repas riche en graisse chez groupes sanguins O et B, formes familiales)*

- Origine hépatique confirmable par le dosage de la GGT (ou la sous-forme hépatique)

- Variation en fonction de l'âge et du sexe (F>H)

- ½ vie: 7 jours



Cholestase

- GGT (γ glutamyl transpeptidase)
 - Origine: foie (hépatocytes, épithélium biliaire), reins, vésicules séminales, pancréas, rate, cœur, cerveau

Cholestase

- Lactate deshydrogenase (LDH)
 - Peu sensible et peu spécifique d'une hépatopathie donc exceptionnellement utilisée en hépatologie (DD hépatite ischémique (ALAT/LDH < 1) vs autre)
 - Origine: multiples (5 isoenzymes)

Bilirubine

- $\frac{1}{2}$ vie: 3 semaines (liaison à l'albumine)
- Augmentation
 - Pré-hépatique par excès d'hémolyse
 - Hépatique par atteinte hépatocellulaire
 - Post hépatique par obstruction

Fonction hépatique

- Tests permettant de calculer le score de Child-Pugh
 - Temps de prothrombine (TP/INR)
 - Bilirubine
 - Albumine

Tableau 1. Score de Child-Pugh

INR : International normalized ratio ; TP : taux de prothrombine.

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :

Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100%

Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80%

Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45%

Fréquence

- Europe: 1 – 4%
- USA: 8.9 % ALAT élevés (augmentation significative entre 1989-1992 et 1999-2002)
- Diagnostics principaux lors ALAT élevés
 - Stéatose (NAFLD) ou stéato-hépatite (NASH) 22-84%
 - Alcool 11 – 48%
 - Hépatites virales 17 – 20%
 - Toxico-médicamenteuse
 - Idiopathique 2 – 87%

Faux positifs

- Faux positifs plus fréquents chez patients avec probabilité pré-test basse => éviter un dosage de bilan chez les personnes sans facteurs de risque (5% des patients dépisté auront des TH anormaux)
- Fluctuation individuelle des transaminases
 - 30% normalisation à un 2^{ème} test
 - à jeun pour la phosphatase alcaline

Implication ?

- Élévation ALAT associée augmentation significative de la mortalité sur cause hépatologique (HR 8.2)
- Élévation GGT associée augmentation faible du risque de mortalité général (HR 1.5)

Types de perturbations

- À prédominance d'atteinte hépatocellulaire (= à prédominance de cytolyse (\uparrow ALAT/ASAT +/- bilirubine)
- À prédominance de cholestase (\uparrow Pal +/- bili)
- Mixte (\uparrow transaminases et Pal)
- Hyperbilirubinémie isolée

Premières investigations

- Diagnostic non invasif possible dans la majorité des patients
- Anamnèse et status permettent souvent une probabilité pré-test d'hépatopathie spécifique
- Majorité des patients avec bilan négatif ont une maladie alcoolique, une stéatose ou une stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

Anamnèse

- **Paramètre le plus important dans le bilan de TH perturbés**
 - Origine du patient
 - Entourage
 - Symptômes et signes d'hépatopathie chronique (ictère, oedèmes, prurit, encéphalopathie, hémorragie digestive, arthralgies, myalgies, rash, anorexie, perte pondérale, douleurs abdominales, fièvre, prurit, dyscoloration selles/urines)
 - Consommation d'alcool (F > 140 g/sem, H > 210 g/sem)
 - Comportement à risque (drogue intra-nasale et intra-veineuse, tatouages, piercing, activité sexuelle à risque)
 - Transfusions avant les années 90

Anamnèse

- Voyages récents
- Aliments potentiellement contaminés (HEV)
- Soins médicaux ou dentaires à l'étranger
- Loisirs ou métiers avec exposition à des substances particulières
- Anamnèse familiale (maladie de Wilson, une hémochromatose, un déficit en alfa 1 antitrypsine, une maladie auto-immune extra-digestive, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI))

Anamnèse

– Co-morbidités:

- insuff cardiaque droite => hépatopathie congestive («cirrhose cardiaque»)
- diabète, hyperpigmentation cutanée, arthralgies, hypogonadisme et cardiopathie dilatative => hémochromatose
- Diabète, obésité, HTA, dyslipidémie, tr comportement alimentaire => non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), stéato-hépatite non alcoolique (NASH)
- Grossesse=> lithiases vésiculaires
- maladies inflammatoires chroniques des intestins => cholangite primaire sclérosante, lithiases
- Emphysème précoce => déficit en $\alpha 1$ antitrypsine
- Maladie coéliquaue => NASH
- Dysthyroïdie => NASH

Anamnèse

- Recherche symptômes insuffisance hépatique +/- hypertension portale
 - Confusion, troubles du sommeil
 - Ictère, prurit, dyscoloration selles et urines
 - Œdèmes membres inférieurs
 - Augmentation périmètre abdominal
 - Saignements (cutanés, gencives, hématémèse, rectorragies, méléna)
 - Troubles hormonaux (oligo-aménorrhée, troubles libido, infertilité dysfonction érectile)

Status

- Foie:
 - Taille: augmentée, diminuée
 - Anatomie: dysmorphisme avec lobe gauche proéminent
 - Consistance: augmentée, « molle »
 - Bord: aigu, arrondi, bosselé, masse
 - Douleurs: loge hépatique ou loge vésiculaire
- Rate:
 - Taille

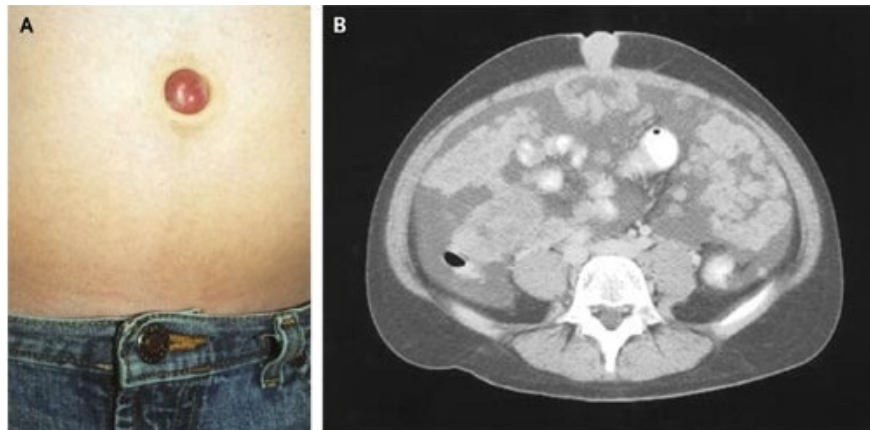
Status

- Insuffisance hépatique +/- hypertension portale
 - ictère conjonctival +/- cutané
 - signes encéphalopathie hépatique
 - œdèmes membres inférieurs
 - > 5 angiomes stellaires tronculaires
 - érythème palmaire
 - gynécomastie
 - ascite (augmentation périmètre abdominal, matité des flancs, signe du glaçon)
 - caput medusae



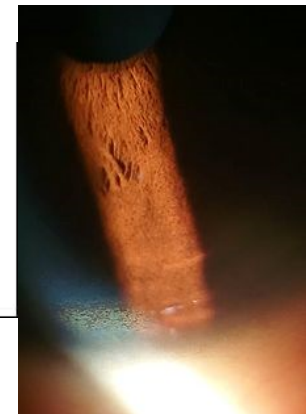
Status

- Perte musculaire temporale ou muscles proximaux (cuisses, biceps)
- OH: Dupuytren, hypertrophie parotidienne, atrophie testiculaire
- Cancer abdomino-pelvien: ADP sus-claviculaire gauche (Virchow), nodule tumoral para-ombilical (nodule de Sœur Marie Joseph)



Status

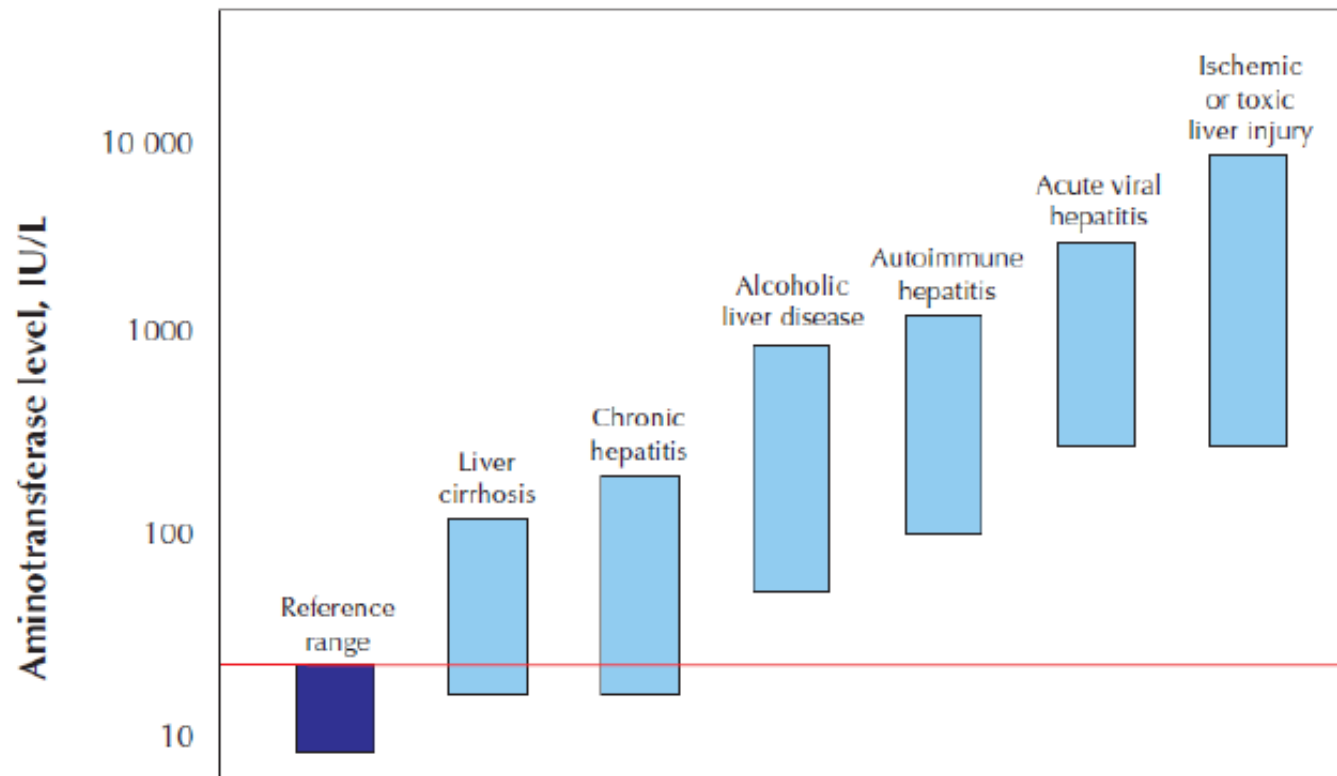
- Signe de Murphy: cholécystite
- Pleurascite: épanchement pleural unilatéral, le plus souvent droit
- Troubles neurologiques ou psychiatriques, anneau de Kayser-Fleischer (lampe à fente): maladie de Wilson



- Congestion hépatique: reflux hépato-jugulaire

Cytolyse

DD cytolysse



Cytolyse modérée

Élévation modérée chronique des transaminases - résumé

- < 4-5 fois limite supérieure depuis ≥ 6 mois
 1. Causes fréquentes (médicaments, alcool, NASH, hépatite virale chronique)
 2. Causes occasionnelles (troubles thyroïdiens, maladie cœliaque, anorexie, hépatite auto-immune, insuff. cardiaque congestive, ischémique, hémochromatose)
 3. Causes rares mais importantes à diagnostiquer (Wilson, déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine, Budd Chiari, ductopénie de l'adulte, anomalie de stockage du glycogène)
 4. Myopathies

Élévation modérée chronique des transaminases - fréquent

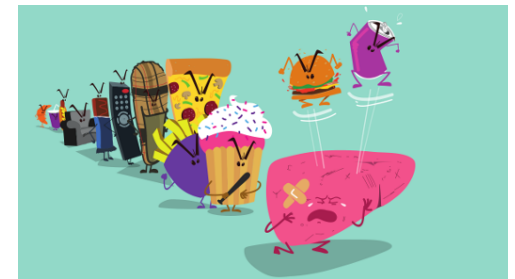
- **Alcool**

- Rapport ASAT/ALAT > 2 = 90% chance d'atteinte OH (96% si rapport > 3) surtout si GGT élevée
- CAVE rapport parfois élevé lors de NASH
- CAVE rapport parfois < 2 lors cirrhose
- ASAT < 8 x norme supérieure, ALAT < 5 x norme supérieure



Élévation modérée chronique des transaminases - fréquent

- **Stéatose (NAFLD) et stéato-hépatite non alcoolique (NASH)**
 - Cytolyse < 4 x norme supérieure
 - Plus chez femmes, obèses, diabète type 2, dyslipidémie, HTA
 - Ratio ASAT/ALAT < 1
 - Investigations (après exclusion hépatite virale chronique)
 - 1. US abdomen
 - 2. Fibroscan (élastométrie hépatique)
 - 3. Biopsie hépatique à envisager si
 - Diabète ou obésité marquée chez patient > 50 ans



Élévation modérée chronique des transaminases - fréquent

- **Médicaments, suppléments alimentaires, drogues**
 - AINS, antibiotiques, statines, anti-épileptiques, anti-TBc, paracétamol, sulfonylurée
 - Phytothérapie, compléments alimentaires
 - Cocaine, ecstasy, THC, stéroïdes anabolisants
- éventuellement faire une PBF (diagnostic, gradation atteinte)
- Peser risques-bénéfice pour poursuivre un traitement médicamenteux induisant une perturbation des tests hépatiques hépatique

Élévation modérée chronique des transaminases - fréquent

- **Hépatite B**

- Probabilité pré-test élevée

- Exposition parentérale
- Originaire pays à haute endémie

- Bilan sérologique initial

- HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc (chronique)
- HBV-DNA par PCR chez immunodéprimés (?)

Élévation modérée chronique des transaminases - fréquent

- **Hépatite C**

- Probabilité pré-test élevée

- Exposition parentérale (transfusions avant '90, drogues iv, professionnelle, soins à l'étranger), cocaïne, tatouages, piercing, comportement sexuel à risque

- Bilan sérologique initial

- Anti-HCV (sensibilité 92 -97%)

- Test positif, patient haut risque: diagnostic posé
- Test négatif, patient haut risque: HCV-RNA par PCR
- Test positif, patient bas risque: HCV-RNA par PCR

- jusqu'à 40% hépatite C chronique avec TH normaux

Élévation modérée chronique des transaminases – occasionnels

- **Hémochromatose héréditaire**

- tests hépatiques souvent normaux
- 10% caucasiens hétérozygotes C282Y (gène HFE)
- 0.5% homozygotes C282Y mais pénétrance variable
- Bilan (à jeun): fer, ferritine, transferrine, coefficient saturation transferrine (CST); test génétique si CST > 45%
- Biopsie hépatique: Patient > 40 ans, Ferritine > 1000, Doute diagnostic, Évaluation degré fibrose. Rôle IRM ?
- Prise en charge: saignées, dépistage hépatocarcinome si cirrhose
- CAVE: mutation HFE sans hémochromatose et hémochromatose sans mutation HFE

Élévation modérée chronique des transaminases – occasionnels

- **Troubles musculaires**

- ASAT > ALAT (rapport > 3 durant premiers jours puis diminue)
- Dosage CK, LDH, aldolase
- Polymyosite, épilepsie, exercice physique intense

Élévation modérée chronique des transaminases – occasionnels

- **Hépatite auto-immune**

- Plutôt femme jeune ou âge moyen
- Bilan: électrophorèse protéines (> 80% hyper IgG)
- Auto-anticorps: anti-nucléaires (ANA), anti-muscles lisses (SMA), anti-actine (anti-LKM1, anti-SLA)
- PBF
 - IgG > 2 x norme sup, ANA et/ou SMA élevés
 - Jeune femme avec IgG et ANA sp mais transaminases > 100 de façon persistante
 - Doute diagnostic

Élévation modérée chronique des transaminases – occasionnels

- **Maladie coeliaque**

- Peut conduire à la cirrhose
- Mécanisme ? (NASH-like)
- ALAT > ASAT
- Bilan
 - 1. anticorps anti-transglutaminases et IgA
 - 2. si suspicion diagnostic élevée et Ac -, OGD avec biopsies duodénales
- Normalisation après 1 an de régime sans gluten

Élévation modérée chronique des transaminases – occasionnels

- **Insuffisance cortico-surrénalienne**
- **Dysthyroïdie**
- **Anorexie mentale**
 - Mécanisme ? (NASH-like)
 - Peut être accompagnée d'une dysfonction hépatique

Élévation modérée chronique des transaminases –rare

- **Maladie de Wilson**

- Trouble génétique de l'excrétion du cuivre
- Maladie rare mais traitable => doit être identifiée
- Majorité des patients < 40 ans au moment du diagnostic
- Bilan
 - 1. céruloplasmine : diminuée chez 85% patients
 - 2. recherche anneau Kayser-Fleischer (lampe à fente)
 - 3. cuprurie de 24 heures (> 100 µg/j)
 - 4. Phosph alcaline basse
- PBF pour confirmation diagnostic (dosage cuivre)
- Test génétique inutile pour dépistage car multiples mutations => seulement si cas dans famille avec mutation connue et doute diagnostic

Élévation modérée chronique des transaminases –rare

- **Déficit α 1- antitrypsine**

- Suspicion chez jeune adulte avec emphysème ou atteinte pulmonaire disproportionnée par rapport au tabagisme
- Mesure directe du taux ou absence de pic α à l'électrophorèse des protéines mais mesure du phénotype meilleure si suspicion diagnostic élevée car faux-négatif lors d'inflammation

Cytolyse modérée chronique – PBF?

- **Observation**

- ASAT / ALAT < 2 x norme supérieure
- Bilan non invasif négatif
- => peu de chance que le résultat de la biopsie change la prise en charge

- **PBF**

- Suspicion de stéato-hépatite non alcoolique chez diabétique > 50 ans
- Doute diagnostic avec cytolysse chronique > 2x/norme
- Changement dans prise en charge???



Cytolyse sévère

Élévation sévère: atteinte hépatocellulaire

- **Hépatite virale aiguë, réactivation virale B**
 - anti-HAV IgM (+/- HAV-RNA)
 - anti-HBc IgM, HBsAg (+/- HBV-DNA)
 - HCV-RNA
 - anti-HDV (+/- HDV-RNA) si hépatite B connue ou suspectée
 - anti-HEV (+/- HEV-RNA)
 - Autres virus: HSV, CMV, EBV
- **Hépatite toxico-médicamenteuse**
 - Dose dépendante: paracétamol (normogramme de Rumack-Matthew),
 - Idiosyncratique, phytothérapie, cocaïne, amanite phalloïde
 - Diminution rapide des transaminases (CAVE paracétamol)

Élévation sévère: atteinte hépatocellulaire

- **Hépatite alcoolique**

- ASAT < 300
- Rapport ASAT/ALAT \approx 2
- Avec ou sans cirrhose sous-jacente
- Diagnostic histologique si Maddrey > 32 avant corticothérapie

-

Élévation sévère: atteinte hépatocellulaire

- **Hépatite ischémique** («foie de choc»)
 - Hypotension prolongée
 - Parfois avec dysfonction hépatique (↓ TP, ictère, hypoglycémie)
 - Souvent avec insuffisance rénale d'accompagnement et hyperferritinémie > 10'000 (DD hémophagocytose)
 - Diminution rapide des transaminases

Élévation sévère: atteinte hépatocellulaire

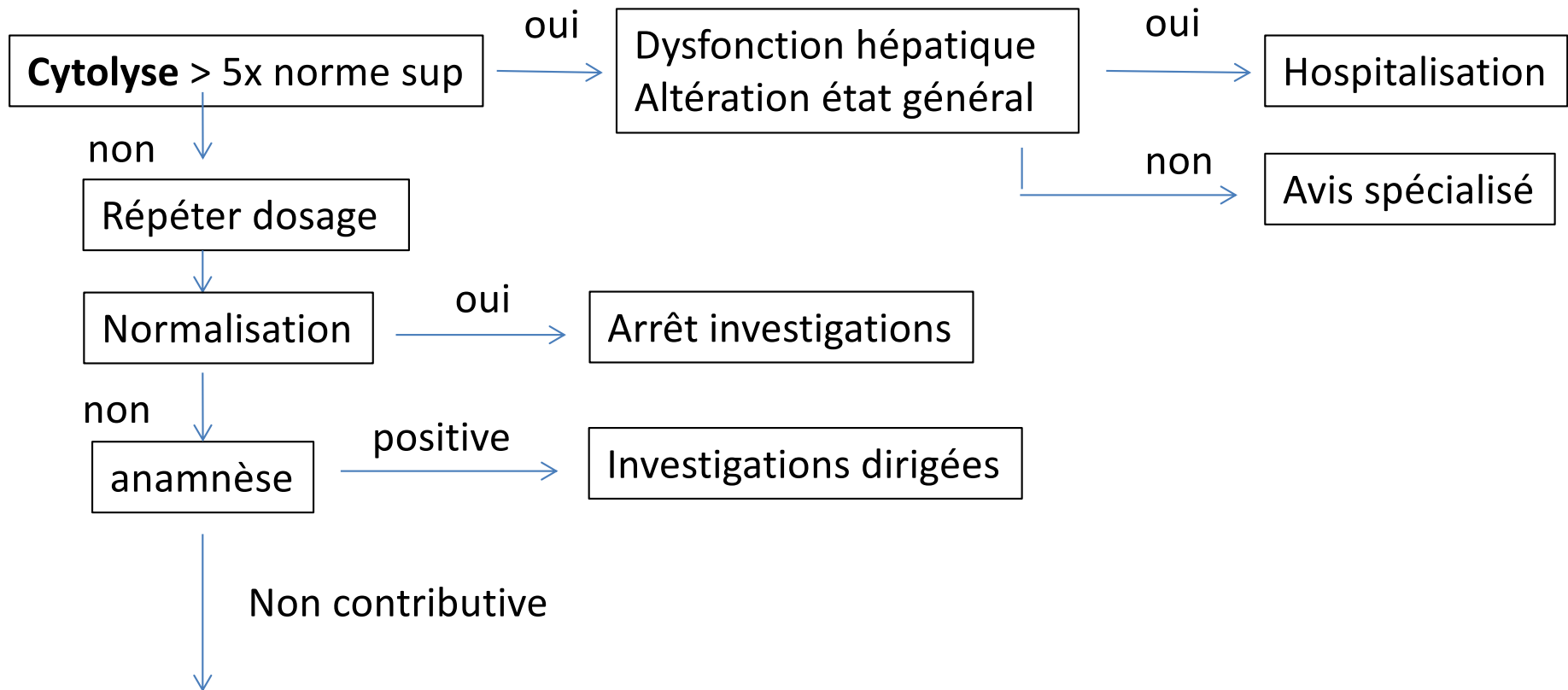
- **Lithiase(s) vésiculaire(s) obstructive(s)**
- **Wilson aigu**
 - < 40 ans
 - Anémie hémolytique
 - Céruloplasmine peu utile en phase aiguë, PBF à considérer
- **Hépatite auto-immune**
 - IgG, Ac anti-nucléaires, Ac anti-muscles lisses
 - Diagnostic histologique

DD cytolysse modérée à sévère

Causes	Elévation ASAT, ALAT	Elévation bilirubine	Commentaires
Obstruction biliaire aiguë	5 – 10	< 5	Clinique; cytolysse avant cholestase
Hépatite virale aiguë	5 - > 10	5 – 10	Facteurs de risque; ↓ progressive cytolysse
Hépatite alcoolique	2 – 10	5 - > 10	ASAT/ALAT > 2
Toxico-médicamenteuse	10	< 5	Anamnèse

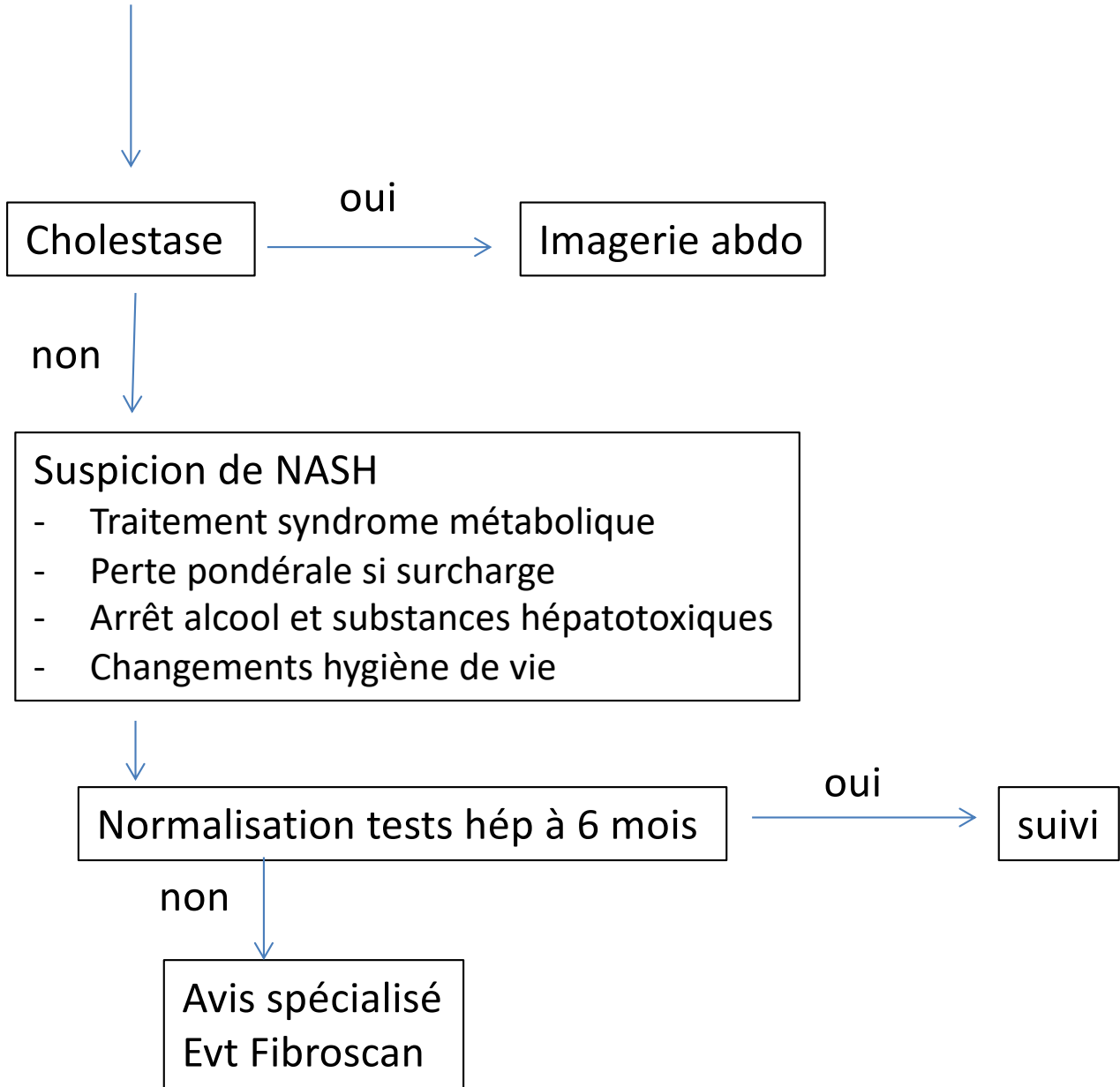
DD cytolysse modérée à sévère

Causes	Elévation ASAT, ALAT	Elévation bilirubine	Commentaires
Ischémique	10 - > 50	< 5	Contexte clinique; ASAT > ALAT, chute rapide cytolysse
Hépatite auto-immune	5 – 10	< 5	Anticorps, biopsie
Wilson	5 - > 10	< 5	Anémie, phosph alc basse
Budd- Chiari	5 - > 10	< 5	Imagerie



- Sérologies virales A, B, C, E
- Ferritine, transferrine, coeff sat transferrine
- ASAT, ALAT, Pal, GGT, bilirubine
- TP, albumine
- FSS, CK, TSH, T4 libre, anticorps anti transglutaminase
- Electrophorèse protéine
- Anticorps (ANA, muscle lisse, actine, LKM1, ANCA, anti-M2)
- (Alfa1 antitrypsine, céruloplasmine et curprie 24h)

- => Hépatite virale
- => Hémochromatose
- => Insuff hépatique
- => Causes extra-hép.
- => Hépatite auto-immune
- => Wilson, déficit AAT



Cholestase

Cholestase: bilan

- Extra- ou intra-hépatique
 - Dosage bilirubine totale et directe
 - US abdomen supérieur (dilatation voies biliaires intra- ou extra-hépatiques, dilatation Wirsung, cholédocolithiases, atteinte vésicule, hépatomégalie, ascite, ADP hilaires ou rétropéritonéales,...)

Cholestase: causes extra-hépatiques

- avec dilatation voies biliaires
 - Cholédocolithiase
 - 1^{ère} cause cholestase extra-hépatique
 - ASAT / ALAT parfois > 1000
 - ERCP thérapeutique
 - Tumeur pancréatique, vésiculaire, ampullaire, cholangiocarcinome
- sans dilatation voies biliaires
 - Obstruction partielle canal biliaires commun
 - Obstruction totale chez cirrhotique
 - Sténose (cholangite primaire sclérosante p. ex)

Cholestase: causes intra-hépatiques

- Virale
- Médicamenteuse
 - Le plus souvent réversible, mais peut prendre plusieurs mois à 1 an
 - Chlorpromazine, imipramine, érythromycine, trimethoprim-sulfamethoxazole, pénicilline et dérivés
- Cholangite biliaire primitive
 - Femmes âge moyen
 - 95% avec Ac anti-mitochondries ou anti-M2 positif
- Cholangite primaire sclérosante

Cholestase: causes intra-hépatiques

- Ductopénie
 - Spontanée
 - Rejet greffe hépatique
 - Sarcoidose
 - Médicaments (chlorpromazine)
- Cholestase bénigne récidivante (autosomal récessif)
- Cholestase gravidique (2^{ème} et 3^{ème} trimestre)
- Post-opératoire
- Paranéoplasique (lymphome, médullaire thyroïde, hypernéphrome, prostate, gastrointestinal)

Elévations isolées

Élévation isolée bilirubine

- Surproduction ou diminution recaptage, conjugaison ou excrétion
- Bilirubine totale élevée, directe normale
 - **Hémolyse** ou érythropoïèse inefficace
 - ↑ Réticulocytes, ↑ haptoglobine, frottis sanguin périphérique
 - **Hématome** volumineux
 - Congénital: drépanocytose, sphérocytose, déficit G-6-PD, trouble pyruvate kinase
 - Acquis: anémie hémolytique, hémoglobinurie paroxystique nocturne, valve cardiaque mécanique, TIPS
 - Erythropoïèse inefficace: déficit en cobalamine, fer ou folates

Élévation isolée : bilirubine

- Bilirubine totale élevée, directe normale
 - Diminution recaptage ou conjugaison
 - **Cirrhose**
 - **Médicaments** (p. ex. rifampicine)
 - Syndrome de **Gilbert**:
 - 3 – 7 % population , surtout hommes caucasiens
 - Diminution activité UDP glucuronyltransférase
 - Bilirubine totale souvent élevée avec bilirubine directe (= conjuguée) basse
 - Parfois ictère lors de stress (maladie, fatigue, OH, jeun)
 - Diagnostic purement biologique, pas de biopsie nécessaire
 - Insuffisance cardiaque

Élévation isolée : bilirubine

- Bilirubine totale élevée, directe élevée
 - **Obstruction biliaire**
 - **Lithiase, tumorale**, sténose iatrogène, parasitaire (Fasciola hepatica (douve), Ascaris lumbricoïdes), pancréatite
 - Diminution excrétion
 - Rotor, Dubin-Johnson: rapport bili totale:directe 1:1, pas d'anomalie des autres tests hépatiques, pas de bilan complémentaire
 - Hépatopathie
 - Virus, hépatite alcoolique, cholangite biliaire primitive, cholangite primaire sclérosante, NASH, **toxico-médicamenteuse**, sepsis, hypoperfusion, maladie infiltrative (lymphome, sarcoïdose, TBc), grossesse, nutrition parentérale, toxique

Élévation phosphatase alcaline

1. Intra-hépatique

1. **Obstruction voies biliaires** (luminale, pariétale, extrinsèque)
2. **Médicaments**
3. Hépatites
4. Cirrhose
5. Cholangite biliaire primitive, Cholangite primaire sclérosante
6. Infiltration: lymphome, carcinome hépatocellulaire, métastases, granulomes (sarcoïdose, tuberculose, ...)

2. Extra-hépatique

Maladies osseuses, grossesse, origine intestinale, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque droite, **néoplasie**, croissance, syndrome inflammatoire

Élévation isolée : phosphatase alcaline

- Tests complémentaires
 - GGT, (sous fraction Pal), Ac anti-M2 (ou anti-mitochondrie)
 - US abdomen supérieur
 - Surveillance si Pal < 1.5 x norme, autres tests normaux et patient asymptomatique
 - MRCP, ERCP +/- PBF si
 - US et anticorps anti-mitochondries (M2) nég
 - ET persistance Pal > 1.5 x norme supérieur pour plus de 6 mois
 - Symptômes
 - Perturbation autre(s) test(s) hépatique(s)

Élévation isolée : GGT

- Origine: hépatocytes et cellules biliaires
- Peu spécifique
 - Augmente dans pancréatopathies, infarctus myocarde, insuffisance rénale, BPCO, diabète, OH, médicaments (phénytoïne,...), obésité, ...
- Dosage utile pour
 - Préciser que phosphatase alcaline élevée d'origine hépatique
 - Confirmer suspicion OH si ASAT/ALAT > 2 ou ASAT élevées isolément
- Rechercher consommation à risque d'alcool
- **En absence d'autre anomalie des tests hépatiques**
= pas d'investigation!

Références

- Kwo PY et al. ACG Clinical guidelines: *Evaluation of Abnormal Liver Chemistries*. Am J Gastroenterol 2017; 112: 18
- Pratt DS. *Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients*. NEJM 2000; 342: 1266
- Lilford RJ et al. *What is the best strategy for investigating abnormal liver function tests in primary care?* BMJ Open 2013;3(6)
- Overbeck-Rezaeunan K et al. *Transaminases: quand les doser et comment les interpréter?* Forum Med Suisse 2014;14(21):422
- Skelly MM, *Liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology*. J Hepatol 2001;35:195
- Sorbi D, et al. *Role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver tests abnormalities*. Am J Gastroenterol 2000;95:3206
- Malakouti M et al. *Elevated liver enzymes in Asymptomatic patients – What should I do?* J Clin Translational Hepatology 2017;5:394
- Oh R et al. *Mildly elevated liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation*. Am Family Physician 2017;96(11):709
- Recommandations cliniques de la Société Européenne d'Hépatologie (EASL Clinical Practice Guidelines), des sociétés américaines d'hépatologie (AASLD) et de gastroentérologie (AGA)

Cas cliniques

Quid?

- Femme 55 ans, portugaise, gérante de restaurant
- Fatigue, prurit
- ASAT, ALAT $< 3x N$, Pal $5x N$, GGT > 1000 , bili totale N
- US: sp

- Ac anti-mitochondries négatifs

Quid?

- Femme 55 ans, portugaise, gérante de restaurant
 - Fatigue, prurit
 - ASAT, ALAT $< 3x N$, Pal $5x N$, GGT > 1000 , bili totale N
 - AMA nég
-
- **PBF: cholangite biliaire primitive stade 2**

Quid?

- Homme, 41 ans, HIV traité (toxicomanie), HCV non traité
- Fracture clavicule il y a 10 jours
- Baisse état général, ictère, nausées
- ASAT, ALAT > 1600, Pal < 5x N, TP 46%, bili 142, albumine 32, anémie et thrombopénie modérées, créat 254
- US: voies biliaires sp, lésion focale hépatique suspecte de 2 cm

Quid?

- Homme, 41 ans, HIV traité, HCV non traité
- Fracture clavicule il y a 10 jours
- Antalgie par paracétamol 1 g 4 cp/j et ibuprofène 800 mg/j
- A pris 1-2 cp de paracétamol en plus par jour

Intoxication au paracétamol
Décès 3 jours post hospitalisation

Quid?

- Homme 32 ans, suisse, employé de banque, marié, 2 enfants de 5 ans et 18 mois, épouse enceinte de 6 mois
- Depuis 1 semaine, fatigue, douleurs articulaires et musculaires diffuses puis apparition d'un ictère
- ASAT 1700, ALAT 6000, albumine 35, bilirubine totale 238, TP 28%
- US: hépatomégalie, reste sp

Quid?

- Homme 32 ans, suisse, employé de banque, marié, 2 enfants de 5 ans et 18 mois, épouse enceinte de 6 mois
- Depuis 1 semaine, fatigue, douleurs articulaires et musculaires diffuses puis apparition d'un ictère
- ASAT 1700, ALAT 6000, albumine 35, bilirubine totale 238, TP 28%
- Anti-HAV IgM +
- HBsAg - , anti-HBc - , anti-HBs - , anti-HCV –

Hépatite A aiguë

Quid?

- Homme, 36 ans, HIV traité (homosexualité), HBV traité
- Asymptomatique
- Bilan de routine: ASAT, ALAT 5 – 7 x N

Quid?

- Homme, 36 ans, HIV traité (homosexualité), HBV traité
- Asymptomatique
- Bilan de routine: ASAT, ALAT 5 – 7 x N

**Consommation de cocaïne le jour précédent,
amélioration spontanée**

Quid?

- Homme, 74 ans, portage inactif HBsAg
- Lymphome B traité par chimiothérapie (CHOP et rituximab) il y a 1 an
- Fatigue
- ASAT, ALAT $> 10 \times N$, Pal $3 \times N$, TP 37%, bili totale 42, alb 37

Quid?

- Homme, 74 ans, portage inactif HBsAg
- Lymphome B traité par chimiothérapie (CHOP et rituximab) il y a 1 an
- HBsAg +, HBeAg +, anti-HBc IgM +,
HBV-DNA > 10⁶ UI/ml

Réactivation hépatite B post chimiothérapie

Quid?

- Homme 42 ans, suisse, chômeur, marié, sans enfant
- Baisse état général, douleurs épigastriques, ictère, nausées et vomissements
- ASAT 360, ALAT 480, albumine 31, bilirubine totale 210, TP 43%
- US: hépatomégalie, ascite

Quid?

- Homme 42 ans, suisse, chômeur, marié, sans enfant
- Baisse état général, douleurs épigastriques, ictère, nausées et vomissements
- ASAT 360, ALAT 480, albumine 31, bilirubine totale 210, TP 43%
- Maddrey > 32 => PBF: **hépatite alcoolique**

Quid?

- Femme 56 ans, française, employée de cafétéria dans une école primaire, mariée, 3 enfants de 18, 23 et 25 ans
- Depuis 1 semaines, baisse état général, douleurs musculaires, fièvre < 38, nausées
- ASAT 1200, ALAT 1900, albumine 34, bilirubine totale 105, TP 67%

Quid?

- Femme 56 ans, française, employée de cafétéria dans une école primaire, mariée, 3 enfants de 18, 23 et 25 ans
- Depuis 1 semaines, baisse état général, douleurs musculaires, fièvre < 38, nausées
- ASAT 1200, ALAT 1900, albumine 34, bilirubine totale 105, TP 67%
- Sérologies hépatites virales A, B et C négatives

Hépatite E aiguë

Quid?

- Homme 22 ans, suisse, laborantin
- Depuis 2 semaines: fatigue, douleurs HCD, inappétence, ictère, sudations nocturnes, dyscoloration selles et urines
- Pancytopenie, TP 45%*, ferritine 995*, ASAT 1682*, ALAT 1948*, pal 139*, GGT 167*, bilirubine totale 384*
- US: vésicule lithiasique à paroi épaissie, hépatomégalie modérée

Quid?

- Homme 22 ans, suisse, laborantin
- Fatigue, douleurs HCD, inappétence, ictère, sudations nocturnes, dyscoloration selles et urines
- Pancytopenie, TP 45%*, ferritine 995*, ASAT 1682*, ALAT 1948*, pal 139*, GGT 167*, bilirubine totale 384*
- Bilan auto-immun et PBF: **hépatite autoimmune sévère type 1**

Quid?

- Femme 28 ans, française, sage-femme, célibataire, sans enfants. Prise d'une phytothérapie x (plantes asiatiques) pour maigrir
- Depuis 10 jours, fatigue, état pseudo-grippal
- ASAT 190, ALAT 240, albumine 42, bilirubine totale 67, TP 72%
- US: normal

Quid?

- Femme 28 ans, française, sage-femme, célibataire, sans enfants
- Depuis 10 jours, fatigue, état pseudo-grippal
- ASAT 190, ALAT 240, albumine 42, bilirubine totale 67, TP 72%
- Anti-HAV IgM –, anti-HBs > 1000 (médecine personnel)
- Anti-HCV +

Hépatite C aiguë

Résumé DD cytolysse modérée

ASAT, ALAT < 4x norme

1. Virale : HAV, HBV, HCV
2. Stéato-hépatite non alcoolique (NASH), stéatose hépatique
3. Toxico-médicamenteuse : alcool, médicaments,
phytothérapie, drogues
4. Auto-immune
5. Familial : hémochromatose, Wilson, déficit α_1 -antitrypsine
6. Extra-hépatique : maladie coéliquaue, myopathie, exercice
intense, trouble thyroïdien, cardiopathie...

DD cytolysse sévère causes fréquentes

ASAT, ALAT >> 500 UI/ml

1. Ischémie

- inflow: hypotension, thrombose veine porte
- Outflow: insuffisance cardiaque, Budd-Chiari

2. Virale

- HAV, HBV, HCV, EBV primo-infection, CMV primo-infection
- Immunodéprimés: CMV réactivation, EBV, HSV

3. Médicaments, drogues

4. Auto-immune

5. Lithiase vésiculaire (obstruction biliaire aiguë)

6. Paracétamol ± OH (mais pas OH seul)

Atteintes médicamenteuses



Atteintes médicamenteuses à prédominance hépatocellulaire

- AINS
- paracétamol
- Statines
- Traitements neuro-psy (fluoxétine, risperidone, sertraline, trazodone, acide valproïque)
- Antibiotiques (tétracyclines), anti-fongiques (kétoconazole)
- Anti-tuberculeux (isoniazide, pyrazinamide, rifampicine)
- Anti-HTA (lisinopril, losartan)
- Acarbose, allopurinol, amiodarone, bupropion, HAART, méthotrexate, oméprazole
- Phytothérapie
- etc

Atteintes médicamenteuses à cholestatique

- clopidogrel
- Traitements neuro-psy (chlorpromazine, mirtazapine, tricycliques)
- Antibiotiques (co-amoxicilline, érythromycine)
- Anti-HTA (ibésartan)
- Terbinafine
- Ttt hormonaux (oestrogènes, contraception orale, stéroïdes anabolisants)
- etc

Atteintes médicamenteuses à atteinte mixte

- Traitements neuro-psy (amitriptyline, carbamazépine, phénytoïne, trazodone)
- Antibiotiques (clindamycine, co-trimoxazole, sulfamidés, nitrofurantoïne)
- Anti-HTA (captopril, enalapril, verapamil)
- Azathioprine
- etc

Net: LiverTox Database, National Institutes of Health

Sérologies hépatite B



antigènes



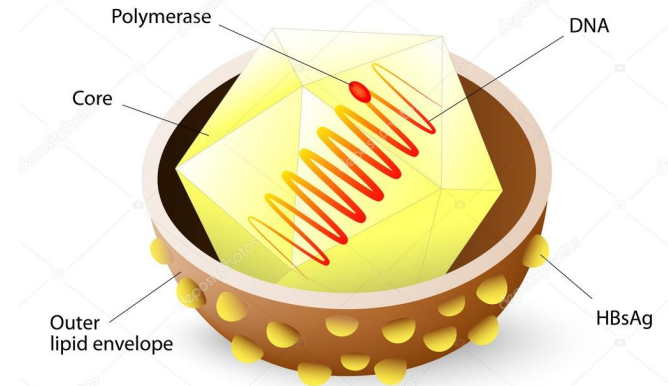
1. HBsAg
2. HBeAg
3. (HBcAg)



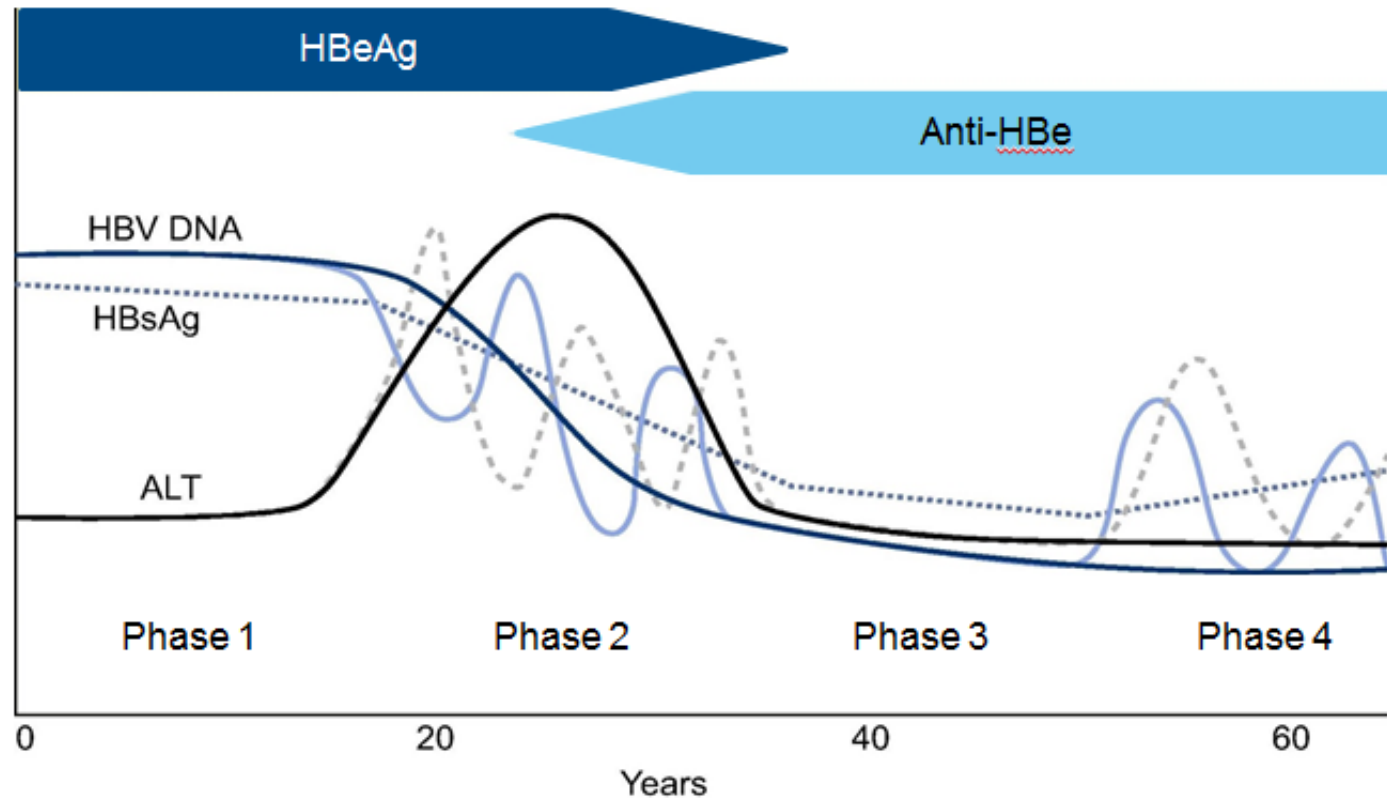
anticorps

3. Anti-HBc
4. Anti-HBe
5. Anti-HBs

Hepatitis B virus



Phases infection HBV chronique



New nomenclature²	<u>HBeAg</u> -positive chronic HBV infection	<u>HBeAg</u> -positive chronic hepatitis B	<u>HBeAg</u> -negative chronic HBV infection	<u>HBeAg</u> -negative chronic hepatitis B
-------------------------------------	--	--	--	--

Sérologies hépatite B

- Hépatite B aiguë ou réactivation: anti-HBc IgM +/- HBV-DNA
- Hépatite B chronique

	Infection chronique HBeAg +	Hépatite chronique HBeAg +	Infection chronique anti-Hbe +	Hépatite chronique anti-Hbe +	Hépatite B résolue
ALAT	N	↑	N	↑	N
HBeAg/anti-e	+ / -	+ / -	- / +	- / +	
HBs Ag	Haut	Moyen-haut	Bas	Moyen	Nég (svt anti-HBs+)
HBV DNA	Très haut	Moyen-haut	Bas	Moyen	Nég
Fibrose	Pas-faible	Modérée-sévère	Pas	Modérée-sévère	Pas-faible
TTT ?	Non chez 95%	Oui	Non chez 99%	Oui	non

Nouvelle nomenclature

EASL guidelines, J Hep 2017;67:370

- L'histoire naturelle d'une infection virale B a été schématiquement séparée en 5 phases

	HBeAg positive		HBeAg negative		Phase 5
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	
	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	Chronic HBV infection	Chronic hepatitis B	
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ –10 ⁷ IU/mL	<2,000 IU/mL*	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL [‡]
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated [†]	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None [§]
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBsAg negative /anti-HBc positive

*HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/mL in some patients without signs of chronic hepatitis

[†]Persistently or intermittently, based on traditional ULN (~40 IU/L)

[‡]cccDNA can frequently be detected in the liver

[§]Residual HCC risk only if cirrhosis has developed before HBsAg loss

Anomalies taux céruloplasmine

- Taux inférieur à la norme
 - Diminution de synthèse
 - Cirrhose, hépatopathie en phase terminale (ESLD)
 - Acéruloplasminémie
 - Hépatopathie chronique
 - Augmentation de l'élimination
 - Syndrome néphrotique
 - Entéropathie exsudative (protein-losing enteropathy)
 - Déficit en cuivre
 - Nutrition parentérale totale
 - Post bypass gastrique
 - Prise d'un chélateur

Anomalies taux céruloplasmine

- Taux supérieur à la norme
 - Lésion hépatocellulaire
 - Acute on chronic liver disease
 - Causes génétiques
 - Hyperoestrogénisme
 - Grossesse
 - Hormonothérapie substitutive
 - Syndrome inflammatoire