

Comment bien interpréter les tests hépatiques

Formation continue REMED
4 mai 2023

Prof. L. Spahr
HUG





- GENERALITES
- TRANSAMINASES
- ENZYMES DE CHOLESTASE
- SITUATIONS CLINIQUES COURANTES
- QUIZZ(s)

Tests hépatiques **Bref rappel**

Test	commentaire
ASAT	Foie, muscle, rein, SNC, ... T ^{1/2} : 17 heures
ALAT	Foie >> muscle, rein, ... T ^{1/2} : 47 heures
GGT	Attention! Faible spécificité....
Ph. Alc (PA)	Foie, os, placenta, ... Si GGT et Ph. Alc ↑ → cholestase
Bilirubine	↑ totale et conjuguée → maladie hépatique Bon intégrateur de la fonction hépatique → incorporé dans les scores pronostiques de la cirrhose!
Albumine	Marqueur de biosynthèse hépatique <i>CAVE: autres conditions (protéinurie, inflammation)</i>
TP/INR	Marqueur de biosynthèse hépatique (facteur V >> autres!)

MIXTE

CYTOLYTIQUE

CHOLESTATIQUE

Tests hépatiques perturbés

Démarche diagnostique à effectuer!



• Anamnestique

- ATCD personnels/familiaux
- Situations à risque d'hépatites virales
- Habitudes (alcool)
- Plaintes: prurit, ictère, fatigue, ...
- Exposition à des médicaments/produits naturels
- Co-morbidités
 - Affections cardio-pulmonaires
 - maladies métaboliques
 - néoplasies

• Examen clinique

- Signes de maladie chronique du foie?
 - Angiomes stellaires, foie ferme, collatérales veineuses, ..
 - Xanthelasma, traces grattage, ..
- Insuffisance cardiaque
- Dyspnée
- Douleurs HCD, hépatomégalie sensible
- Arrythmie
- BMI, tour de taille



HCD: hypocondre droit

Transaminases

Parler en x la norme!

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

< 5 x N

Peu élevées

- Stéatopathie (alcoolique et non alcoolique)
- Hépatite chronique virale B, C
- Médicaments....
- Ischémie (intermittente)
- Obstacle biliaire subaigue
- Hémochromatose
- Déficit en α -antitrypsine
- Maladie de Wilson
- Causes non hépatique

> 5 - 10 x N

Très élevées

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

Transaminases très élevées

Etiologie	Élément exploré	Test diagnostique
Hépatite virale aiguë	Virus hépatotropes	Anamnèse, sérologie, PCR
Hépatite auto-immune	Anticorps anti-tissu	Dosage IgG totaux, Ac anti muscle lisse, anti-LKM, AAN, biopsie hépatique
Hépatite toxico-médicamenteuse	Exposition à un toxique, un médicament, ...	Interrogatoire, évolution après éviction, biopsie hépatique
Obstacle biliaire aiguë	Obstacle sur la voie biliaire principale	Imagerie (cholangio-IRM > US, CT), échocendoscopie biliaire
Hépatite ischémique	Altérations hémodynamiques	Recherche de trouble du rythme, d'épisodes hypotensifs, avis cardiologique
Maladie de Wilson	Surcharge en cuivre	Cuprurie/24h, [cuivre] foie, hémolyse, céruloplasmine, biopsie hépatique

Transaminases modérément élevées

	Étiologie	Élément exploré	Test diagnostic	commentaire
FOIE fréquent	Hépatite virale	Virus hépatotrope (B,C)	Sérologie, PCR	
	Stéatopathie métabolique	Comorbidités dysmétaboliques	[glu], lipides, hyperuricémie, insulino-résistance (HOMA), BMI, US	Absence de test spécifique
	Hépatite auto-immune	Ac anti-tissu	Dosage IgG totaux, Ac anti muscle lisse, anti-LKM, AAN, biopsie hépatique	Diagnostic à l'aide d'un score de probabilité
	Stéatopathie alcoolique	Fibrose, inflammation, lésions cellulaires	Bilan biologie hépatique, Elastométrie, biopsie de foie	Transaminases peuvent être subnormales!
	Médicamenteux		Échelle de probabilité, toxicité rapportée, biopsie foie	

AAN: Ac antinucléaires

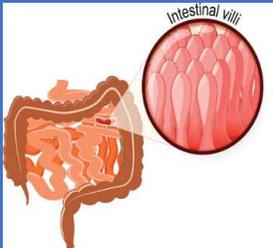
Transaminases modérément élevées

	Étiologie	Élément exploré	Test diagnostic	commentaire
FOIE + rare!	Hémochromatose HFE	Surcharge en Fe	Bilan martial, gène HFE	
	Maladie de Wilson	Surcharge en Cu	Céruloplasmine, cuprurie/24h, [Cu] tissu (biopsie)	
	Déficit en alpha-antitrypsine	Inclusions caractéristiques (histologie)	Dosage de AAT, biopsie de foie	atteinte pulmonaire associée?
	Hypoxémie intermittente		Explorations cardio-pulmonaires, oxymétrie nocturne	
Rare, Non Hépatique	musculaire		CPK	
	thyroïde/surrénale		Bilan thyroïdien, test cortisol	
	Maladie coeliaque		Ac TTG, histologie duodénale	

Ac TTG: Ac antitransglutaminase

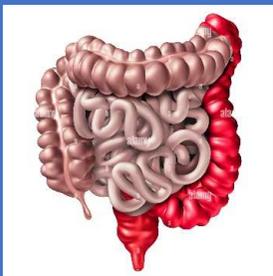
Transaminases modérément anormales..

Causes (*rare*s) non hépatiques



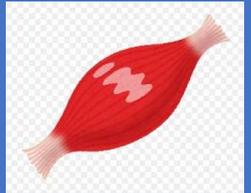
DIGESTIVES

- Maladie coeliaque (~25% des cas)
- *Maladie inflammatoire (Crohn, colite ulcéreuse) en poussée*



EXTRA DIGESTIVES

- Atteintes musculaires
- Dysthyroïdies
- Insuffisance surrénalienne



Perturbation du bilan hépatique et maladie coeliaque



n= 132 29% avec ASAT ↑ , 8% avec ALAT ↑ , 2% avec GGT ↑

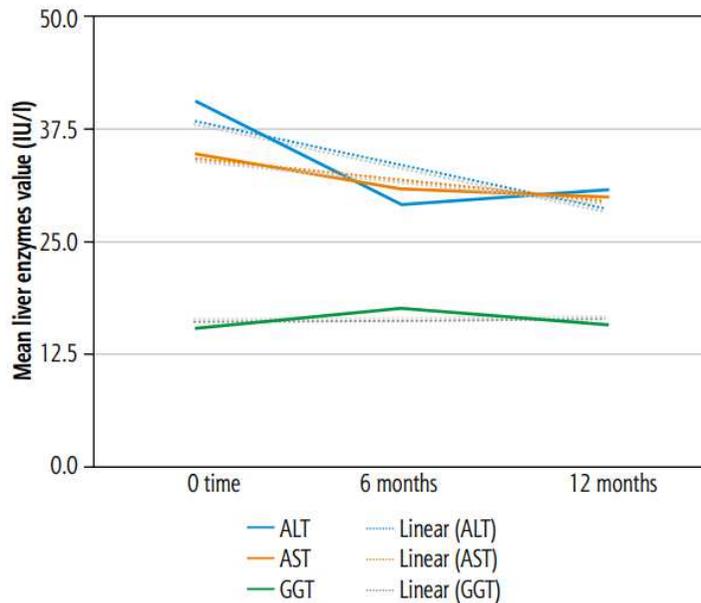


Fig. 1. Changes of mean values for ALT, AST, and GGT after gluten-free diet (GFD) introduction

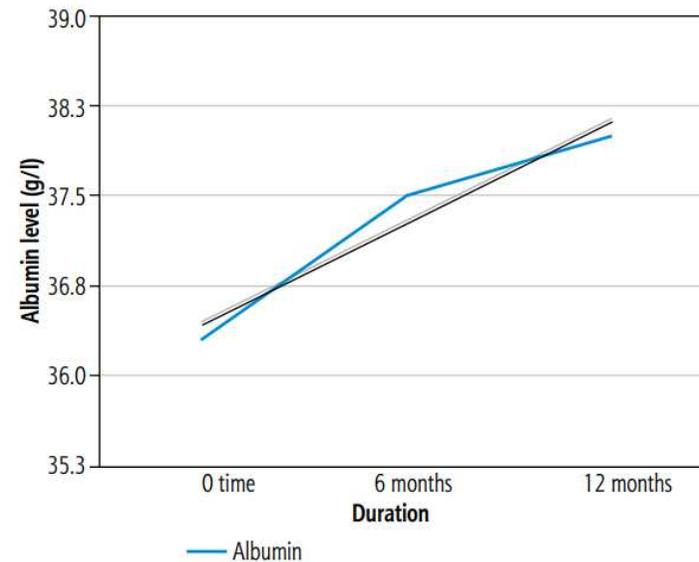


Fig. 2. Changes in the mean albumin level after the introduction of gluten-free diet (GFD)

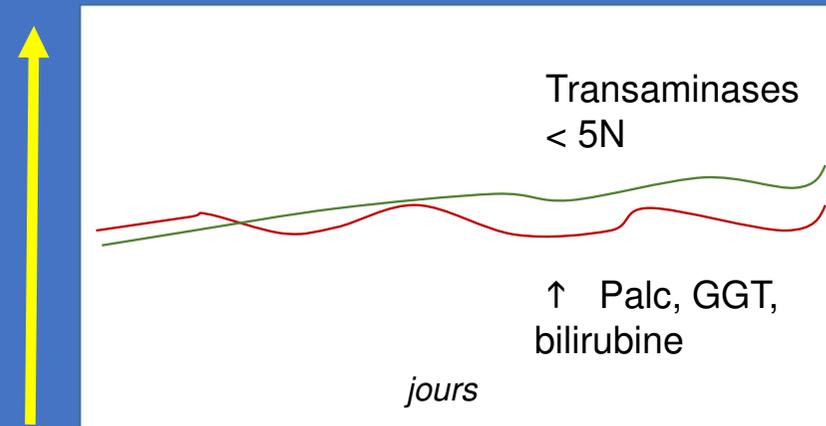
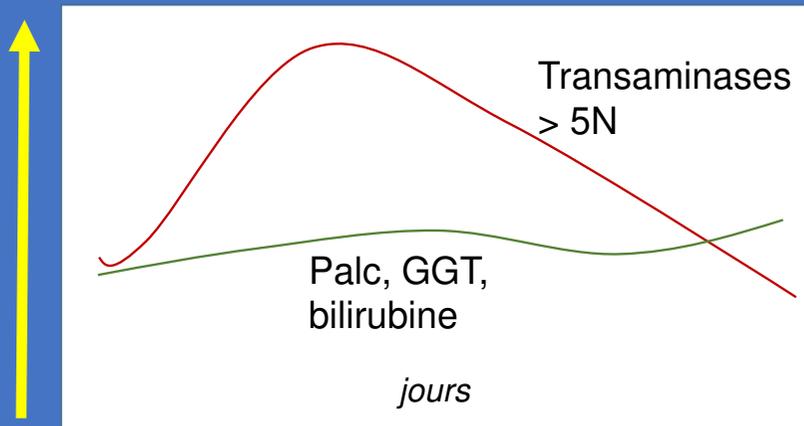
Évolution après l'introduction d'un régime sans gluten bien suivi

Elévation des transaminases et obstacle biliaire

AIGUE



SUBAIGUE



CHOLESTASE NON OBSTRUCTIVE

LISTE NON EXHAUSTIVE..!

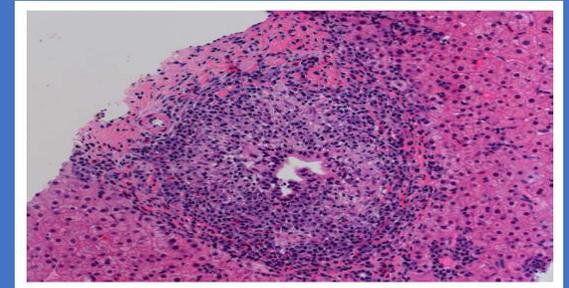
ETIOLOGIES

- CBP, CSP
- Cholangiopathie à IgG4
- Médicaments
 - AB, stéroïdes anabolisants, pilule, psychotropes, ...
- Infection grave (sepsis)
- Insuff. cardiaque
- Granulomatoses hépatiques
- Amyloïdose
- Infiltration néoplasiques
- GvH
- Maladies vasculaires du foie (ex: synd. Budd-Chiari, ...)
-
- ...
- ..

INVESTIGATIONS

- *PA, GGT élevées...*
- Ac anti-mitochondries M2 (*AMA*)
- Dosage des IgG4 (*sous classe*)
- Cholangio-IRM
- Biopsie hépatique
- Investigations cardiologiques
-
- ..

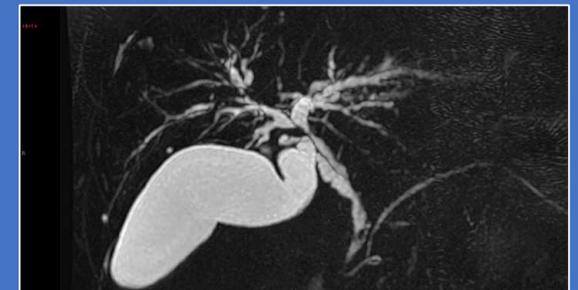
CBP image histologique



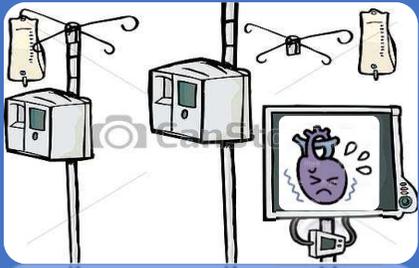
xanthelasma



Chol-IRM de CSP



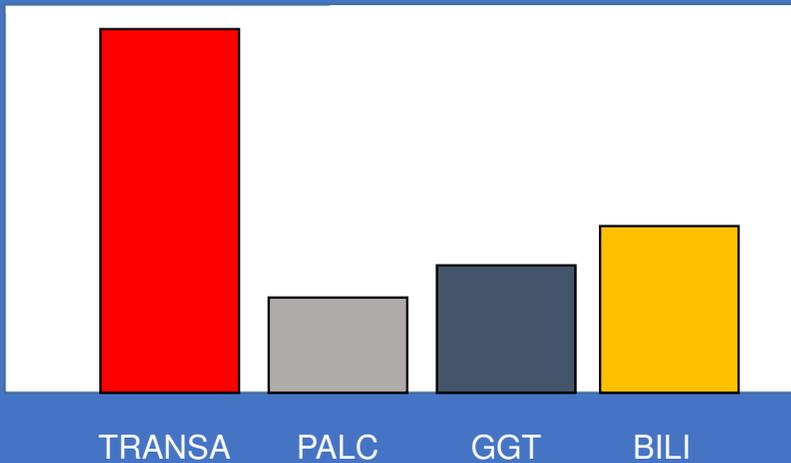
CBP: cholangite biliaire primitive; CSP: cholangite sclérosante primitive; AB: antibiotique; GvH: graft versus host disease



TESTS HEPATIQUES ET COEUR

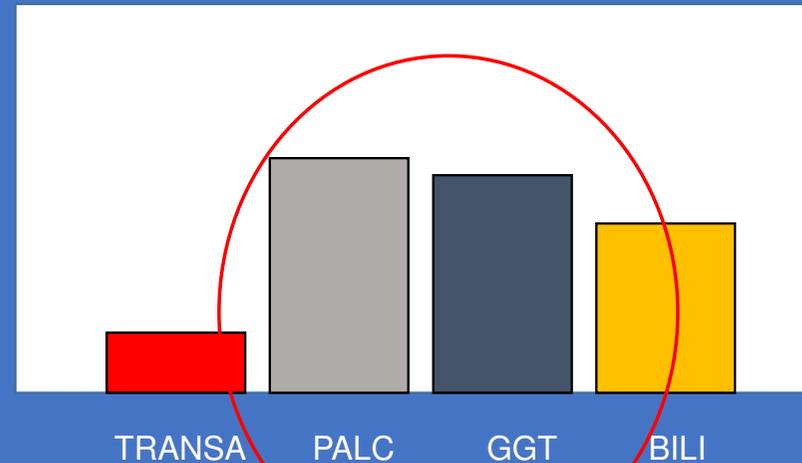
AIGUE

Hypotension, choc, arythmie
Décompensation aigüe d'une
insuffisance cardiaque/pulmonaire

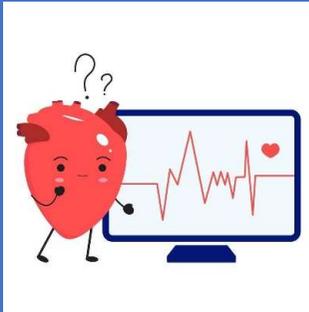


CHRONIQUE

Insuffisance cardiaque ou HTAP compensée
Asymptomatique ou inconfort hypochondre droit



TESTS HEPATIQUES (modérément) PERTURBES ET HYPOXEMIE INTERMITTENTE



investigations

- Enregistrement continu (24h)
 - ECG (Holter)
 - pression artérielle
- Oxymétrie nocturne
- Avis spécialisé...

BRIEF COMMUNICATION

n =1285 pts

Association Between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Blood Markers of Liver Injury



Wojciech Trzepizur,^{*,‡} Jérôme Boursier,^{§,||} Yasmina Mansour,^{*,¶} Marc Le Vaillant,[#]

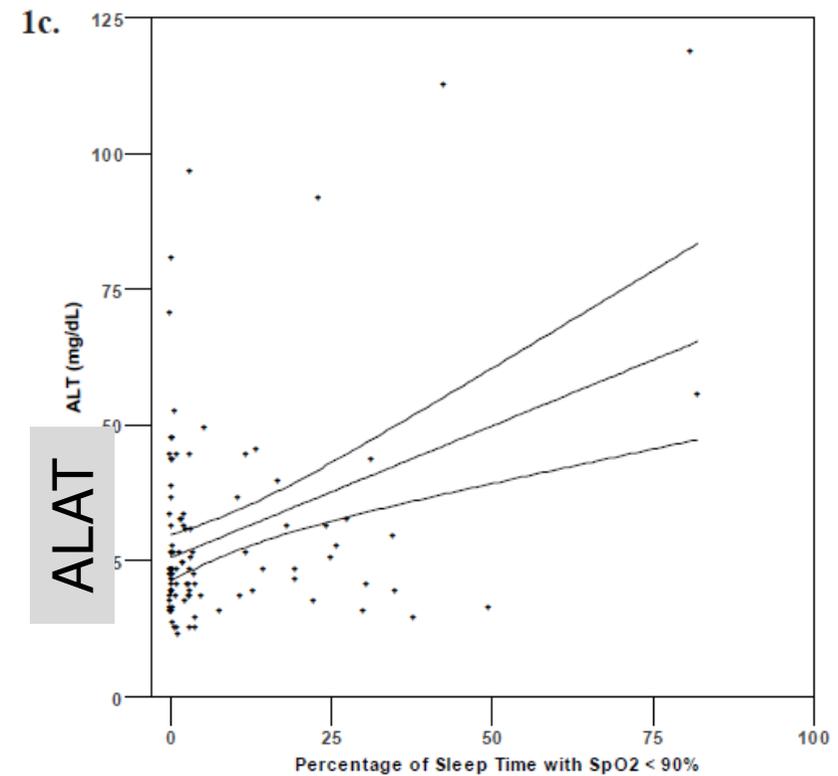
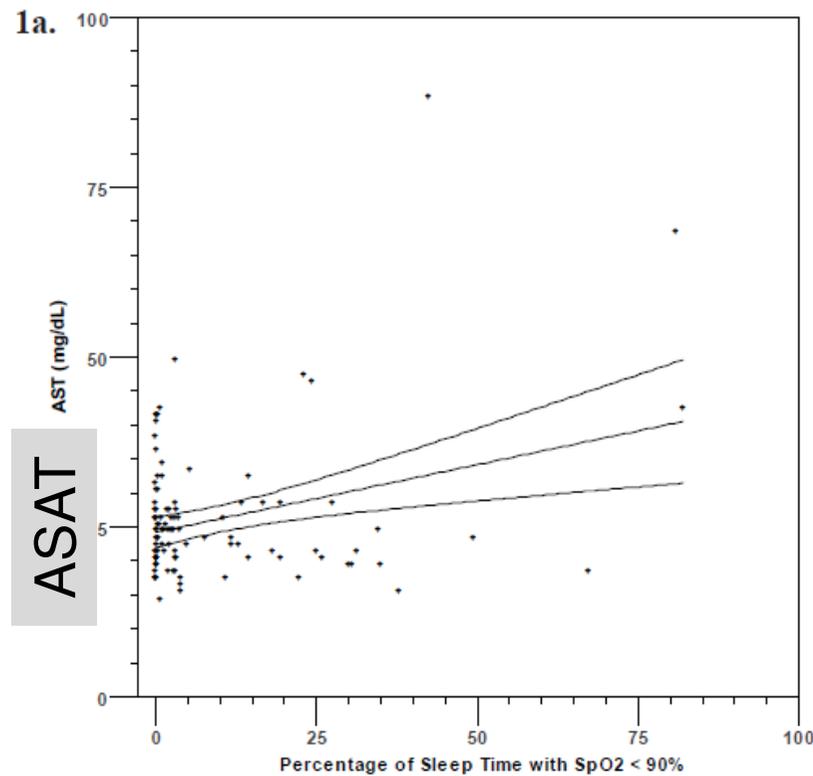


Test	Pas de SAS	SAS modéré	SAS sévère
ASAT	=	=	↑
ALAT	=	↑	↑ à ↑↑
GGT	=	↑	↑ à ↑↑
Stéatose	+	++	++ (+)

SAS sévère

~20% tests hépatiques perturbés
 lésions histologiques (*stéatose, stéatohépatite, fibrose*)
 risque de fibrose hépatique: x 5

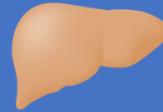
Transaminases, hypoxémie et syndrome des apnées du sommeil



Temps de sommeil avec saturation en O₂ < 90%



TESTS HEPATIQUES MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE



Valeurs de labo		STEATOSE	STEATOHEPATITE	CIRRHOSE
HEMATOLOGIE				
	leucocytes	=	↑	N ou ↓
	plaquettes	=	N ou ↓	↓
COAGULATION				
	TP/INR	N	↓ à ↓↓	N à ↓
TESTS HEPATIQUES				
	bilirubine	N	↑ à ↑↑↑	N ou ↑
	GGT	N à ↑ à ↑↑↑	↑↑ à ↑↑↑	N ou ↑
	ASAT, ALAT	N à < 5N	N à < 5N	N à < 5N
	Ph. Alcaline	N à ↑	↑ à ↑↑	N à ↑
	<i>ferritine</i>	N ou +	++, à ++++	N ou +

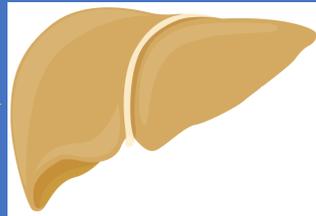


STEATOPATHIE METABOLIQUE

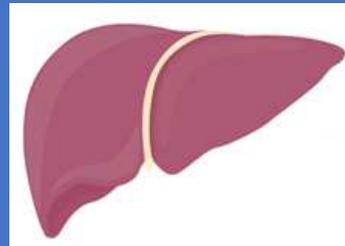
Identifier les patients à risque



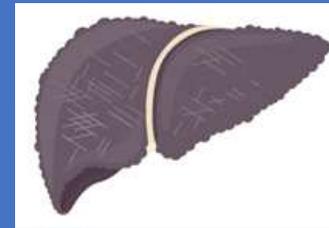
Foie normal



Stéatose simple



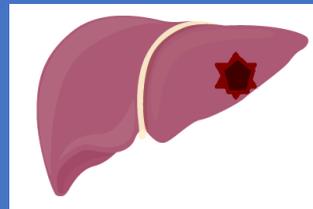
NASH / fibrose



Fibrose avancée / cirrhose

ALAT, GGT....

Glycémie, HOMA, bilan lipidique, US abdo..



Carcinome hépatocellulaire



Complications (encéphalopathie, ascite, HTP) et mortalité

Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique

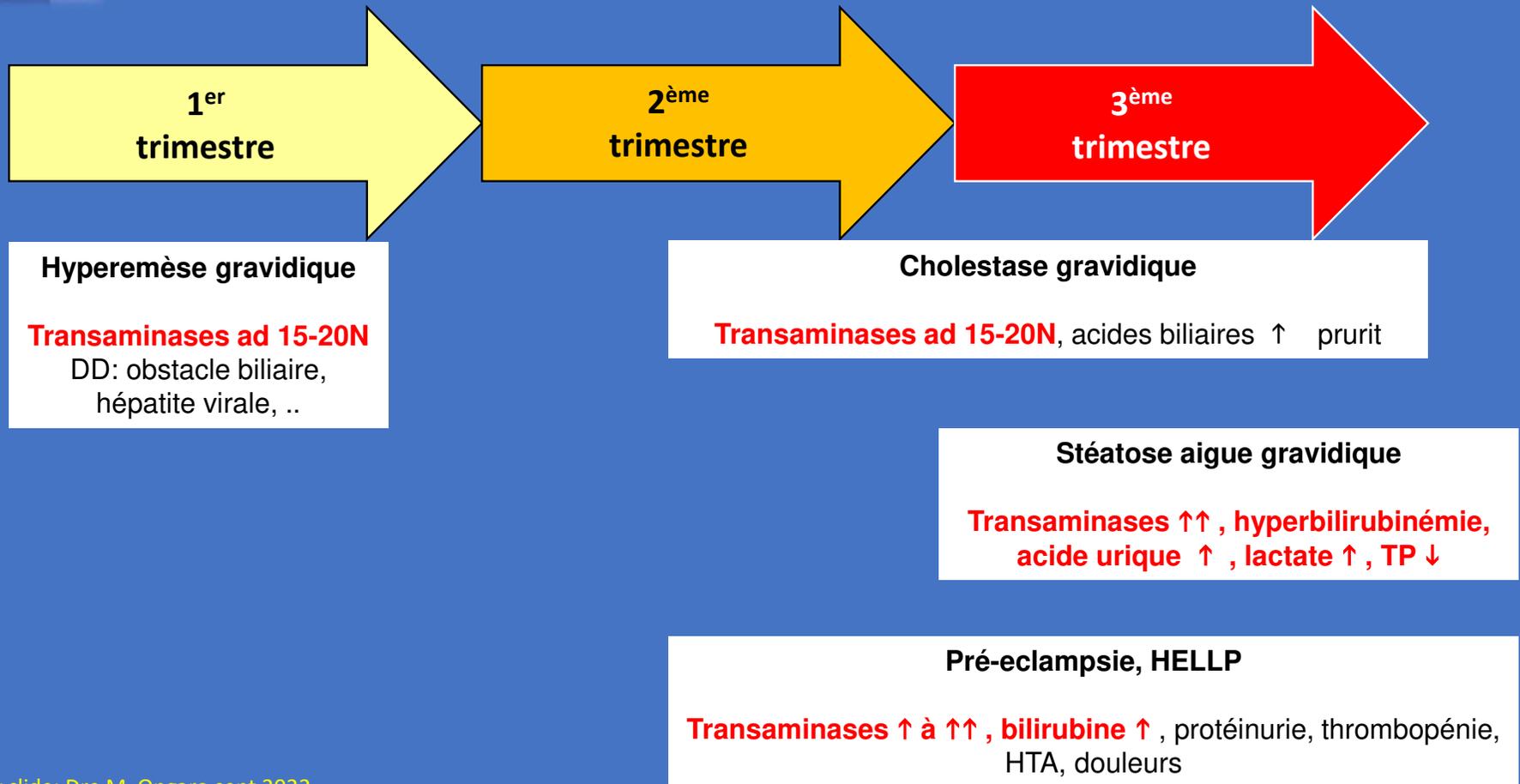
Marqueur sérique: FIB-4

- Age, ASAT, ALAT, plaquettes
- Ex: <https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>
- Surtout intéressant aux 2 extrêmes. 30-40% intermédiaire
- Associé aux outcomes clinique et peut être fait de façon répétée (suivi)
- Classifie en 3 groupes le risque de fibrose (gold-standard biopsie)





TESTS HEPATIQUES ET GROSSESSE



...EN RESUME...

Tests hépatiques perturbés

Démarche diagnostique

Anamnèse, examen clinique

BILIRUBINE TOTALE ↑

PA ↑↑ , GGT ↑↑
TRANSAMINASES = ou ↑

TRANSAMINASES
↑ à ↑↑

BILIRUBINE TOT + CONJ. ↑
PA, GGT ↑
TRANSAMINASES ↑
ALBUMINE ↓ TP ↓

Bilan d'hémolyse

- Examens radiologiques
 - US, cholangio-IRM
- Tests sanguins spécifiques
 - Ac anti-mitochondries M2; IgG4
- Investigations cardio-pulm
 - insuff. cardiaque droite , HTAP, ..

ELEVATION MODEREE

ELEVATION IMPORTANTE

INSUFFISANCE HEPATIQUE

Syndrome Gilbert

AVIS HEPATOLOGIQUE
→ BIOPSIE DE FOIE?

AVIS HEPATOLOGIQUE

Imagerie (US, CT)
Signes de maladie chronique du foie?
Perméabilité des vssx sanguins hépatique?

AVIS HEPATOLOGIQUE URGENT

Quizz clinique 1

- Femme de 44 ans
- ATCD: thyroïdite d'Hashimoto, diabète
- 0 tabac, OH 20 gr/j. Traitement par insuline et hormone thyroïdienne
- **J-20**: asthénie inhabituelle, inconfort épigastrique, céphalées (paracétamol 1 à 2gr/j x 3 j), 0 fièvre
- **Ce jour**:
 - TA 115/60, pls 75/min, régulier. Subictère.
 - Abdomen souple, 0 angiomes, 0 astérisis

labo

- ASAT **1050 U/L (26N)**
- ALAT **1650 U/L (41N)**
- TP **68%**
- FSC: leucos 9 G/L, plaquettes 200 G/L

- Ph Alc **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?

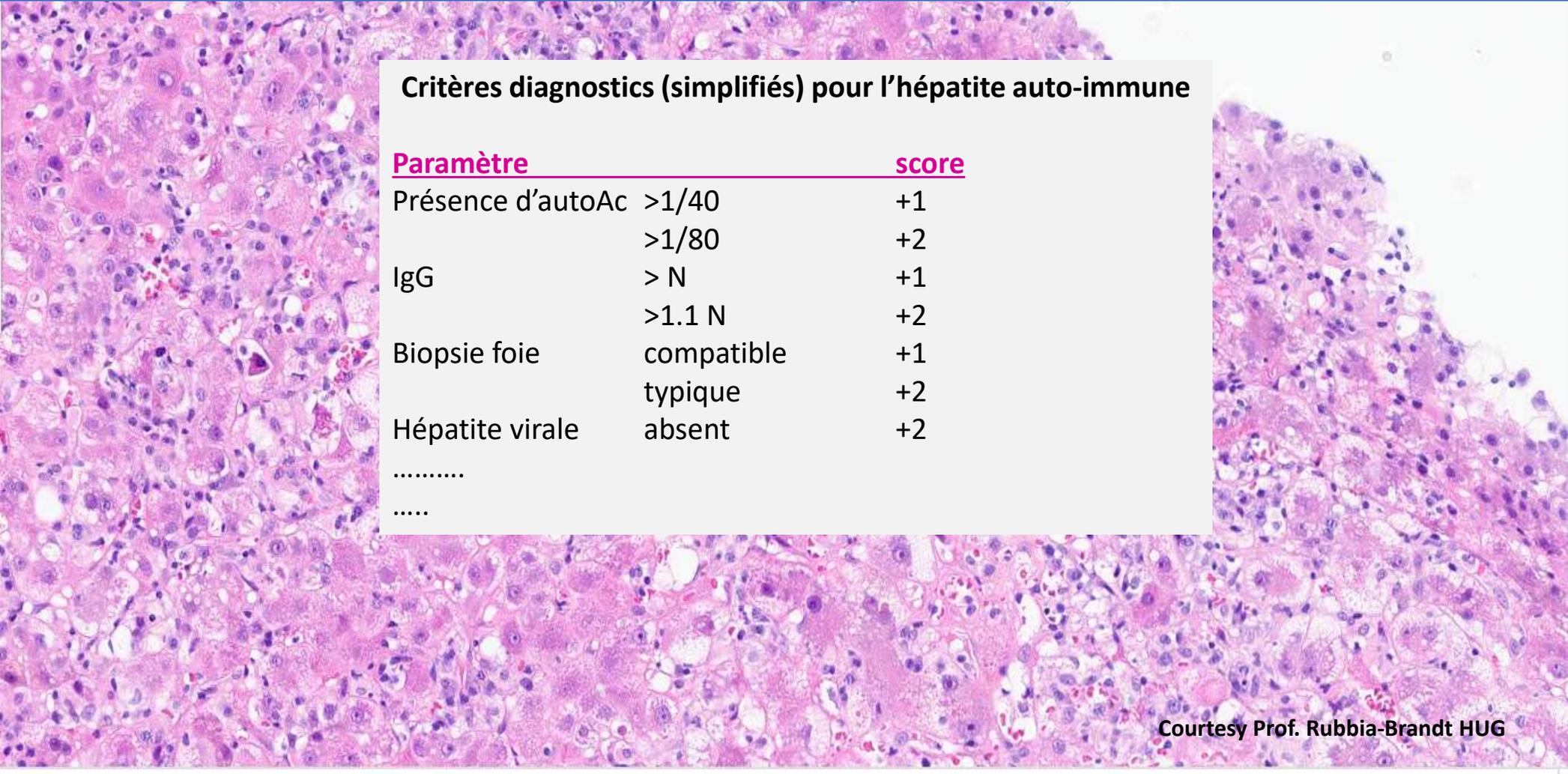
- Hépatite alcoolique
- Hépatite virale aigue
- Obstruction aigue de VBP
- Hépatite médicamenteuse

2. Quels tests demander en priorité?

- Sérologie HAV, HBV, HEV
- α -antitrypsine
- IgG totaux, Ac anti actine, LKM
- TSH

3. Les sérologies virales sont négatives, l'échographie est N (gros foie, pas de dysmorphie), 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



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

Quizz clinique 2

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

Labo (J-1 chez le médecin généraliste)

- ASAT **360 U/L (9N)**
- ALAT **178 U/L (4.4N)**
- TP 80%

- Ph Alc **180 U/L (1.5N)**
- GGT **190 U/L (4.7N)**
- Bilirubine **35 umol/L**

Labo (labo urgence de l'hôpital)

- ASAT **240 U/L (5N)**
- ALAT **142 U/L (3.7N)**

- Ph Alc **200 U/L (1.2N)**
- GGT **210 U/L (4.5N)**
- Bilirubine **23 umol/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

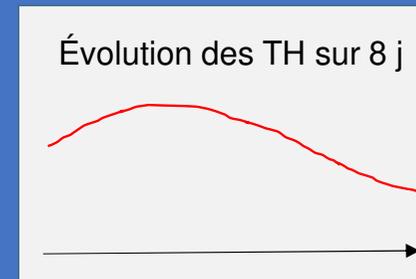
2. Echographie abdo: lithiase vésiculaire, VBP diamètre «limite sup». Quel est le diagnostic le plus probable?

- Cholecystite aigue
- **Obstacle biliaire aigue**
- Hépatite médicamenteuse
- Stéatopathie métabolique (NASH)

EE biliaire: lithiase choledocienne



Cinétique des tests hépatiques



VBP: voie biliaire principale

Obstacle biliaire sur migration lithiasique

Quizz clinique # 3

- Homme de 59 ans
- Fatigue, ictère, inconfort abdominal et OMI
- Diabète, consommateur excessif d'OH (*~60-70 gr/déclaré par jour*)
- Biologie
 - **FSC**
 - leucos 8.5 G/L, plaquettes (33 G/L)
 - **Coagulation**
 - TP 35% (INR 2.1), facteur V 41%
 - **biochimie**
 - ASAT 149 (**3N**); ALAT 85 (**1.7N**); GGT 950 (**23N**); PhA 145 IU/L (1.2 N); bilirubine **152** umol/l (conjug 97), albumine **21** gr/L; CRP: 18 mg/L; ferritine **1100** ug/L (N: 400)

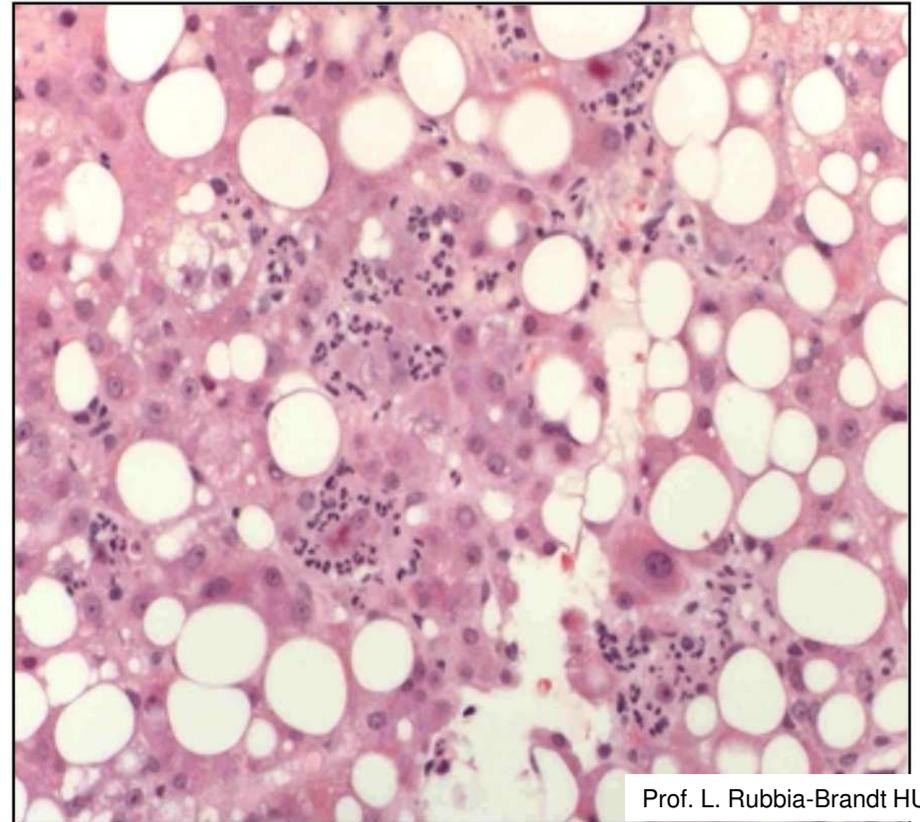
1. Quel diagnostic différentiel évoquer?

- Sepsis débutant sur un fond de cirrhose
- Une hépatite alcoolique grave
- Un obstacle biliaire
- Une hémochromatose aigue

2. Vous avez exclu une infection et un obstacle biliaire. Peut-il s'agir d'autre chose qu'une stéatohépatite OH?

- Oui, peut-être
- Oui, sûrement
- Non, sûrement pas

Steatosis and inflammation (PMNs)



Prof. L. Rubbia-Brandt HUG

Stéatohépatite alcoolique grave

Une stéatose microvésiculaire aiguë liée à l'alcool peut mimer une stéatohépatite grave!!!

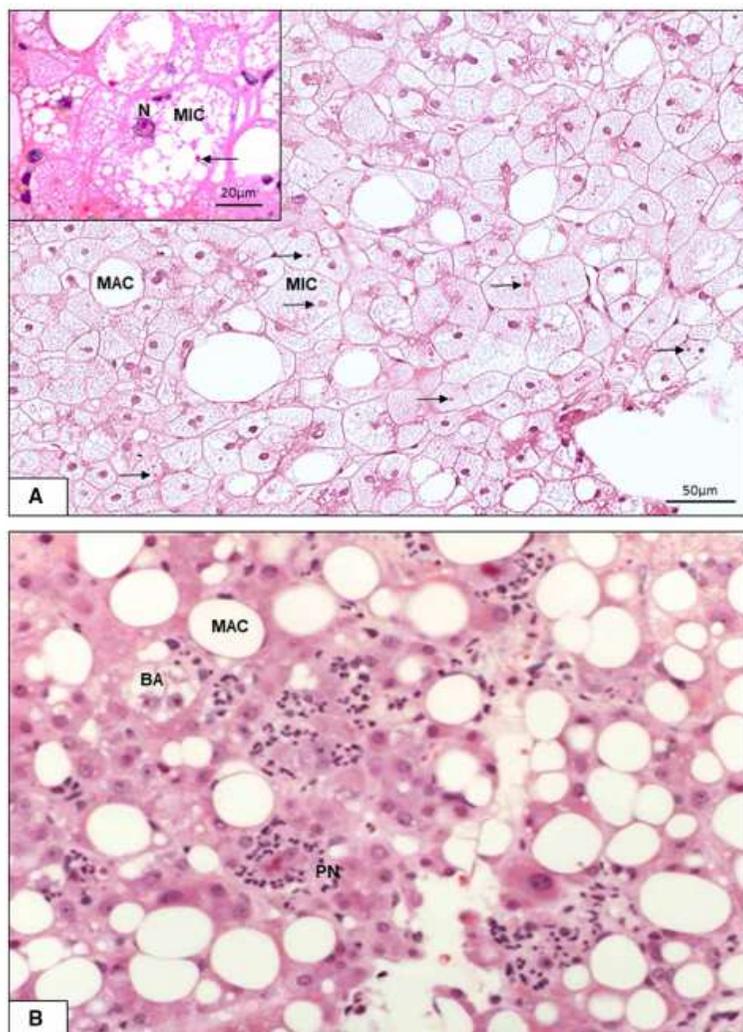


FIG. 1. Histologic aspect of typical lesions observed in MIC and ASH. (A) Severe MIC. (B) ASH. Arrows indicate megamitochondria. Inset shows a closer view of MIC and megamitochondria (hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 400$). Abbreviations: BA, ballooned hepatocyte; MAC, macrovesicular steatosis; N, nucleus; PN, polynuclear neutrophils.

TABLE 1. PATIENT CHARACTERISTICS

Parameter	MIC (n = 12)	ASH (n = 24)	PValue
Age (years)	49.1 \pm 3.2	49.3 \pm 1.7	0.85
Sex (male/female)	6/6	12/12	0.99
BMI (kg/m ²)	25.9 \pm 4.1	25.3 \pm 4.7	0.76
Reported alcohol intake (g/day)	190 \pm 10.1	145 \pm 11.6	<0.01
Time interval hospital admission to biopsy (days)	3.2 [1-7]	3.3 [1-6]	0.82
MELD score	16.9 \pm 2.7	21.3 \pm 1.3	<0.05
HVPG (mm Hg)	11 \pm 1.4	17.3 \pm 0.7	<0.001
WBC (G/L)	7.1 \pm 1.9	11.6 \pm 1.5	<0.05
AST (IU/L)	260 \pm 98	115 \pm 11	0.36
ALT (IU/L)	80 \pm 15	39 \pm 3.9	<0.02
GGT (IU/L)	1,331 \pm 375	561 \pm 131	<0.001
Alkaline phosphatase (IU/L)	261 \pm 74	139 \pm 16	<0.05
Serum bilirubin (μ mol/L)	152.3 \pm 3.8	201 \pm 30	0.54
Serum triglycerides (mmol/L)	6.5 \pm 1.8	1.48 \pm 0.2	<0.01
Serum total cholesterol (mmol/L)	8.6 \pm 1.8	3.3 \pm 0.39	<0.001

Spahr et al. Hepatology Communications 2021

TP/INR....

Transaminases....

Phosphatase alcaline....

**MERCI DE VOTRE
ATTENTION!**

GGT....

Bilirubine....

albumine....