# UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021 THESE 2021 TOU3/2017

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

# THESE

#### POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

#### **Claire MONPAGENS**

Née le 04 aout 1992 à Toulouse

Bilan étiologique de l'augmentation des ALAT chez le sujet âgé : Étude prospective aux CHU de Toulouse d'octobre 2020 à février 2021

Le 13 avril 2021 à Toulouse

#### Directeurs de thèse :

Mme le Docteur COOL Charlène, CHU de Toulouse Mr le Professeur ROLLAND Yves, CHU de Toulouse

#### JURY:

Président: Pr CESTAC Philippe PU-PH, CHU de Toulouse

1<sup>er</sup> assesseur: Pr IZOPET Jacques PU-PH, CHU de Toulouse

2<sup>ème</sup> assesseur: Pr ROLLAND Yves, PU-PH, CHU de Toulouse

3<sup>ème</sup> assesseur: Dr COOL Charlène, PH, CHU de Toulouse

4<sup>ème</sup> assesseur: Dr ABRAVANEL Florence MCU-PH, CHU de Toulouse

5<sup>ème</sup> assesseur: Dr BREUKER Cyril MCU-PH, CHU de Montpellier

# UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021 THESE 2021 TOU3/2017

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

# **THESE**

#### POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

#### Claire MONPAGENS

Née le 04 aout 1992 à Toulouse

Bilan étiologique de l'augmentation des ALAT chez le sujet âgé : Étude prospective aux CHU de Toulouse d'octobre 2020 à février 2021

Le 13 avril 2021 à Toulouse

#### Directeurs de thèse :

Mme le Docteur COOL Charlène, CHU de Toulouse Mr le Professeur ROLLAND Yves, CHU de Toulouse

#### JURY:

Président: Pr CESTAC Philippe PU-PH, CHU de Toulouse

1er assesseur: Pr IZOPET Jacques PU-PH, CHU de Toulouse

2ème assesseur: Pr ROLLAND Yves, PU-PH, CHU de Toulouse

3ème assesseur: Dr COOL Charlène, PH, CHU de Toulouse

4ème assesseur: Dr ABRAVANEL Florence MCU-PH, CHU de Toulouse

5ème assesseur: Dr BREUKER Cyril MCU-PH, CHU de Montpellier



#### PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1er octobre 2020

#### **Professeurs Emérites**

Mme BARRE A. Biologie Cellulaire BENOIST H. Immunologie BERNADOU J Chimie Thérapeutique CAMPISTRON G. Physiologie M GAIRIN J.E. Pharmacologie Mme NEPVEU F. Chimie analytique ROUGE P Biologie Cellulaire SALLES B. Toxicologie

#### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M. Immunologie M. CESTAC P. Pharmacie Clinique CHATELUT E. Pharmacologie Mme DE MAS MANSAT V. Hématologie M. FAVRE G. Biochimie Mme GANDIA P. Pharmacologie PARINI A. Physiologie PASQUIER C. (Doyen) Bactériologie - Virologie Mme ROQUES C. Bactériologie - Virologie Mme ROUSSIN A. Pharmacologie Pharmacie Clinique Mme SALLERIN B. M. VALENTIN A. Parasitologie

#### Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V. Chimie thérapeutique Mme BOUTET E. Toxicologie - Sémiologie Mme COUDERC B Biochimie CUSSAC D. (Vice-Doyen) Physiologie FABRE N. Pharmacognosie Mme GIROD-FULLANA S. Pharmacie Galénique GUIARD B. Pharmacologie LETISSE F. Chimie pharmaceutique Mme MULLER-STAUMONT C. Toxicologie - Sémiologie Mme REYBIER-VUATTOUX K. Chimie analytique M. SEGUIB. Biologie Cellulaire Mme SIXOU S. Biochimie M. SOUCHARD J-P. Chimie analytique Mme TABOULET F. Droit Pharmaceutique VERHAEGHE P. Chimie Thérapeutique

#### Maîtres de Conférences des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

Pharmacologie

M. DELCOURT N. Biochimie

Mme JUILLARD-CONDAT B. Droit Pharmaceutique

M. PUISSET F. Pharmacie Clinique

Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique

Mme ROUZAUD-LABORDE C. Pharmacie Clinique

Mme SERONIE-VIVIEN S (\*) Biochimie

Mme THOMAS F. (\*)

#### Universitaires

Mme ARELLANO C. (\*) Chimie Thérapeutique Mme AUTHIER H. Parasitologie M. BERGE M. (\*) Bactériologie - Virologie Mme BON C. (\*) Biophysique BOUAJILA J. (\*) Chimie analytique BROUILLET F. Pharmacie Galénique Mme CABOU C. Physiologie Mme CAZALBOU S. (\*) Pharmacie Galénique Mme CHAPUY-REGAUD S. Bactériologie - Virologie Mme COLACIOS C. Immunologie Mme COSTE A. (\*) Parasitologie Mme DERAEVE C. (\*) Chimie Thérapeutique Mme ECHINARD-DOUIN V. Physiologie Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique Mme EL HAGE S. Chimie Pharmaceutique Mme FALLONE F Toxicologie Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie Mme GADEA A. Pharmacognosie Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique Mme JOUANJUS E. Pharmacologie Mme LAJOIE-MAZENC I. Biochimie Mme LEFEVRE L. Physiologie Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie M. LE NAOUR A. Toxicologie LEMARIE A. Biochimie M. MARTIG. Pharmacognosie Mme MONFERRAN S. Biochimie M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie M STIGLIANI J-I Chimie Pharmaceutique M. SUDOR J. (\*) Chimie Analytique Mme TERRISSE A-D. Hématologie Mme TOURRETTE-DIALLO A. (\*) Pharmacie Galénique

#### Enseignants non titulaires

Mme VANSTEELANDT M.

Mme WHITE-KONING M. (\*)

#### **Assistants Hospitalo-Universitaires**

 Mme LARGEAUD L.
 Immunologie

 M. LE LOUEDEC F.
 Pharmacologie

 M. MOUMENI A.
 Biochimie

 M. PAGES A.
 Pharmacie Clinique

 Mme SALABERT A.S
 Biophysique

 Mme TRIBAUDEAU L.
 Droit Pharmaceutique

#### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Pharmacognosie

Mathématiques

M. François-Xavier TOUBLET Chimie Thérapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er octobre 2020)

<sup>(\*)</sup> Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

# <u>REMERCIEMENTS</u>

Au président de mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe CESTAC,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie très sincèrement. Merci également de m'avoir proposé ce sujet, de votre accessibilité et vos précieux conseils.

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques IZOPET,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon Jury de thèse et de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Mme le Docteur Florence ABRAVANEL,

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et merci pour votre suivi tout au long de cette étude. Je vous en suis grandement reconnaissante.

Mr le Docteur Cyril BREUKER,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Mr le Professeur Yves ROLLAND,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de co-diriger ce travail de thèse, merci pour votre encadrement et pour le partage de votre expertise clinique en gériatrie.

Mme le Docteur Charlène COOL,

Merci beaucoup d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, merci pour tes conseils, relectures, et pour tes mots rassurants en fin de parcours pour me redonner confiance.

Je tiens également à remercier,

#### Ma famille,

- Mes parents, que j'aime infiniment. Maman, pour ton soutien inconditionnel, tes attentions, ton sourire, ta bienveillance, et toutes ces qualités qui font de toi la meilleure maman du monde. Merci d'avoir toujours cru en moi. Papa, tu as toujours été là, pour me donner les valeurs du travail et de la persévérance, pour que je me sente en sécurité et que je ne manque de rien. Je te souhaite le meilleur pour vos projets futurs avec Martine!

Avec vous j'ai démarré dans la vie du bon pied, merci mille fois!

- Papi et mamie, qui ont largement joué leurs rôles dans la réussite de mes études. Merci de m'avoir toujours préparé un petit cocon pour toutes mes révisions du bac jusqu'au concours de l'internat. Les petits plats de mamie pour m'aider à tenir le coup, et les encouragements de papi « on est fiers de toi ma petite fille ». Vous n'imaginez pas comme tout ça m'a porté. Merci pour tout. Vous êtes incroyables. Je vous aime de tout mon cœur.
- **Ma sœur**, même si t'étais pas ravie quand je suis arrivée dans ta vie du haut de tes 3 ans, j'espère que j'ai eu l'occasion de te faire changer d'avis! En tout cas moi je suis heureuse d'avoir une grande sœur comme toi, toujours là pour ta famille, merci! Je t'aime de toutes les couleurs.
- François et mes gros bébés, Emeline et Romane. Les premiers souvenirs ensemble à Garrigues, je me rappelle que du meilleur! Ro qui mettait 2h à manger, Meule qui nous faisait des surprises au réveil le matin (si tu vois de quoi je veux parler ahah). Merci Dodu pour ton écoute, ton soutien, et tout ce que tu fais pour Maman et pour nous. Je vous aime fort.
- Oncle Pics, Tatie Corinne et mes cousines. Merci pour tous ces repas animés du dimanche, pour les vacances chez papi et mamie, en Bratagne, en Tunisie, les

weekends à la montagne, les batailles pour gagner l'étiquette du camembert quitte à mettre de l'eau partout (Capu). C'est quand on est tous ensemble que je comprends le mot « famille ». Eh les petites, revenez vite quand même !

- Tonton Philippe, merci de m'avoir transmis la passion des chevaux depuis toute petite. Je me rappelle comme si c'était hier des grandes randonnées dans les Pyrénées. Maintenant j'ai dû prendre une maison avec un grand jardin pour les y mettre!
- Marie-Claude, Pierre et Mamy Françoise. J'ai une deuxième famille maintenant, merci de m'avoir accueillie pour que je me sente comme chez moi à Lacaune. C'est devenu mon petit coin préféré pour me ressourcer, manger de la soupe au fromage et faire des tours de Land. Merci d'être là, pour votre aide et votre soutien dans la réalisation de nos projets. On vous adore, vous êtes supers! Sans oublier Guigui, Noémie, Augustin, Cathy et Jeff. Merci de nous fournir en cochonaille de qualité, c'est important pour le moral! Vous êtes supers et grâce à vous je suis un peu Tatie maintenant.
- Monique, ma Marraine, merci pour toutes tes attentions, tes mots d'encouragements à chaque étape importante. J'espère qu'on arrivera à se voir plus souvent. Je t'embrasse.

# Mes amis, j'espère n'oublier personne. Commençons par le commencement :

- Mes copains vauréens : Marina, même à distance pendant des années, notre amitié est toujours aussi importante pour moi. Mais je préfère quand même quand t'es pas loin ahah. Mélis, la petite merveille qui grandit dans ton bidou est la preuve de ta force et ta persévérance. J'ai hâte de faire sa connaissance et si elle est comme toi, elle sera une super cheffe d'équipe!! Elsa, depuis cette année de PACES si intense il s'en est passé des choses, je suis très fière de ton parcours incroyable, tu seras un médecin génial, ça c'est certain. Manon, merci pour tes

précieux conseils pour la réalisation d'un projet de grande ampleur : l'achat de la maison ! Et merci pour ta bonne humeur, c'est un plaisir de te voir si accomplie. Fonfy, je me souviens quand on était en vacances plus jeunes, chaque fois que j'avais un petit bobo c'était toi qui me soignais. Tu prends toujours soins des autres et peu importe comment, je suis sûre que c'est ça ta voie. En attendant bon courage pour le vélo! Tristan, j'ai hâte de te voir danser à nouveau dans un bar! Bravo pour tous les projets que tu entreprends, tu es au top! Jojo, je t'entends déjà me casser les oreilles « elle en a fait du chemin depuis la 1ere S la Rlopi » eh oui, et t'as bien raison! Merci d'être là depuis toutes ces années (et j'ai du mérite aussi parce que t'es sacrément pénible des fois). Et merci pour les 2-3 tuyaux à LGM..

- Mes fratés: Lélé, pour les 400 coups qu'on a fait ensemble à la fac, t'es râleuse comme tout et tu viens plus assez nous voir mais t'es ma pref quand même! Loulou, Momo, Mathou, Marie, Zam et Dédé. Ma team, on va encore vivre de sacrées aventures ensemble cette année! Pas un mais deux mariages! Surtout ne vous inquiétez pas pour la musique: j'ai appris à mixer avec Marie l'été dernier à Luc-Sur-Orbieu. Vivement qu'on se retrouve toutes ensemble!
- Mes copains de fac: Rémi, on se connait depuis les tous premiers jours sur les bancs de la fac et depuis je suis toujours aussi heureuse de te compter parmi mes amis (sauf quand tu ne respectes pas mon canapé), et Marianne aussi maintenant! Clément, merci pour les vacances à Moliets, tu sais qu'elles ont été décisives celles-là!! Et plein de belles choses avec Lisa! Benou, me tarde ce mariage!! L'Agneau, t'as trouvé une petite pépite grâce à moi (j'exagère un peu mais j'aime bien me dire que j'ai joué un rôle là-dedans ahah). Titi, on a commencé notre amitié sur le palier de la résidence rue des Gallois et j'ai appris à t'apprécier même si au premier abord tu n'es pas sortable (au deuxième non plus), merci pour tous ces fous rires (cf Gala et tartelettes) et la relecture de ce travail bien sûr. Badiano, je me rappelle très bien cette chorégraphie inventée que tu fais si bien, je commande une démo pour quand tu rentres! A JC et Naloux, on a bien rigolé en TP et aux moultes soirées ensemble.

- Les copains tarnais : Marin, Lolotte, le Z et Théo (oui, vous êtes dans les copains tarnais, c'est pour dire comme j'ai de l'estime pour vous !), vous faites partie des avantages d'être avec PA, j'ai gagné des supers copains ! Pupu, je te roulerai éternellement dessous à la grande mêlée. Tsanot, j'espère avoir droit à la limace bientôt !
- Les copains internes et pharmaciens de Toulouse : Chonchon, j'ai décroché le gros lot dès le premier semestre en rencontrant ta sale tête ! J'ai un énorme respect pour ce que tu as entrepris : un Bac+ mille. Laure, t'as accompagné mes débuts aux rétros, perchée sur tes minis talons (tic tic tic tic, la base !) et jusqu'à nos séances de yoga qui nous ont certainement sauvé la vie. Rémymy merci pour tes chorégraphies qui embellissent nos journées. Floflo et Sophie, promis j'essaie de trouver un copain à votre toutou! Souf merci de m'avoir appris des nouveaux mots que j'adore utiliser, j'archive dans la poubelle. Sam, pour ton rire qui porte jusqu'à la com-com et plus encore. Cédric « t'es un petit croco » et je suis sure que tu vas exceller dans tes projets! MLZ, un jour je viendrai au Liban et j'espère que tu m'accueilleras en Ferrari et lunettes Chanel. Juju V, Adeline, Dr Pagès, Cécile B, pour ce semestre en gériatrie qui m'a finalement conduit à la rédaction de cette thèse! Merci pour vos blagues et votre bonne humeur! Merci Claire et Jade pour votre aide précieuse et indispensable pour la réalisation de ce travail.
- Bordeaux sans trop savoir où j'allais mettre les pieds et grâce à vous c'était l'année la plus drôle de mon internat! Merci Popi, le rayon de soleil et l'agenda le plus efficace du monde, t'es une perle bordel! Ma Pupu, surfeuse accomplie, pour être aussi folle qu'attentionnée et pour prendre soin de mes shorts. Mora, pour dégoter les meilleurs restos et m'avoir fait découvrir les ronds-points de Capbreton. Kikinou pour m'avoir poussée à faire ce qu'il fallait dans le cimetière des demandes, depuis je ne me laisse plus jamais déborder. Et merci de rester de supers copains même si je suis loin. Et quand je parle de Bordeaux je pense évidemment à Rubishou, meilleur chineur et vadrouilleur! Davidou Emma et

Arthur, j'espère que vous en profitez bien tous les 3. Les colocs du manoir : Annu, Nini, Jeanne, Quentin, Ingrid, Doudou, Benj.

- Les colocs et copains de la Réunion : Dédé, Bibi, Cam, Nico, Camillou, Choukes, Gramoune, Raph, Max, Annabelle et Anne-So et Camille. J'ai passé 6 mois de rêve avec vous que je ne suis pas prête d'oublier.
- Les colocs et copains de Mayotte : Non pas toi le Z, t'es dans les copains tarnais on a dit! Mais merci pour ton accueil à Mayotte et mon intégration à MPG et au Barakili. Bouchon, Laurannie, Doudou : on a vécu le premier confinement ensemble, et vous avez réussi à rendre ce moment supportable et à bien élargir ma culture cinématographique! Ramun, Sophie, Juliette, Claire, Charline.

#### A Toi,

Merci au destin de t'avoir mis sur ma route en TP de galénique il y a presque 8 ans. Même si t'étais pas le meilleur en conception de crème, maintenant t'es le meilleur pharmacien d'officine du grand sud-ouest (à minima, et objectivement !).

Merci pour ta patience, pour ton amour, **pour ton ouverture d'esprit,** pour me laisser le grand dressing et pour ton soutien sans faille **dans tout ce que j'entreprends (sauf** la transformation de la maison en haras nationaux, mais ça viendra). **J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés et j'ai hâte de voir la suite de nos projets !! Je t'aime jusqu'aux étoiles**.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES	TABLEAUX	. 14
LISTE DES	FIGURES	. 15
LISTE DES	ANNEXES	. 16
LISTE DES	ABREVIATIONS	. 17
Introductio	n	. 19
1 Généra	lités et données bibliographiques	. 21
1.1 Le	foie	. 21
1.2 Les	s transaminases : rappels physiologiques et biochimiques	. 22
1.2.1	Définitions et caractéristiques	. 22
1.2.2	Facteurs modifiants l'activité des transaminases	. 22
1.2.3	Normes et valeurs diagnostiques	. 23
1.2.4	Données épidémiologiques	. 25
1.2.4.	1Prévalence d'hypertransaminasémie	. 25
1.2.4.	2Recommandations et difficultés diagnostiques	. 25
1.2.5	Principales étiologies de l'augmentation des ALAT	. 26
1.2.5.	1 Etiologies des perturbations légères à modérées des ALAT	. 26
	2Etiologies des perturbations sévères des ALAT	
1.3 Hé	patites	
1.3.1	Définition et rappels physiologiques	. 28
1.3.2	Les principales étiologies et prévalences	
	1Les hépatites virales	
	2Hépatites médicamenteuses	
	3Hépatites alcooliques	
	4Hépatites auto-immunes	
	èse de recherche et objectifs de l'étude	
_	pothèse de recherche	
	jectif principal	
	jectif secondaire	
	el et méthode	
	néma et terrain d'étude	
3 1 1	Schéma d'étude	35

	3.1.2	Terrai <b>n d'étude</b>	35
	3.2 <b>Pop</b>	pulation d'étude	36
	3.2.1	Critères d'inclusion	36
	3.2.2	Critères de non inclusion	36
	3.3 Rec	cueil et circuit des données	37
	3.3.1	Screening des patients	37
	3.3.2	Questionnaire médical	37
	3.3.3	Bilan biologique d'exploration	39
	3.3.4	Recueil et analyse du traitement médicamenteux chronique	40
	3.3.5	Etiologie(s) retenue(s) de l'augmentation des ALAT	42
	3.4 Crit	ères de jugement	42
	3.4.1	Critère de jugement principal	42
	3.4.2	Critères de jugement secondaires	42
	3.5 <b>Mé</b> t	thode d'analyse statistique	43
4	Résulta	ts	44
	4.1 Des	scription de la population étudiée	44
	4.1.1	Patients inclus.	44
	4.1.2 inclus	Description des principales caractéristiques individuelles des patiel 45	nts
	4.1.3 patients	Description des caractéristiques des prescriptions médicamenteuses of inclus	
	4.1.4	Description des principales caractéristiques cliniques des patients inc 51	lus
	4.1.5	Description des étiologies suspectées de l'augmentation des ALAT	54
	4.1.6	Description des caractéristiques biologiques des patients inclus	56
	4.2 Crit	ères de jugement	58
	4.2.1 <b>I'augme</b>	Critère de jugement principal : prévalence des étiologies retenues entation des ALAT	
	4.2.2	Critères de jugement secondaires	61
5	Discuss	ion	65
6	Conclus	sion et perspectives	71
Ré	éférences	bibliographiques	73
A۱	NEXES		81
SE	RMENT D	DE GALIEN	88

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques individuelles des patients inclus (n=53) 46
Tableau 2 : Caractéristiques des médicaments présents dans les prescriptions des
patients inclus (n=53)
Tableau 3 : Principales caractéristiques cliniques des patients inclus (n=53) 52
Tableau 4 : Etiologies suspectées de l'augmentation des ALAT des patients inclus
(n=53)
Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des patients inclus issus du bilan
standardisé « hépatite en gériatrie » (n=45)
Tableau 6 : Etiologies retenues de l'augmentation des ALAT des patients inclus
(n=53)
Tableau 7 : Caractéristiques des médicaments prescrits pour les patients ayant une
hépatite médicamenteuse diagnostiquée (n=13)

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des traitements médicamenteux des patients inclus en fonction
de leur score de vraisemblance hépatotoxique de la base LiverTox48
Figure 2 : Répartition du nombre de patients ayant une ordonnance contenant un
médicament associé à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie A49
Figure 3 : Répartition du nombre de patients ayant une ordonnance contenant un
médicament associé à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie B 49
Figure 4 : Répartition du nombre de patients ayant une ordonnance contenant un
médicament associé à un score LiverTox de catégorie C
Figure 5 : Représentation de la répartition des 53 patients inclus en fonction de leur
IMC 53
Figure 6 : Répartition des patients inclus en fonction du nombre d'étiologie suspectées
de l'augmentation des ALAT55
Figure 7 : Représentation de la répartition des patients en fonction du nombre de
diagnostics étiologiques retenus
Figure 8 : Répartition des étiologies suspectées et retenues
Figure 9 : Répartition du nombre de médicaments associés à un score hépatotoxique
de catégorie A, B ou C pour chaque patient pour lesquels une hépatite
médicamenteuse a été retenue

# LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Notice d'information patient	. 81
Annexe 2 : Questionnaire médicale à compléter à l'inclusion	. 84
Annexe 3 : Répartition du nombre de prescription contenant un médicament association	cié
à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie D	. 86
Annexe 4 : Répartition du nombre de prescription contenant un médicament associ	cié
à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie D	. 87

# LISTE DES ABREVIATIONS

Ac Anticorps

AFEF Association Française pour l'Étude du Foie

ALAT Alanine aminotransférase

(AML) Anti muscle lisse

LKM Liver kidney microsome

ARN Acide ribonucléique

ASAT Aspartate aminotransférase

AVC Accident vasculaire cérébrale

CHU Centre hospitalier Universitaire

DCI Dénomination commune internationale

FA Fibrillation auriculaire

GGT Gamma-glutamyltranspeptidase

HAI Hépatite auto-immune

HAS Haute Autorité de Santé

HDL Lipoprotéine de haute densité

HTA Hypertension artérielle

IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig Immunoglobuline

IMC Indice de Masse Corporel

IRC Insuffisance rénale chronique

IPP Inhibiteur de la pompe à protons

LDL Lipoprotéine de basse densité

NASH Stéatohépatite non alcoolique

NIDDK National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

OMS Organisation mondiale de la Santé

PAL Phosphatase alcaline

PAD Pression artérielle diastolique

PAS Pression artérielle systolique

PCR Polymerase Chain reaction

RT-PCR Reverse Transcriptase - Polymerase Chain reaction

Sars-Cov-2 Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SCA Syndrome coronarien aigue

SNFGE Société Nationale Française

TSH Thyréostimuline

VHA Virus de l'hépatite A

VHB Virus de l'hépatite B

VHC Virus de l'hépatite C

VHD Virus de l'hépatite D

VHE Virus de l'hépatite E

VPP Valeur prédictive positive

VPN Valeur prédictive négative

# **Introduction**

Le dosage des transaminases sériques est une analyse que les médecins sont amenés à prescrire dans le cadre de bilan de santé chez des patients avec ou sans pathologie hépatique connue ou suspectée (1). Suite à ces dosages, souvent réalisés à titre systématique, la découverte d'une perturbation de l'activité de ces enzymes est fréquente et pose la question du diagnostic et des éventuels examens complémentaires (2). Bien que les transaminases constituent un marqueur de choix de la souffrance hépatique (3), leurs manques de spécificité rend l'approche diagnostic complexe (4). En effet, les étiologies sont multiples et peuvent signer une atteinte hépatique ou extra-hépatique plus ou moins sévère. Le manque de recommandations officielles sur la prise en charge des hypertransaminasémies ne simplifie pas l'approche diagnostique notamment lorsque que les augmentations sont faibles à modérées. Même si différents algorithmes décisionnels ont été publiés, aucun consensus n'est établi et le choix d'investigation revient à l'appréciation du clinicien (1,5-7). Les causes de la perturbation de l'activité des enzymes hépatiques peuvent également être multifactorielles et l'identification de toutes les étiologies possibles est un autre challenge pour les cliniciens. En effet, le sous-diagnostic peut entrainer un défaut ou un retard de prise en charge adaptée qui peut, de facto, conduire à une aggravation des lésions hépatiques notamment dans le cas des hépatopathies chroniques (6).

Chez le sujet âgé, les pathologies chroniques et la polymédication associée sont courantes (8). Un grand nombre de médicaments étant connus pour avoir un potentiel hépatotoxique (9), une recherche systématique en cas de suspicion d'hépatite est nécessaire pour permettre l'identification et l'éviction de ces médicaments (10,11). D'autres étiologies peuvent également être la cause de cette perturbation du bilan hépatique et leur recherche doit faire l'objet d'examen(s) complémentaire(s). L'enjeu est de pouvoir prendre en charge tous les facteurs contribuant à l'agression du foie pour prévenir la dégradation de la fonction hépatique et les complications associées (12). En effet, l'impact d'une pathologie non diagnostiquée et évolutive dans cette population peut affecter l'équilibre

souvent précaire entre un vieillissement robuste, la fragilité ou la dépendance (13,14).

# 1 Généralités et données bibliographiques

#### 1.1 Le foie

Le foie est un organe impliqué dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Il est responsable de la synthèse de la bile, des lipoprotéines, des protéines plasmatiques comme l'albumine et la plupart des facteurs de la coagulation. Il participe au maintien de la glycémie en adaptant le stockage ou la synthèse du glucose (15). La fonction de biosynthèse hépatique est majoritairement réalisée à partir de produits issus de l'alimentation, absorbés au niveau intestinal et amenés directement au foie via la veine porte. Un des rôles du foie est également de métaboliser les médicaments ou les toxiques dont l'alcool pour être ensuite éliminés dans les selles ou les urines. En cas d'agression chronique du foie, des modifications de sa structure apparaissent à cause de l'accumulation progressive, plus ou moins rapide, d'un tissu cicatriciel. On parle alors de fibrose hépatique. Parallèlement à l'accumulation de cette fibrose la régénération des hépatocytes se fait sous la forme de nodules et c'est l'association d'une fibrose sévère et de ces nodules qui définit la cirrhose. L'évolution de la fibrose évolue à bas bruit et c'est généralement au stade de cirrhose que les symptômes et les complications graves peuvent survenir (16).

On distingue la perte d'intégrité membranaire des hépatocytes, souvent appelée cytolyse, qui reflète un état inflammatoire hépatiques anomalies des voies biliaires aussi appelées cholestases. Il existe également des atteintes mixtes, associant cytolyse et cholestase. L'insuffisance hépatique se manifeste tardivement à des stades de fibrose avancés et se caractérise par une altération des fonctions du foie (1).

Avec le vieillissement, des changements physiologiques sont observés entrainant une diminution du volume du foie (17) du flux sanguin (18), des capacités de régénération des hépatocytes et de métabolisation notamment des médicaments (19,20). Ces changements rendent le foie plus vulnérable face aux agressions et la prévalence d'hépatopathies aigues et chroniques tendent à augmenter (12).

#### 1.2 Les transaminases : rappels physiologiques et biochimiques

#### 1.2.1 <u>Définitions et caractéristiques</u>

Les transaminases sont deux enzymes qui permettent le transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé (alanine, aspartate) à un acide alpha-cétonique (acide pyruvique et oxaloacétique).

- L'aspartate aminotransférase (ASAT) : enzyme mitochondriale et cytosolique ubiquitaire, elle est retrouvée dans le foie mais aussi dans les cellules myocardiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les muscles squelettiques, ect.
- L'alanine aminotransférase (ALAT) : enzyme cytosolique, présente en majorité dans les hépatocytes et plus accessoirement au niveau rénal et musculaire.

La demi-vie de ces enzymes dans le sérum est faible, plus courte pour les ASAT (environ 17 heures) que les ALAT (environ 45 heures) (21).

L'augmentation des transaminases dans le sang témoigne soit de la destruction des cellules qui les contiennent soit d'une altération de la perméabilité membranaire. La nécrose n'est donc pas obligatoire et elle n'est pas non plus corrélée à l'augmentation des aminotransférases et à l'étendue des lésions (3).

Pour interpréter ces résultats biochimiques, il est nécessaire de connaître les facteurs physiologiques susceptibles de modifier leurs activités, comprendre comment sont établies les valeurs normales de référence et connaître les caractéristiques de performance des dosages.

#### 1.2.2 Facteurs modifiants l'activité des transaminases

Le sexe et l'âge sont des facteurs de variation physiologiques de l'activité des transaminases (22). Chez l'homme, les transaminases sont plus élevées que chez les femmes. Chez l'adolescent, l'activité des ASAT est supérieure à celle des ALAT puis ce

rapport s'inverse vers 20 ans chez la femme et vers 15 ans chez l'homme. Ensuite, jusqu'à l'âge de 60 ans le rapport reste identique (ALAT/ASAT>1) puis tend à s'équilibrer chez les sujet âgés (ALAT/ASAT=1). On observe donc une diminution de l'activité des ALAT chez le sujet âgé par rapport à l'adulte jeune (23).

Certaines données dans la littérature suggèrent d'adapter les valeurs normales chez le sujet de plus de 60 ans mais en pratique les laboratoires ne modifient pas ces normes par rapport à l'adulte (12,21).

La variabilité intra individuelle peut être importante au cours d'une même journée et d'un jour à l'autre (de 16% jusqu'à 45% en cas d'hépatopathie chronique). L'augmentation de l'IMC peut faire augmenter les transaminases jusqu'à 50% et l'exercice physique intense peut également être responsable d'une augmentation considérable des ASAT (21,22).

L'hémolyse et les pathologies musculaires peuvent faire augmenter l'activité des ASAT et les ALAT avec un rapport ASAT/ALAT>1.

Aussi, une mauvaise conservation des prélèvements sanguins ou un retard d'analyse peut également être responsable d'une augmentation des transaminases (24).

#### 1.2.3 Normes et valeurs diagnostiques

Une élévation anormale des transaminases est définie comme une valeur supérieure à la valeur normale haute de référence. L'intervalle des valeurs physiologiques est fourni par les laboratoires et peut différer en fonction de la méthode de dosage et de la population concernée. La grande variabilité de technique et des normes définies par les laboratoire incite à exprimer les résultats des transaminases en multiples des valeurs normales plutôt qu'en valeur absolue (21). En plus de minimiser les variations entre les laboratoires, cette méthode permet de caractériser les augmentations faibles, modérées ou sévères.

Selon les données de la littérature, on peut définir les perturbations des transaminases de la manière suivante :

- Les augmentations légères : inférieures à 5 fois la normale (1,6,7).
- Les augmentations modérées : entre 5 à 10 ou 15 fois supérieures à la limite supérieure de la normale (1,4,21).
- Les augmentations sévères : supérieures à 10 ou 15 fois la limite supérieure de la normale (1,4,21).

Les perturbations des transaminases sont également classées selon qu'elles soient chroniques ou aigues. On définit la chronicité par une persistance de la perturbation au-delà de 6 mois. Cela concerne majoritairement les augmentations faibles à modérées. En revanche, les augmentations sévères des transaminases sont habituellement associées à des hépatites aigues (25,26).

Le choix de la valeur normale haute par le laboratoire est important puisqu'il va déterminer la sensibilité et la valeur prédictive positive. Si ce seuil est abaissé, la sensibilité augmente mais la valeur prédictive positive (VPP) diminue puisque davantage de sujets sains seront détectés comme ayant un résultat anormal. De la même façon, un seuil plus élevé diminue la sensibilité et augmente la VPP.

Les transaminases sont peu spécifiques de la souffrance hépatique puisque de nombreux autres facteurs peuvent entrainer une augmentation de leurs taux sériques. La spécificité est meilleure pour les ALAT qui sont préférentiellement situées au niveau des hépatocytes. En revanche, ces marqueurs ont une bonne sensibilité.

A ce jour, les transaminases restent les marqueurs de choix de l'atteinte hépatique et la sensibilité et la spécificité augmentent lorsqu'ils sont associés avec d'autres marqueurs tels que les Gamma-GT (GGT) ou les phosphatases alcalines (PAL) pour la détection de maladie du foie (21).

Une augmentation importante des ALAT n'est pas forcément corrélée à un mauvais pronostic. Il n'y a qu'une faible association entre le degré de nécrose hépatocytaire et l'importance de l'élévation des transaminases (27). Aussi, un retour rapide vers la normale de l'activité des transaminases sériques lors d'évènement aigue peut-être

synonyme d'une diminution des hépatocytes viables et donc s'avérer de mauvais pronostic (27).

#### 1.2.4 Données épidémiologiques

### 1.2.4.1 Prévalence d'hypertransaminasémie

Plusieurs études ont tenté de mesurer la prévalence de l'augmentation des transaminases dans différentes populations et notamment des donneurs de sangs. Elles retrouvent une fréquence d'hypertransaminasémie comprise entre 1 et 5%, avec des extrêmes atteignant 0,5% et 13,4% (24,28–30). Ces différences s'expliquent par

les critères d'inclusion utilisés et les différences de population étudiées.

Une étude menée par J. Clark et al auprès de plus de de 20 000 américains entre 1988 et 1994, retrouvait une prévalence de 7.9% d'hypertransaminasémie dans la population étudiée (28). En Espagne, l'étude de Lozano et al retrouvait en 1998 une prévalence de 4,8% pour la population masculine et 2% pour la population féminine (24). L'étude de Driss publiée en 1989 sur 1100 donneurs de sang parisiens retrouvait 2.7% d'augmentation d'ALAT (30). Pendino et al retrouvait une prévalence de 13,4% d'ALAT augmenté dans une population du sud de l'Italie en 2003 (29).

La plupart de ces études de prévalence ont été réalisées sur des populations de donneurs de sang adultes et sont difficilement extrapolable à une population de sujets âgés hospitalisés.

## 1.2.4.2 Recommandations et difficultés diagnostiques

En France, il n'y a pas de recommandation officielle concernant la conduite à tenir devant une hypertransaminasémie. La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations concernant l'exploration des hépatites virales et de la cirrhose mais aucun document sur la conduite à tenir face à des transaminases ou plus particulièrement des ALAT augmentées. Sur le site de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), un article est disponible concernant l'exploration d'une cytolyse hépatique en fonction des différentes étiologies possibles (6). Il existe dans

la littérature plusieurs publications qui proposent des algorithmes décisionnels (1,4,7,27,29) mais la décision finale revient au clinicien en fonction de la situation clinique.

De plus, une étude rétrospective anglaise par Sherwood et al (4) portait sur 933 patients ayant présenté des tests hépatiques anormaux (ASAT, ALAT, GGT ou PAL à au moins 2 fois la normale). Parmi ces patients, 531 avaient eu ce bilan dans le cadre d'un suivi d'une hépatopathie connue. Pour les 342 autres patients, 38 avaient eu des contrôles normaux à distance et 157 ont été identifiés comme ayant eu des examens complémentaires partiels ou insuffisants après la reprise de leurs bilans aboutissant au diagnostic de pathologie hépatique chronique pour 97 d'entre eux. Il y avait 42 sujets qui présentaient une hépatopathie alcoolique (dont 23 au stade de cirrhose), 26 avaient une stéatopathie dysmétabolique (dont 11 avaient une fibrose significative en biopsie), 2 avaient une hépatite B, 6 une hépatite C, et 4 une hémochromatose. Cette étude montrait que des bilans hépatiques perturbés sont parfois insuffisamment explorés.

L'absence d'encadrement des pratiques par des recommandations officielles provoquent une hétérogénéité de prise en charge et des défauts d'explorations alors qu'un bilan approfondi des perturbations persistantes des enzymes hépatiques peut permettre de diagnostiquer des pathologies d'évolution potentiellement graves.

#### 1.2.5 Principales étiologies de l'augmentation des ALAT

### 1.2.5.1 Etiologies des perturbations légères à modérées des ALAT

On définit arbitrairement les augmentations légères comme < 5 fois la normale (6) et les perturbations modérées comme entre 5 et 10 à 15 fois la normale.

Il existe de nombreuses étiologies d'une augmentation légère à modérée des ALAT. Les principales sont les suivantes :

- L'obésité et syndrome métabolique : dans les sociétés occidentales, l'obésité représente actuellement la cause principale d'une perturbation légère à modérée des transaminases. En général les ALAT sont prédominantes sur les ASAT (22,31-33). La valeur moyenne des ALAT est principalement corrélée à l'IMC et au degré de stéatose hépatique. Les éléments cliniques les plus utiles sont la mesure du périmètre abdominal et de l'IMC (34). La stéatose hépatique peut être mise en évidence par un examen échographique. Cependant, la stéatose doit atteindre 30% du tissu hépatique pour être détectable et l'échographie ne permet pas de préciser si le foie est fibrosé ou s'il y a une cirrhose (7,35). En effet, les biopsies hépatiques réalisées chez ces patients peuvent révéler une simple stéatose, une stéatohépatite (ou NASH : Non Alcoholic Steatohepatitis), une fibrose ou une cirrhose. Cependant l'élévation des transaminases est un indice prédictif de stéatohépatite, et l**'é**lévation progressive du rapport ASAT/ALAT est un indice de fibrose sévère (36). Toutefois, les valeurs d'ALAT ne sont pas corrélées au degré de stéatose ou de fibrose (34).
- Les hépatopathies alcooliques
- Les hépatites virales chroniques B et C
- Les hépatites médicamenteuses
- L'hémochromatose
- Les dysthyroïdies
- Les hépatites auto-immunes
- Les pathologies chroniques du foie incluant les tumeurs
- Dénutrition

Il existe d'autres étiologies qui augmentent plus rarement les ALAT en pratiques courantes comme la maladie cœliaque, la maladie de Wilson, le déficit en alfa1-antitrypsine, la grossesse ou les myopathies.

#### 1.2.5.2 Etiologies des perturbations sévères des ALAT

Les patients ayants une élévation importante des ALAT (supérieure à 10 à 15 fois la normale) ont typiquement une atteinte hépatique aigue. La cause peut également être extra-hépatique comme dans le cas de la rhabdomyolyse aigue.

Les principales causes sont :

- L'hépatite hypoxique (ou foie cardiaque)
- L'obstruction aigue des voies biliaires
- Les hépatites virales aigues
- Les hépatites toxiques : médicamenteuse, alcoolique aigue, ou autres toxiques
- Les hépatites auto-immunes

D'autres étiologies, plus rares, peuvent également expliquées une augmentation forte des ALAT comme le syndrome de Budd-Chiari aigu, la maladie de Wilson aigue ou l'anorexie mentale.

#### 1.3 Hépatites

### 1.3.1 <u>Définition et rappels physiologiques</u>

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une hépatite est une inflammation du foie qui peut évoluer vers une guérison ou vers la fibrose, la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (37).

#### 1.3.2 Les principales étiologies et prévalences

#### 1.3.2.1 Les hépatites virales

Il existe cinq types de virus de l'hépatite (désignés par les lettres A, B, C, D et E), particulièrement inquiétants en raison de la morbidité et de la mortalité qu'ils occasionnent et des flambées épidémiques qu'ils peuvent entraîner. Les virus des types B et C, en particulier, sont à l'origine de 10 à 20% des élévations chroniques des transaminases et d'environ 5000 décès par an en France. Ces décès sont liés à une cirrhose dans près de 95% des cas, et dans 33% des cas à un carcinome

hépatocellulaire associé à la cirrhose (22, 24). Les hépatites virales B et C font l'objet d'un plan national de lutte en France de 2009 à 2012 (39).

• Le virus de l'hépatite A (VHA) est présent dans les selles des sujets infectés et se transmet le plus souvent lors de la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, mais aussi dans le cadre de certaines pratiques sexuelles. Dans la majorité des cas, les manifestations de l'infection sont bénignes et le sujet guérit et acquiert une immunité protectrice. Mais l'infection peut aussi être grave voire engager le pronostic vital. Dans les régions du monde où l'assainissement n'est pas bon, la plupart des gens ont contracté ce virus. La prévention est basée sur l'hygiène et la vaccination puisqu'il existe à ce jour des vaccins sûrs et efficaces contre le VHA.

Le diagnostic repose sur la sérologie par la mise en évidence d'anticorps anti-VHA type IgM dans le sérum du patient qui apparaissent rapidement dans le sérum du patient dès les premiers signes cliniques. Les IgG témoignent d'une infection ancienne (40,41).

• Le virus de l'hépatite B (VHB) se transmet lors de l'exposition à du sang contaminé, du sperme ou d'autres liquides biologiques. Le virus peut aussi se transmettre à l'occasion d'une transfusion de sang ou de produits sanguins contaminés, d'injections pratiquées avec du matériel contaminé dans le cadre d'un acte médical ou de l'utilisation de drogues injectables (42). Il existe également un vaccin contre le VHB (43).

A ce jour en France, on estime que plus de 300 000 personnes ont été en contact avec le virus de l'hépatite B, soit 0,65% de la population. 55% d'entre eux ne connaîtraient pas leur statut sérologique positif (44). Les dernières études montrent un recul de l'incidence en France, imputable à l'existence d'un vaccin recombinant efficace disponible depuis 1990 mais largement diffusé depuis 1994 (39).

Le portage chronique peut conduire à une cirrhose hépatique et l'évolution ultime est l'insuffisance hépatique terminale. Dans ce cas, la greffe hépatique

est le seul traitement curatif possible (45). Le portage chronique peut aussi être associé à un risque augmenté de développer un carcinome hépatocellulaire. L'insuffisance hépatique terminale et le carcinome hépatocellulaire seraient responsables de près d'un million de décès dans le monde chaque année. Le portage chronique est le plus souvent asymptomatique. Un des modes de découverte est une augmentation modérée et persistante des transaminases. Le diagnostic repose sur le dosage d'anticorps anti-VHB et d'antigènes viraux spécifiques (42,46).

• Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet principalement lors de l'exposition à du sang infecté (transfusion de sang ou de produits sanguins contaminés, injections pratiquées avec du matériel contaminé dans le cadre d'un acte médical et consommation de drogues injectables). La transmission sexuelle est également possible mais beaucoup plus rare (47). Il n'existe encore aucun vaccin contre le VHC commercialisé à ce jour.

En France, 0,84% de la population française est porteuse de l'Anticorps VHC (Ac VHC), soit environ 367000 personnes. Parmi elles 65% ont une hépatite C chronique soit 220000 personnes. Seulement 57% de ces patients connaissent leur statut sérologique (44). Environ 80 à 85% des patients ayant rencontré le virus vont développer une hépatite virale chronique. Après 20 ans d'évolution chronique, on estime que 20% de ces malades vont présenter une cirrhose. Au cours de l'hépatite C chronique, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 2 à 4 % par an, et de 7% par an lorsque la cirrhose est déclarée. La coinfection par l'hépatite B et C augmente l'incidence du carcinome hépatocellulaire à 13% par an au stade de cirrhose (48).

Le diagnostic de l'hépatite C est fait à partir de la recherche d'anticorps anti-VCH et en cas de positivité, d'une détection de l'ARN viral. La présence simultanée des anticorps et de l'ARN du virus permet d'affirmer l'existence de la contamination par le VHC. En cas de guérison de l'hépatite aiguë, le dosage de l'ARN viral devient négatif (47).

- L'infection par le virus de l'hépatite D (VHD) ne se produit que chez les sujets infectés par le VHB. La co-infection par le VHD et le VHB peut aggraver la maladie et assombrir le pronostic (49). Les vaccins contre l'hépatite B protègent de l'infection à VHD (50).
- Comme le VHA, le virus de l'hépatite E (VHE) se transmet par voie fécoorale, lors de la consommation d'eau ou d'aliments contaminés (51). Il provoque couramment des flambées épidémiques dans les pays en développement et on admet de plus en plus qu'il est aussi une cause d'hépatite dans les pays développés (52–54).

Chaque année, on estime qu'il se produit 20 millions d'infections par le VHE dans le monde, ce qui génère, selon les estimations, 3,3 millions de cas symptomatiques d'hépatite E (55).

Le diagnostic définitif d'hépatite E repose habituellement sur la détection d'anticorps IgM spécifiquement dirigés contre le virus dans le sang d'un patient. Il existe d'autres tests diagnostiques comprenant la RT-PCR pour détecter l'ARN du VHE dans le sang et/ou les selles (51).

L'OMS a publié en 2017 une stratégie mondiale du secteur de la santé vers l'éradication des hépatites virales qui sont responsables de presque 1,5 millions de décès par an en se plaçant en 7<sup>ème</sup> position des causes de mortalités dans le monde (56).

### 1.3.2.2 Hépatites médicamenteuses

On estime qu'une cause médicamenteuse est retrouvée dans 10% des cas d'élévation des transaminases (10). Cette étiologie est particulièrement fréquente chez le sujet âgé (57). Le foie joue un rôle majeur dans l'élimination des médicaments. Les hépatocytes assurent la transformation de nombreux médicaments en métabolites, dont certains peuvent être toxiques (58,59). L'enquête systématique devant une hypertransaminasémie peut s'appuyer sur différentes sources comme la liste de la revue Prescrire « Hépatites aigues médicamenteuses » (60) ou la base de données LIVERTOX® (31), comme recommandé par la Société Française d'Hépatologie ou

l'AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie). Une cause médicamenteuse doit systématiquement être évoquée notamment lorsque aucune autre étiologie n'a été mise en évidence (virale, alcoolique...).

Lorsqu'il y en a, les symptômes cliniques sont souvent non spécifiques avec des signes tels que fatigue, douleurs abdominales, ou nausées, et fièvre. Un ictère peut être présent et éventuellement accompagné d'une anorexie ou d'un amaigrissement. Dans les formes d'origine allergique, on peut retrouver également des arthralgies, éruptions cutanées, fièvres, ou atteintes d'autres organes. Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse sont le plus souvent asymptomatiques et révélées par un dosage des transaminases systématique ou fortuit. Les formes fulminantes, rares, correspondent à une destruction massive des hépatocytes, entrainant une insuffisance hépatique marquée et peut entrainer le décès (60). Certaines formes évoluent vers une atteinte chronique (63). La biologie n'est pas spécifique et peut se traduire par un aspect de cytolyse, une cholestase ou un syndrome mixte (60).

De nombreux médicaments peuvent être incriminés, mais certaines familles sont plus fréquemment concernées comme les anti infectieux, les psychotropes, les antalgiques et immunosuppresseurs et les médicaments à visée cardiovasculaires (57,60).

#### 1.3.2.3 Hépatites alcooliques

Selon les études, une consommation excessive d'alcool représente entre 10 à 30 % des causes de perturbation des transaminases (25). Il est parfois difficile de mettre en évidence une consommation excessive d'alcool à l'interrogatoire du patient.

La prise chronique d'alcool peut induire une cytolyse chronique, qui peut révéler une hépatite alcoolique aiguë, une stéatose, ou une cirrhose. Le rapport ASAT/ALAT est un indice pour distinguer les hépatopathies d'origine alcoolique des hépatopathies non alcooliques (64). Le rapport est supérieur à 1 dans 92% des cas, et supérieur à 2 dans plus de 70 % des cas d'hépatopathie d'origine alcoolique (65). Ce rapport est inférieur à 1 dans plus de 95% des cas pour d'autres causes d'hépatites aiguës ou chroniques (66).

#### 1.3.2.4 Hépatites auto-immunes

Les hépatites auto-immunes (HAI) forment un groupe hétérogène de maladies de causes inconnues, caractérisées par des lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires, la présence d'autoanticorps particuliers et une grande sensibilité au traitement corticoïde. Il est important pour le clinicien de savoir en faire le diagnostic car l'HAI est une maladie dont l'évolution spontanée est potentiellement grave (cirrhose, décès ou transplantation hépatique) alors que l'évolution sous traitement est habituellement très favorable (67). C'est une cause rare d'hypertransaminasémie. L'hépatite auto-immune affecte le sexe féminin dans 70% des cas, avec deux pics de fréquence entre 10 et 20 ans et entre 40 et 60 ans. Le diagnostic repose sur une hypergammaglobulinémie supérieure à 2 fois la normale, le dosage des anticorps antinucléaires, des anticorps anti muscle lisse (AML) de spectre anti-actine, et plus rarement des anti-LKM 1 (Liver Kidney Microsome). C'est un diagnostic rare, de spécialité, qui nécessitera une biopsie hépatique (20).

# 2 <u>Hypothèse de recherche et objectifs de l'étude</u>

### 2.1 Hypothèse de recherche

Nous émettons l'hypothèse que les étiologies d'une augmentation des ALAT sont souvent multifactorielles chez le sujet âgé et que certaines sont sous-diagnostiquées en pratique courante, notamment les hépatites médicamenteuses.

# 2.2 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de décrire et d'évaluer la prévalence des étiologies retenues de l'augmentation des ALAT, notamment des hépatites, des patients hospitalisés dans des services d'hospitalisation complète de gériatrie.

# 2.3 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de notre étude était de décrire les prescriptions médicamenteuses des patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse de l'augmentation des ALAT était retenue.

# 3 <u>Matériel et méthode</u>

#### 3.1 Schéma et terrain d'étude

#### 3.1.1 <u>Schéma d'étude</u>

Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, monocentrique sur le CHU de Toulouse. Cette recherche clinique (hors Loi Jardé) s'inscrivait dans le soin courant. Une notice d'information spécifique a été rédigée et transmise aux patients (*Annexe* 1), elle reprenait les objectifs de l'étude, les retombées attendues et le droit de refus. Le recrutement s'est fait sur une période de 5 mois d'octobre 2020 à février 2021.

#### 3.1.2 <u>Terrain d'étude</u>

Le pré-screening des patients a été réalisé à partir de tous les services d'hospitalisation complète (de court, moyen et long séjours) de gériatrie du CHU de Toulouse. Les services d'hospitalisations de jour et de semaine n'ont pas été retenus car le temps de présence des patients dans ces unités est trop court pour mettre en œuvre le bilan étiologique.

Il y avait deux unités de court séjour Post-Urgences Gériatriques, trois unités d'hospitalisation de moyen séjour de spécialités (oncogériatrie, cardiogériatrie et démences), quatre unités de long séjour de Soins de Suite et Réadaptation (SSR) et deux unités type Etablissements d'Hébergement pour Personne Agées Dépendantes (EHPAD). La capacité de ces unités en nombre de lit était la suivante :

• Unités de court séjour :

- Post-urgences gériatriques site Rangueil : 18 lits

- Post-urgences gériatriques site Purpan : 24 lits

• Unités de moyen séjour :

- Cardiogériatrie : 20 lits

- Oncogériatrie : 16 lits

- Unité Alzheimer et autres démences : 18 lits

• Unités de long séjour :

- SSR Cardiogériatrie : 20 lits

- SSR Oncogériatrie : 20 lits

- SSR Neuro-locomoteurs: 30 lits

- SSR Unité cognitivo-comportementale : 12 lits

- Secteur EHPAD Capitole: 40 lits

- Secteur EHPAD la Roseraie : 20 lits

A noter que le service de Post-urgences Gériatriques de Rangueil et le SRR cardiogériatrique sont devenues des unités dédiées à l'accueil des patients infectés par la COVID-19 durant la pandémie soit sur l'ensemble de la période d'étude. Nous avons appliqué les mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion pour les patients de ces services que pour ceux des autres services de notre étude.

### 3.2 Population d'étude

### 3.2.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude tous les patients de 65 ans et plus hospitalisés dans un service d'hospitalisation complète de gériatrie du CHU de Toulouse, présentant une augmentation des ALAT supérieures à 2 fois la normale sur un prélèvement réalisé au cours de cette même hospitalisation.

#### 3.2.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient d'être âgé de moins de 65 ans, d'être admis dans un service d'hospitalisation de jour ou de semaine, et/ou d'avoir exprimé un refus de participer à l'étude après en avoir été informé.

#### 3.3 Recueil et circuit des données

Les données de l'étude ont été recueillies d'octobre 2020 à févier 2021.

### 3.3.1 Screening des patients

Une requête paramétrée par le service de biologie de notre établissement était envoyée de manière systématique et quotidienne par mail à l'équipe pharmaceutique composée d'un externe en pharmacie, d'une interne en pharmacie et de deux pharmaciens séniors afin de récupérer les patients éligibles.

Cette requête permettait l'extraction de tous les patients ayant des ALAT augmentées à deux fois la normale ou plus dans les services d'hospitalisation complète de gériatrie. La liste de ces patients était envoyée par mail sous forme de tableau Excel© et contenait les initiales du patient, sa date de naissance, son sexe, son service, le numéro de séjour associé, le médecin ayant prescrit le bilan, la date de réception du prélèvement au laboratoire et le résultat du dosage des ALAT.

#### 3.3.2 Questionnaire médical

Les équipes médicales de tous les services concernés par cette recherche ont été informées par leur cheffe de pôle, avant le début de l'étude, du déroulé de celle-ci et de ses objectifs. Les médecins en charge du patient pouvaient décider ou non d'inclure un patient éligible en fonction du contexte clinique et du choix du patient après avoir recu une information éclairée.

Lorsqu'un un patient répondait aux critères d'inclusion, un questionnaire était transmis par l'externe en pharmacie à l'équipe médicale en charge du patient. Ce questionnaire standardisé de deux pages, présenté en *Annexe 2*, était constitué de deux parties.

La première partie concernait les éléments recueillis lors de l'anamnèse :

- Antécédents
- Motif d'hospitalisation
- Tension artérielle

- Poids, taille et IMC
- Notion de consommation d'alcool

La deuxième partie du questionnaire correspondait à une liste des différentes étiologies pouvant expliquer l'augmentation des ALAT d'après les données de la littérature et de la SNFGE (6,26) :

- Anorexie mentale
- Déficit en alfa1-antitrypsine
- Hémochromatose
- Hépatite glycogénique
- Hépatite hypoxique (foie cardiaque)
- Hépatite auto-immune
- Hépatite médicamenteuse
- Hépatite virale aigue A
- Hépatite virale aigue B
- Hépatite virale aigue C
- Hépatite virale aigue E
- Hépatite virale chronique B
- Hépatite virale chronique C
- Hépatite virale chronique E
- Hépatopathie stéatosiques non alcooliques (NASH)

- Hyperthyroïdie
- Hypothyroïdie
- Maladie céliaque
- Maladie de Wilson
- Maladies alcooliques du foie
- Maladies chroniques du foie (fibrose, cirrhose, cancer)
- Myopathies
- Obstruction aigue des voies biliaires
- Rhabdomyolyse
- Syndrome de Budd-Chiari « aigu »
- Autre(s)

Sur sollicitation de l'équipe pharmaceutique et plus spécifiquement des externes en pharmacie présent dans les services de soins, le médecin responsable du patient devait compléter le questionnaire et cocher dans la liste la ou les étiologie(s) qui, selon lui, pouvaient expliquer l'augmentation des ALAT chez son patient. Cette deuxième partie du questionnaire permettait de recueillir les étiologies suspectées avant les résultats du bilan biologique d'exploration prescrit par le médecin.

## 3.3.3 Bilan biologique d'exploration

Pour chaque patient inclus, un bilan biologique standardisé devait être prescrit par le médecin réfèrent du patient qui était sollicité par l'équipe pharmaceutique en même temps qu'il recevait le questionnaire.

Ce bilan, prescriptible directement dans le logiciel de prescription informatisé Orbis©, a été créé après consensus entre biologistes, pharmaciens, gériatres et hépatologues. Il correspond à l'ensemble des paramètres pouvant être explorés en soins courants devant la découverte d'une perturbation du bilan hépatique en fonction des possibilités diagnostiques et des données de la littérature (4,7,27,33,34,41,42,47,51).

Les différents dosages effectués dans le cadre de ce bilan sont les suivants :

- Sérologie hépatite A (IgM)
- Sérologie hépatite B (AgHBs, AcHBs, AcHBc)
- Sérologie hépatite C (Ig Totales)
- Sérologie hépatite E (IgM et IgG)
- Albumine
- Glycémie
- NFS et plaquettes
- Triglycérides

- Bilan hépatique standard : (ASAT/ALAT/ GGT / PAL / Bilirubine totale)
- Cholestérol total (HDL + LDL)
- ACAN (Anticorps Anti muscle lisse)/ Anticorps anti-LKM/anticytosol et anti-SLA
- Electrophorèse des protides
- TSH
- Calcul du FIB 4

Le fait de pouvoir prescrire directement l'ensemble de ces analyses est un gain de temps pour le prescripteur et permet de faire un bilan exhaustif en ne prescrivant qu'un seul bilan et sur un prélèvement. Ce bilan standardisé s'intitulait « hépatite en gériatrie ».

Lors du lancement de l'étude, l'ensemble des médecins des services de gériatrie ont également été informés de l'existence de ce bilan standardisé. Une note a été ajoutée dans la 3ème partie du questionnaire afin de rappeler au prescripteur la nécessité d'utiliser ce bilan dans le cadre de l'étude.

### 3.3.4 Recueil et analyse du traitement médicamenteux chronique

Un recueil exhaustif du traitement médicamenteux chronique et en cours de chaque patient inclus a été réalisé par l'équipe pharmaceutique à l'aide d'au moins une source, en fonction de leur disponibilité, parmi les suivantes : les ordonnances du médecin traitant du patient, les ordonnances de médecins spécialistes, les données retrouvées dans le dossier patient informatisé et l'interrogatoire du patient ou des aidants si nécessaire. La première source recherchée était le dossier patient informatisé. Lorsque cette source était disponible, les autres sources n'ont pas été recherchées. Si le dossier patient informatisé n'apportait pas d'information sur les traitements habituels des patients, d'autres sources étaient recherchées. Il n'y avait pas de priorisation des sources. La première source disponible permettant de nous renseigner était sélectionnée.

Dans le cadre de l'étude une analyse a été réalisée pour renseigner la présence ou non de(s) médicament(s) au potentiel hépatotoxique dans les prescriptions habituelles/chroniques des patients et leur nombre. Cette analyse a été réalisée par un interne et un externe en pharmacie à l'aide de la base de données « LiverTox » (62). Cette base de données a été créée par une société savante américaine : l'Institut National du Diabète, des maladies rénales et digestives (NIDDK). Elle a pour vocation de mettre à disposition des informations sur le diagnostic, les causes, les schémas cliniques et la prise en charge des lésions hépatiques attribuables aux médicaments. Cette base de données nous a également permis, pour chaque molécule analysée, de renseigner un score appelé « score de vraisemblance ». Ce score a été développé par les auteurs de la base LiverTox pour permettre une catégorisation de la probabilité qu'un médicament soit associé à atteinte hépatique au regard des données de la littérature. Les différentes catégories sont définies ci-dessous :

- Catégorie A : Le médicament est bien connu, bien décrit et bien signalé comme causant des lésions hépatiques et a un mécanisme d'atteinte caractéristique ; on retrouve plus de 50 cas décrits, y compris des séries de cas.
- Catégorie B : Le médicament est signalé et connu ou hautement susceptible de causer des lésions hépatiques idiosyncrasiques et a un mécanisme d'atteinte caractéristique ; on peut dénombrer dans la littérature entre 12 et 50 cas comprenant de petites séries de cas.
- Catégorie C : Le médicament est probablement lié à une lésion hépatique idiosyncrasique, mais il a été signalé de manière rare et aucun mécanisme d'atteinte hépatite caractéristique n'a été identifié ; le nombre de cas identifiés est inférieur à 12 sans série de cas significative.
- Catégorie D : Des rapports de cas uniques sont apparus impliquant le médicament, mais moins de 3 cas ont été rapportés dans la littérature. Aucune signature caractéristique n'a été identifiée et les rapports de cas peuvent ne pas avoir été très convaincants. Ainsi, l'agent ne peut être considéré que comme un agent hépatotoxique possible et comme une cause rare d'atteinte hépatique.
- Catégorie E : Malgré une utilisation intensive, il n'existe aucune preuve que le médicament ait causé des lésions hépatiques. Des rapports de cas uniques ont peut-être été publiés, mais ils n'étaient en grande partie pas convaincants. Le médicament n'est pas considéré comme un agent pouvant provoquer des lésions hépatiques ou est peu susceptible de le faire.
- Catégorie E \* : Le médicament est soupçonné d'être capable de provoquer des lésions hépatiques ou des lésions hépatiques aiguës idiosyncrasiques, mais il n'y a eu aucun cas convaincant dans la littérature. Dans certaines situations, des cas de lésion hépatique aiguë ont été signalés aux organismes de réglementation ou mentionnés dans de grandes études cliniques sur le médicament, mais les spécificités et les détails de l'évaluation de la causalité ne

sont pas disponibles. Ça n'a pas été prouvé, mais il est suspecté de causer des lésions hépatiques.

 Catégorie X : Enfin, pour les médicaments récemment introduits ou rarement utilisés en médecine, les informations sur les risques de développer des lésions hépatiques peuvent être insuffisantes pour les placer dans l'une des cinq catégories, et la probabilité qu'il cause des lésions hépatites est qualifiée d'inconnue.

Pour l'analyse des prescriptions médicamenteuses des patients inclus, nous avons identifié les patients qui avaient au moins un médicament dans leurs prescriptions habituelles avec un score de vraisemblance de catégorie A, B ou C dans leur(s) ordonnance(s) habituelle(s).

### 3.3.5 Etiologie(s) retenue(s) de l'augmentation des ALAT

La ou les étiologie(s) retenue(s) de l'augmentation des ALAT étai(en)t renseignée(s) par le médecin en charge du patient dans son dossier patient informatisé. Cette information a été collectée pour chaque patient inclus par l'équipe pharmaceutique après consultation de son dossier.

#### 3.4 Critères de jugement

### 3.4.1 <u>Critère de jugement principal</u>

Le critère de jugement principal était la prévalence des étiologies retenues de **l'augmentation des ALAT** et notamment la prévalence des hépatites dans notre cohorte de patient.

### 3.4.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La proportion des différents médicaments prescrits selon le score de vraisemblance hépatotoxique des patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse était retenue
- La proportion des différentes classes médicamenteuses présentes dans les prescriptions des patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse était retenue
- Les médicaments impliqués dans les hépatites médicamenteuses diagnostiquées

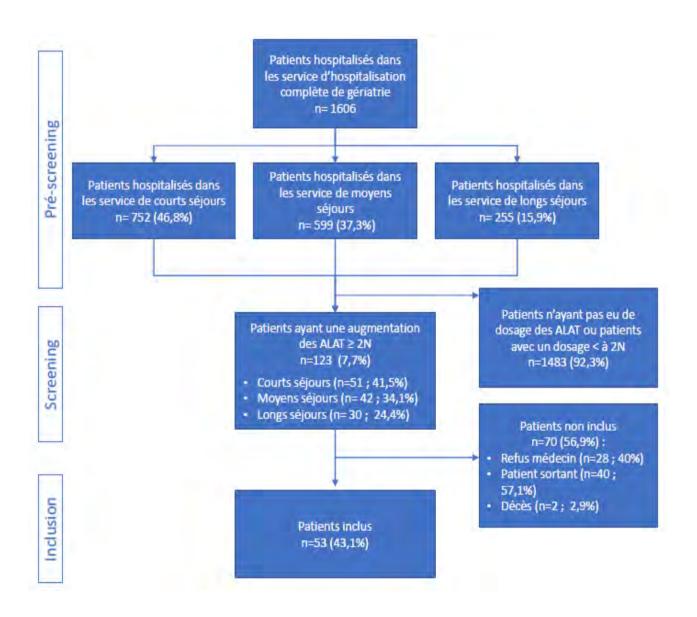
# 3.5 Méthode d'analyse statistique

Concernant l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été présentées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Lorsque la distribution était Gaussienne, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart type.

# 4 Résultats

## 4.1 Description de la population étudiée

#### 4.1.1 Patients inclus



Sur les 1606 patients hospitalisés sur la période d'étude, 123 présentaient un bilan biologique avec une augmentation des ALAT supérieure ou égale à 2 fois la normale.

Sur ces 123 patients screenés, 70 (56,9%) n'ont pas été inclus dans notre étude : 28 (40%) par refus du médecin ; 40 (57,1%) pour cause de patient sortant et 2 (2,9%) décès survenus entre le screening et la possible inclusion.

Lorsque l'inclusion n'était pas possible sur refus du médecin, plusieurs causes ont été évoquées : le manque de temps pour compléter le questionnaire (21,4%) ou la non pertinence de l'exploration devant un diagnostic évident (14,3%). Pour 18 cas (64,3%), le médecin n'a pas souhaité inclure le patient sans que la raison ne nous ait été communiquée.

Quand le patient était sortant dans la journée (n=40), le bilan biologique n'était pas réalisable donc les patients n'étaient pas inclus. Il s'agissait pour 63% d'entre eux, de patients hospitalisés dans les unités de courts séjours (post-urgences).

Aucun patient n'a refusé de participer à l'étude après avoir reçu une information éclairée sur l'étude et la notice d'information spécifique.

Au total, 53 patients ont été inclus dans l'étude.

### 4.1.2 <u>Description des principales caractéristiques individuelles des patients inclus</u>

Les principales caractéristiques individuelles des patients inclus sont présentées dans le *Tableau 1*.

La moyenne d'âge était de 83 ans, le plus jeune patient inclus avait 70 ans et le plus âgé 96 ans.

Il y avait plus de femmes (64,2%) que d'hommes et les patients inclus provenaient en majorité de services de moyen ou long séjour (71,7%).

Tableau 1 : Caractéristiques individuelles des patients inclus (n=53)

Caractéristiques des patients	n	%	Moyenne	Ecart type
Age (en année)			83,3	6,7
[65-75ans]	8	15,1		
[76-85ans]	26	49,1		
[86-95ans]	18	34,0		
[96-100ans]	1	1,8		
Genre		35,8		
Homme	19	35,8		
Femme	34	64,2		
Type de séjour				
Long séjour	22	41,5		
Moyen séjour	16	30,2		
Court séjour	15	28,3		
Nombre de médicaments prescrits	S		5,7	2,0
5 médicaments ou plus	36	67,9		

Tous les patients avaient au moins 1 médicament dans leur prescription de traitement habituel. Le maximum était de 10 médicaments prescrits pour un même patient et le minimum était de 1 médicament.

Il y avait 36 (67,9%) patients polymédiqués, avec plus de 5 médicaments sur leur prescription de traitements habituels.

# 4.1.3 <u>Description des caractéristiques des prescriptions médicamenteuses des patients inclus</u>

Sur les 53 prescriptions médicamenteuses analysées, 94 médicaments différents, exprimés en DCI (Dénomination Commune Internationale), ont été comptabilisés et il y avait au total 290 lignes de prescriptions.

Les caractéristiques des médicaments présents dans les prescriptions des patients inclus sont reportées dans le *Tableau 2*.

Tableau 2 : Caractéristiques des médicaments présents dans les prescriptions des patients inclus (n=53)

Caractéristiques des médicaments	patient		médicament	
prescrits	n	%	n	%
Classes médicamenteuses les plus				
prescrites				
Antihypertenseurs	32	60,4	56	59,6
Antithrombotiques	36	67,9	46	48,8
Antalgiques	32	60,4	37	39,4
Psychotropes	24	45,3	32	34,0
Anti infectieux	16	30,2	26	27,7
IPP	21	39,6	21	22,3
Hypolipémiants	16	30,2	16	17,0
Scores hépatotoxiques				
Score de catégorie A	46	86,8	11	11,7
Score de catégorie B	33	62,3	13	24,5
Score de catégorie C	50	94,3	23	24,5

32 médicaments psychotropes ont été retrouvés dont 17 antidépresseurs, 8 anxiolytiques/hypnotiques et 7 antipsychotiques.

Parmi les antalgiques, le plus prescrit était le Paracétamol (81,1%), puis les antalgiques de palier 3 (17,6%) et enfin le Tramadol (1,3%).

Dans les 56 médicaments anti-hypertenseurs prescrits il y avait 24 diurétiques (42,9%), 13 bétabloquants (23,2%), 12 inhibiteurs calciques (21,4) et 7 inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (12,5%). Il y avait 32 patients (60,4%) concernés par la prescription de ces antihypertenseurs.

La répartition des 94 médicaments analysés pour les 53 patients inclus selon leur score de vraisemblance hépatotoxique de la base LiverTox est présentée dans la *Figure 1*.

Les 11 médicaments ayant un score de vraisemblance de catégorie A étaient prescrits pour 46 patients (86,8%). La répartition de la fréquence d'apparition de ces médicaments dans les prescriptions des patients inclus est présentée dans la *Figure 2*.

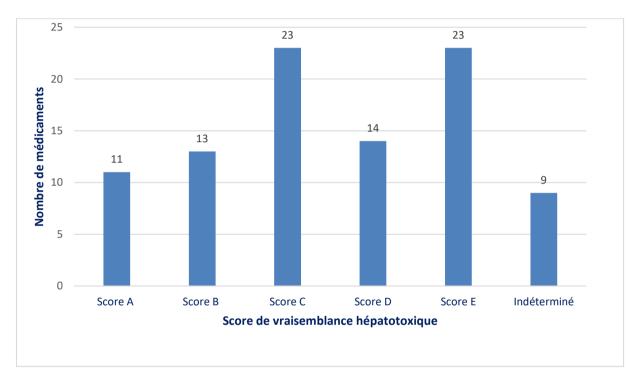


Figure 1 : Répartition des traitements médicamenteux des patients inclus en fonction de leur score de vraisemblance hépatotoxique de la base LiverTox

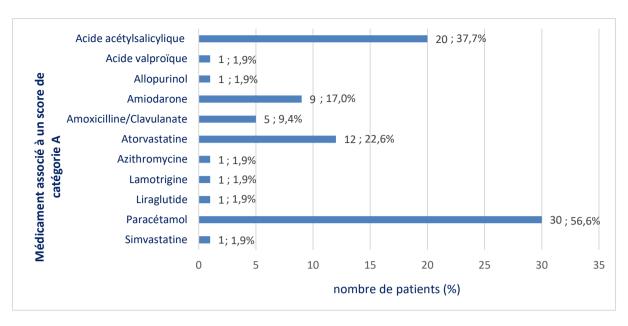


Figure 2 : Répartition du nombre de patients ayant une ordonnance contenant un médicament associé à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie A

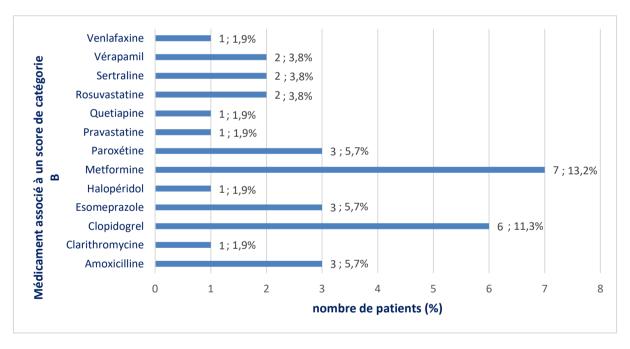


Figure 3 : Répartition du nombre de patients ayant une ordonnance contenant un médicament associé à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie B

Les 13 médicaments associés à un score hépatotoxique de catégorie B étaient retrouvés dans les prescriptions de 33 (62,3%) patients. La fréquence d'apparition de

ces médicaments dans les prescriptions des patients inclus est représentée dans la *Figure 3*.

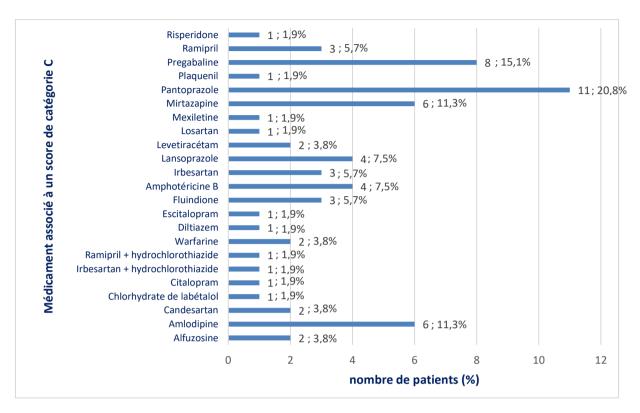


Figure 4 : Répartition du nombre de patients ayant une ordonnance contenant un médicament associé à un score LiverTox de catégorie C

Les 23 médicaments associés à un score hépatotoxique de catégorie C étaient retrouvés dans les prescriptions de 50 patients (94,3%). La répartition de la fréquence d'apparition de ces médicaments dans les prescriptions des patients inclus est représentée dans la *Figure 4*.

La répartition des médicaments prescrits avec les scores de vraisemblance hépatotoxique de catégorie D et E sont disponibles respectivement en *Annexe 3* et *Annexe 4*.

Parmi les 53 patients inclus, 51 (96,2%) patients avaient au moins un médicament avec un score hépatotoxique de catégorie A, B ou C dans leur prescription.

### 4.1.4 <u>Description des principales caractéristiques cliniques des patients inclus</u>

Le *Tableau 3* présente les principales caractéristiques cliniques des patients inclus. Ces données ont été recueillies à l'inclusion lorsque l'équipe médicale en charge du patient a complété le questionnaire.

Une hypertension artérielle étaient connue comme antécédent pour 34 patients (64,2%). La pression artérielle systolique (TAS) à l'inclusion était supérieure à 140 millimètres de mercure (mmHg) pour 19 patients (35,8%) dont 15 patients (28,3%) avec une TAS supérieure à 150 mmHg. Parmi ces 15 patients hypertendus, 5 (33,3%) n'avaient pas de traitements hypertenseurs dans leur prescription habituelle et 10 (66,7%) avaient déjà au moins un antihypertenseur prescrit.

Concernant les potentielles intoxications éthyliques, 3 patients (5,7%) avaient une consommation excessive connue et non sevrée de boissons alcoolisées.

Sur les 21 patients (39,6%) pour lesquels un antécédant de diabète était renseigné, 10 (47,6%) avaient une prescription contenant un antidiabétique.

Tableau 3: Principales caractéristiques cliniques des patients inclus (n=53)

Caractéristiques cliniques	n	%	Moyenne	Ecart type
IMC (kg/m2)			25,6	5,9
TAS (mmHg)			138,1	24,9
TAD (mmHg)			69,7	14,1
Consommation d'alcool	3			
Antécédents ou pathologies en	n			
cours				
Insuffisance cardiaque	12	22,6		
Maladie vasculaire	6	11,3		
périphérique				
FA	13	24,5		
HTA	34	64,2		
SCA	9	17,0		
AVC	9	17,0		
Diabète	21	39,6		
IRC	5	9,4		
Ulcère	2	3,8		
<b>œ</b> sogastroduodénal				
Démence	16	30,2		
Dépression	8	15,1		
Cirrhose	1	1,9		
Dysthyroïdie	13	24,5		
Dyslipidémie	11	20,8		
Covid-19	20	37,8		

Abréviation : IMC, Indice Masse Corporelle ; TAS, Tension artérielle systolique ; TAD, Tension artérielle diastolique ; FA, Fibrillation auriculaire ; SCA, Syndrome coronarien aigue ; HTA, Hypertension Artérielle ; AVC, Accident Vasculaire cérébral ; IRC, Insuffisance rénale chronique

Un (1,9%) patient avait déjà une atteinte hépatique au stade de cirrhose diagnostiquée et en cours d'exploration par un hépatologue. L'origine de cette cirrhose était inconnue au moment de l'inclusion, elle avait été découverte fortuitement lors d'une précédente hospitalisation.

Parmi les 53 patients inclus dans notre étude, 20 (37,7%) avaient une PCR positive au SARS-Cov-2 à l'inclusion. Cette infection était le motif d'hospitalisation pour 17 (32,1%) patients et pour les 3 (5,7%) autres la découverte était fortuite au cours de l'hospitalisation.

La Figure 5 représente la répartition des patients inclus selon leur l'IMC.

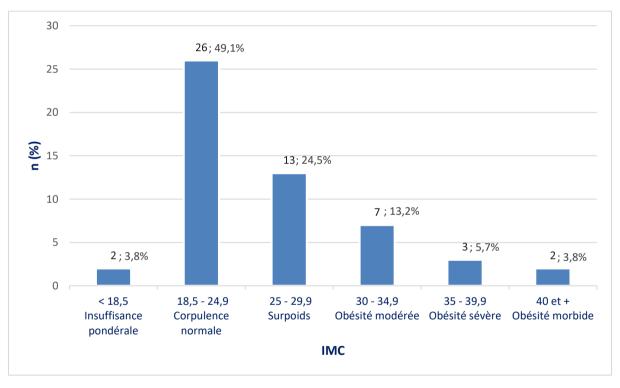


Figure 5 : Représentation de la répartition des 53 patients inclus en fonction de leur IMC.

Il y avait 25 patients (47,2%) en surcharge pondérale. En effet, 24,5% des patients étaient en surpoids et 22,6% étaient obèses.

Parmi les 21 patients diabétiques (39,6%), il y avait 18 diabètes de type 2 (85,7%) et 3 diabétiques de type 1 (14,3%).

# 4.1.5 <u>Description des étiologies suspectées de l'augmentation des ALAT</u>

Lorsque l'équipe médicale en charge du patient a complété le questionnaire, la ou les étiologies suspectées de l'augmentation des ALAT devaient être renseignées.

Les résultats sont présentés dans le *Tableau 4*.

Tableau 4 : Etiologies suspectées de l'augmentation des ALAT des patients inclus (n=53)

Etiologies suspectées	n	%
Anorexie mentale	2	3,8
Hépatite glycogénique	1	1,9
Hépatite hypoxique	8	15,1
(foie cardiaque)		
Hépatite auto-immunes	2	3,8
Hépatite médicamenteuse	12	22,6
Hépatite A	2	3,8
Hépatite B	1	1,9
Hépatite C	1	1,9
Hépatite E	2	3,8
NASH	8	15,1
Hypothyroïdie	6	11,3
Maladie alcoolique du foie	2	3,9
Maladie chronique du foie	3	5,7
Obstruction des voies biliaires	9	17,0
Rhabdomyolyse	1	1,9
Autre	11	20,8
Inconnue/indéterminée	4	7,5
Non renseignée	12	22,6

Abréviation : NASH, Stéatohépatite non alcoolique

Sur les 53 patients inclus, la partie « étiologie(s) suspectée(s) » du questionnaire médical était complétée pour 44 (83%) patients. Les données pour cette partie du questionnaire étaient manquantes pour 9 (17,0%) patients.

Parmi ces 44 questionnaires, il y avait 4 (9,1%) patients pour lesquels aucune étiologie n'était suspectée, les médecins avaient renseigné en champ libre « inconnue » ou « indéterminée ».

La *Figure 6* présente la répartition des **patients en fonction du nombre d'étiologie** suspectées de l'augmentation des ALAT.

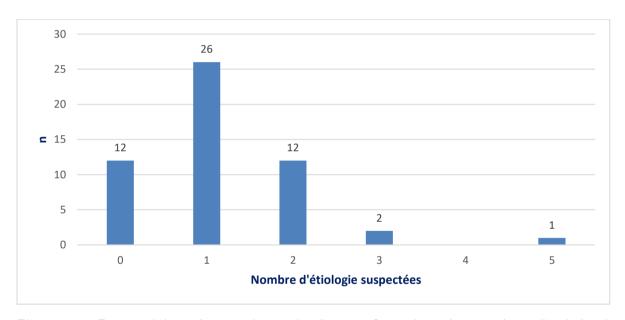


Figure 6 : Répartition des patients inclus en fonction du nombre d'étiologie suspectées de l'augmentation des ALAT

Pour 15 (34,1%) patients, au moins 2 étiologies étaient suspectées par le médecin.

Lorsque la proposition « Autre » était cochée, les étiologies suivantes ont été renseignées en champ libre par les médecins :

- Covid-19 (n=6; 13,6%)
- Métastases dans des contextes de cancer primitif de localisation extrahépatique (n=2; 3,8%)

- Contusion hépatique sur fracture costale (n=1; 1,9%)
- Syndrome d'activation macrophagique (n=1; 1,9%)
- Syndrome de Guillain-Barré (n=1; 1,9%)

### 4.1.6 Description des caractéristiques biologiques des patients inclus

Les marqueurs du bilan biologique standardisé des patients inclus sont présentés dans le *Tableau 5*.

Sur les 53 patients inclus dans l'étude, 45 (84,9%) patients ont eu un bilan standardisé prescrit.

Huit (15,1%) patients inclus n'ont pas eu de bilan biologique standardisé. Les causes de non prescription de ce bilan étaient :

- Le médecin n'a pas jugé nécessaire d'effectuer le bilan car le patient avait déjà fait l'objet d'explorations similaires récentes ou un suivi par un médecin spécialiste en hépatologie était en cours (n=4 ; 7,5%)
- Réseau veineux rendant difficile le prélèvement sanguin (n=3 ; 5,7%)
- Décès entre l'inclusion et le prélèvement (n=1 ; 1,9%)

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des patients inclus issus du bilan standardisé « hépatite en gériatrie » (n=45)

Caractéristiques biologiques	n	Fréquence (%)	Moyenne	Ecart type
ALAT (UI/L)			71,5	39,1
ASAT (UI/L)			53,3	37,6
ASAT augmentées	21	39,6		
GGT (UI/L)			204,7	199,0
GGT augmentée	41	91,1		
PAL (UI/L)			177,6	100,7
PAL augmentée	31	68,8		
Bilirubine totale (µmol/L)			10,4	7,12
Bilirubine totale augmentée	4	8,9		
Albumine (g/L)			29,3	5,3
Albumine diminuée	40	88,9		
Glycémie (mmol/L)			6,6	2,1
Glycémie augmentée	18	40		
Triglycérides			1,7	0,8
Triglycérides augmentés	14	31,1		
Cholestérol total			4,1	1,1
Cholestérol total augmenté	2	4,4		
Protéines totales			60,5	5,5
Protéines totales diminuées	32	71,1		
Hypothyroïdie	7	15,6		
Hyperthyroïdie	2	4,4		
Sérologie HCV positif	1	2,2		
Sérologie HBV				
Immunité vaccinale	7	15,6		
Pas d'immunité	34	75,6		
Immunisation ancienne	4	8,9		
Sérologie HEV				
Immunisation ancienne	21	46,7		
Absence de marqueur	20	44,4		
Infection récente	1	2.2		
Résultats douteux	3	6,7		
Sérologie VHA négatif	45	100		
Ac anti muscle lisse positif	3	6,7		
Calcul du FIB4*	43		2,7	2,8
FIB élevé	12	27,9		

Abréviation : FIB4, score de fibrose

<sup>\*</sup>données manquantes pour 10 patients

Parmi les patients pour qui le bilan biologique standardisé a été effectué, 2 (4,4%) avaient une normalisation de l'activité des ALAT depuis le bilan ayant permis le screening. Pour les autres (95,6%), les ALAT étaient toujours supérieures à la normale à l'occasion de ce bilan standardisé.

Le rapport ALAT/ASAT était supérieur à 1 pour 38 (84,4%) patients, égal à 1 pour un (2,3%) patient et les ASAT étaient prédominantes sur les ALAT pour 6 patients (13,3%).

Pour 31 (68,9%) patients, il y avait un syndrome cholestatique associé à la cytolyse (augmentation conjointe des GGT et PAL).

Il y avait 5 (11,1%) patients pour lesquels les triglycérides ainsi que la glycémie à jeun étaient élevés.

Concernant les hépatites virales, 34 (75,6%) patients **n'étaient pas** immunisés contre **l'hépatite B**. Les 11 (24,4%) autres patients avaient une immunité protectrice dont 4 (8,9%) patients qui avaient été en contact avec le virus et 7 (15,5%) qui avaient reçu une vaccination efficace.

Concernant l'hépatite E, un (2,2%) patient avait des IgM indiquant un contact récent avec le virus et 21 (46,7%) patients avaient une immunisation ancienne.

# 4.2 Critères de jugement

# 4.2.1 <u>Critère de jugement principal : prévalence des étiologies retenues de l'augmentation des ALAT</u>

Le *Tableau 6* présente les différentes étiologies retenues de l'élévation des ALAT après résultats du bilan biologique standardisé et des éventuelles explorations complémentaires réalisées à l'initiative de l'équipe médicale en charge du patient.

Pour 42 (79,2%) patients, au moins un diagnostic étiologique était retenu et renseigné dans le dossier médical informatisé du patient. Pour 3 (5,7%) patients, il était mentionné dans le dossier que l'étiologie restait indéterminée après une recherche étiologique négative. Aucune conclusion n'était renseignée dans le dossier médical de 11 (20,8%) patients.

Tableau 6 : Etiologies retenues de l'augmentation des ALAT des patients inclus (n=53)

Etiologies retenues		
	n	%
Hépatite glycogénique	1	1,9
Hépatite hypoxique	6	11,3
(foie cardiaque) Hépatite médicamenteuse	13	24,5
Hépatite alcoolique	1	1,9
HAI	3	5,7
NASH	7	13,2
Hypothyroïdie	9	17,0
Maladie chronique du foie	2	3,8
Obstruction des voies biliaires	8	15,1
Rhabdomyolyse	1	1,9
Covid-19	8	15,1
Autre	3	5,7
Inconnue	3	5,7
Non renseignée	11	20,8

Le bilan de recherche étiologique systématique a conduit à 10 nouveaux diagnostics. Pour 27 (50,6%) patients, des examens complémentaires ont été réalisés dont 13 (24,5%) échographies et 18 (34,0%) scanners.

Un médecin spécialiste en hépatologie a été sollicité pour 8 (15,1%) patients. Cela a permis de poser un ou plusieurs diagnostics étiologiques pour 6 (11,3%) patients. Une

consultation à distance avec le spécialiste a été prévue pour 2 (5,7%) patients pour lesquelles l'étiologie de l'augmentation des ALAT restait indéterminée.

La *Figure 7* représente la répartition des patients en fonction du nombre de diagnostics étiologiques retenus.

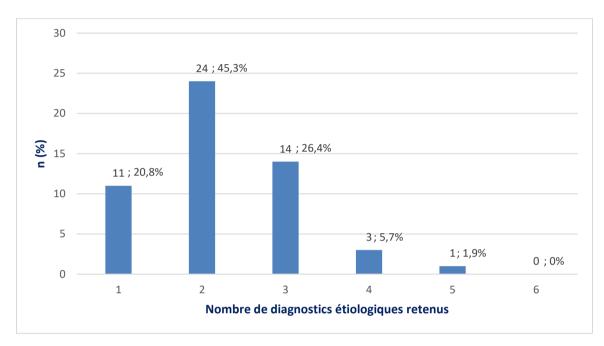


Figure 7 : Représentation de la répartition des patients en fonction du nombre de diagnostics étiologiques retenus

Le parallèle entre les différentes étiologies suspectées avant le bilan étiologique et retenues après ce bilan est présenté dans la *Figure 8*.

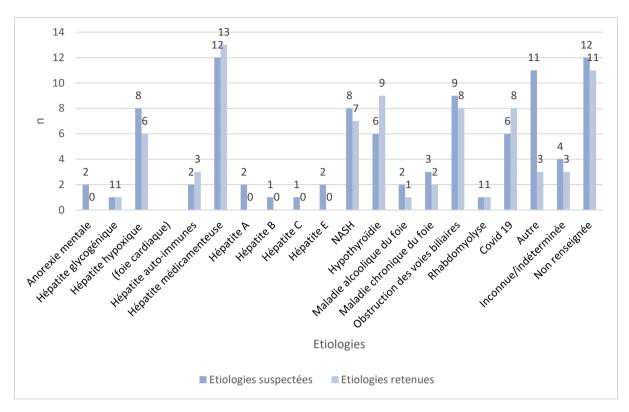


Figure 8 : Répartition des étiologies suspectées et retenues de l'augmentation des ALAT

## 4.2.2 <u>Critères de jugement secondaires</u>

Pour les 13 (24,5%) patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse était retenue devant l'élévation des ALAT, les caractéristiques des traitements prescrits sont reportées dans le *Tableau 7*.

Tableau 7 : Caractéristiques des médicaments prescrits pour les patients ayant une hépatite médicamenteuse diagnostiquée (n=13)

Caractéristique des	n	%	Moyonno	Ecart typo
médicaments	n	/0	Moyenne	Ecart type
Médicament avec un score			1,8	0,9
de catégorie A				
1 médicament	5	38,5		
2 médicaments	3	23,1		
3 médicaments	2	15,4		
Médicament avec un score			1,3	0,6
de catégorie B 1 médicament	2	15 /		
		15,4		
2 médicaments	1	7,7	1 5	0.7
Médicament avec un score			1,5	0,7
de catégorie C				
1 médicament	7	53,8		
2 médicaments	3	23,1		
3 médicaments	1	7,7		
Nombre de médicaments prescrits			5,6	2,4
Principales classes				
Antalgiques	7	53,8		
Psychotropes	6	46,2		
Antithrombotiques	9	69,2		
Anti infectieux	6	46,2		
Antihypertenseurs	8	61,5		
IPP	6	46,2		
Hypolipémiant 	4	30,8		

La répartition des 13 patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse était retenue en fonction du nombre de médicaments potentiellement hépatotoxiques selon la base LiverTox est présentée dans la *Figure 8*.

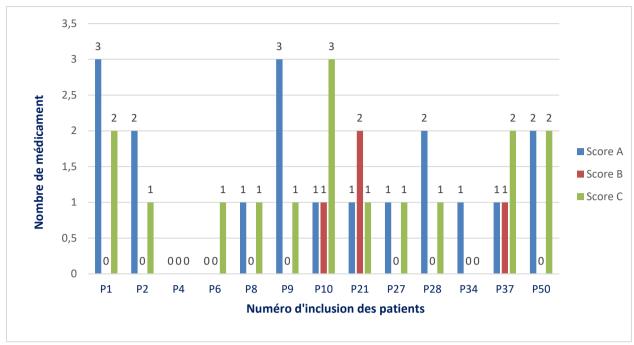


Figure 9 : Répartition du nombre de médicaments associés à un score hépatotoxique de catégorie A, B ou C pour chaque patient pour lesquels une hépatite médicamenteuse a été retenue

Pour le patient P4, l'étiologie médicamenteuse a été retenue mais aucun médicament dans la prescription de ce patient n'était associé à un score hépatotoxique de catégorie A, B ou C. Le médicament incriminé était le Xospata® (giltéritinib), associé à un score hépatotoxique de catégorie E.

Pour 7 patients (53,8%), un médicament a été identifié comme spécifiquement responsable de l'augmentation des ALAT parmi les médicaments prescrits. Ces médicaments étaient les suivants :

- Paracétamol (n=2 ; 15,4%) : score hépatotoxique de catégorie A
- Amiodarone (n=1 ; 7,7%) : score hépatotoxique de catégorie A
- Amoxicilline / acide clavulanique (n=1; 7,7%) : score hépatotoxique de catégorie A
- Bactrim® (triméthoprime + sulfaméthoxazole) (n= 1; 7,7%) : score non déterminé
- Daratumumab (n=1 ; 7,7%) : score hépatotoxique de catégorie E
- Lorazépam (n=1 ; 7,7%) : score hépatotoxique de catégorie E

Pour les 6 autres patients (46,2%), plusieurs médicaments potentiellement hépatotoxiques dans les prescriptions des patients pouvaient être impliqués dans l'augmentation des ALAT. Ces médicaments étaient :

- Paracétamol (n=5; 38,5%): score hépatotoxique de catégorie A
- Amiodarone (n=3 ; 23,1%) : score hépatotoxique de catégorie A
- Mirtazapine (n=2 ; 14,5%) : score hépatotoxique de catégorie C
- Fluindione (n=2 ; 15,5%) : score hépatotoxique de catégorie C
- Amoxicilline / acide clavulanique (n=2 ; 15,5%) : score hépatotoxique de catégorie A
- Atorvastatine (n=2 ; 14,5%) : score hépatotoxique de catégorie A
- Sertraline (n=1; 7,7%) : score hépatotoxique de catégorie B
- Metformine (n=1 ; 7,7%) : score hépatotoxique de catégorie B

## 5 Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence des étiologies retenues de l'augmentation des ALAT, et notamment des hépatites, chez des patients âgés hospitalisés dans les services d'hospitalisation complète de gériatrie. Les objectifs secondaires étaient de décrire les prescriptions médicamenteuses des patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse était retenue.

L'étiologie la plus fréquemment retenue devant une augmentation des ALAT dans notre étude était l'hépatite médicamenteuse. Ensuite, ont été retrouvées les hypothyroïdies, les obstructions des voies biliaires, l'infection au virus Sars-Cov-2, les NASH et les hépatites hypoxiques (foie cardiaque).

Grâce au bilan étiologique standardisé qui a été réalisé dans le cadre de cette étude, 10 diagnostics étiologiques ont été posés alors qu'ils n'étaient initialement pas suspectés par l'équipe médicale qui suspectait d'autres étiologies plus évidentes ou qui ne suspectait aucune étiologie car il n'y avait pas de signes cliniques évocateurs. C'était le cas notamment lorsque le(s) diagnostic(s) étiologique(s) étai(en)t établi(s) grâce aux données apportées par la biologie et/ou lorsque le tableau clinique n'était pas spécifique ou asymptomatique (hépatite glycogénique, hypothyroïdie, NASH, hépatite auto-immune). Ce constat montre que sans la réalisation de ce bilan étiologique systématique, des étiologies peuvent êtres sous diagnostiquées car non suspectées donc non explorées. En effet, dans la littérature et les recommandations disponibles sur le sujet, il n'est suggéré de réaliser un bilan systématique étiologique complet permettant d'identifier les causes les plus fréquentes d'une augmentation des ALAT que lorsque celle-ci est persistante (2,6,7,33).

Notre étude a mis en évidence que pour près de 80% des patients, au moins deux étiologies de l'augmentation des ALAT étaient retenues pour un même patient. Les causes de l'augmentation des ALAT étaient donc souvent multifactorielles. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (3,4,7).

La prévalence d'une augmentation des ALAT chez les patients hospitalisés dans les services de gériatrie pendant la période d'étude était de 7,8%. Ce résultat est proche

bien que légèrement supérieur à celui décrit dans la littérature sur des populations adultes, avec une prévalence d'augmentation des ALAT comprise entre 1 et 5% avec des extrêmes atteignant 0,5% et 13,4% (24,28–30).

Concernant les prescriptions médicamenteuses des patients inclus, on peut souligner que 46 (86,8%) patients avaient au moins un médicament avec un score hépatotoxique de catégorie A. Les équipes médicales n'ont pourtant suspecté une étiologie médicamenteuse que chez 12 (22,3%) patients et ce diagnostic a été retenu chez 13 (24,5%) patients après le bilan étiologique systématique. D'après les données de la littérature, une cause médicamenteuse serait responsable de 10% des élévations des transaminases (10,11) mais ces données sont sous-estimées car les effets indésirables médicamenteux sont souvent sous déclarés aux centres de pharmacovigilance (68). Aussi, il existe un nombre non négligeable de médicaments potentiellement hépatotoxiques dont certains sont parfois méconnus des prescripteurs qui peuvent donc sous-estimer leur potentiel iatrogène (69).

Pour plus d'un quart des patients inclus, l'étiologie de l'augmentation des ALAT est restée indéterminée lors de la sortie d'hospitalisation. Pour 5 de ces patients, une cause médicamenteuse aurait pu être retenue au moins comme part de l'étiologie, souvent multifactorielle, expliquant l'augmentation des ALAT. Ces patients avaient dans leur prescription des médicaments à potentiel hépatotoxique, avec un score LiverTox de catégorie A, B ou C. Cependant, afin de pouvoir confirmer une étiologique médicamenteuse devant une perturbation du bilan hépatique, l'arrêt du ou des médicaments en cause doit être fait afin d'observer une amélioration ou une normalisation du bilan. Sans ces éléments chronologiques, il est difficile de conclure. En pratique, il n'est pas simple d'arrêter certains traitements médicamenteux. Cela peut être mal vécu par le patient ou incompatible avec sa pathologie en cours. C'est le cas des traitements chroniques notamment, souvent difficile à déprescrire. En revanche, une déprescription est envisageable lorsque le ou les médicament(s) potentiellement hépatotoxique(s) ont un intérêt discutable ou une balance bénéfice/risque défavorable pour le patient. Par exemple, l'arrêt des statines ou des IPP peut être discuté si aucune indication ne justifie une poursuite du traitement au long cours. Dans notre étude, 39,6% des patients avaient un IPP et 30,2% avaient un médicament hypolipémiant prescrits. Dans la littérature ces classes médicamenteuses sont souvent associées à un mésusage notamment chez le sujet âgé et le bénéficie sur la morbi-mortalité n'a pas été démontré chez les patients au-delà de 80 ans (70,71).

Le paracétamol a été retrouvé dans le traitement habituel de deux tiers des patients. Son hépatotoxicité est bien connue (72,73) et il est associé à un score d'hépatotoxicité LiverTox de catégorie A. Il peut entrainer une augmentation des ALAT supérieure à 3 fois la normale lors de prises chroniques et jusqu'à 15 fois la normale lors d'une prise aigue (62). Pourtant, sa possible implication dans l'élévation des ALAT n'a été retenue par l'équipe médicale que pour 2 patients (3,8%) dans notre cohorte. Le paracétamol est très fréquemment utilisé par les patients en automédication et le mésusage avec une prise quotidienne (supérieure à 3 grammes par jour chez le sujet âgé) à long terme et à forte posologie peut induire des atteintes hépatiques sévères (74). Dans ces cas-là, l'anamnèse et la synthèse du traitement médicamenteux habituel du patient sont primordiales pour amener le clinicien à suspecter ou non ce médicament comme iatrogène et potentiellement responsable de l'augmentation des ALAT.

De plus, de récentes études montrent que des atteintes hépatiques sont fréquemment observées chez les patients infectés par le Sars-Cov-2 (75,76). Ces atteintes s'expliquent en partie par l'infection elle-même et également par la consommation de paracétamol ou d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques chez ces patients (75,77,78). Dans notre étude, 37,7% des patients inclus étaient positif au Sars-Cov-2 et selon les publications retrouvées dans la littérature, la prévalence des ALAT augmentées chez des patients infectés par ce virus se situent entre 20% pour les cas non sévères et 28% pour les cas les plus sévères (76,79,80). Huang C. and al ont rapporté que l'incidence des atteintes hépatiques chez des patients infectés par le virus Sars-Cov-2 se situerait entre 14,8 et 53% (81), principalement mises en évidence par une élévation des transaminases. L'infection au Sars-Cov-2 faisait partie des étiologies retenues de l'augmentation des ALAT pour 8 (15,1%) patients de notre étude avec la moitié pour lesquels c'était la seule étiologie retrouvée.

On observe une part importante de patients en surcharge pondérale (47,2%), avec des triglycérides augmentés (31,1%) et/ou un déséquilibre glycémique (40%). Le

surpoids est un facteur de risque de stéatose et de NASH bien connu, et dans la littérature plusieurs auteurs soulignent l'augmentation conséquente ces dernières années de la prévalence des stéatohépatites non alcooliques ou NASH notamment chez le sujet âgé (34,82,83).

La notion de consommation excessive d'alcool était connue pour 3 patients (5,7%). Cependant, cet élément étant recueilli uniquement sur du déclaratif, nous supposons qu'il est sous-estimé. Cinq (9,4%) patients avaient un rapport ALAT/ASAT<1 avec des GGT augmentés. Ce profil est un marqueur spécifique d'une étiologique alcoolique de l'atteinte hépatique (64,65,84).

Pour 21 (39,6%) patients, le ou les diagnostic(s) suspecté(s) ont été confirmés par le bilan étiologique réalisé. Dans 25 cas (47,2%), le bilan étiologique a permis de mettre en évidence des étiologies différentes ou complémentaires des étiologies initialement suspectées. Ce résultat montre l'importance de la réalisation du bilan étiologique systématique pour la détection de toutes les causes pouvant contribuer à une augmentation des ALAT.

Dans les cas où aucune étiologie n'a été retenue, la question du recourt à la biopsie hépatique peut être soulevée. Cependant, chez le sujet âgé, chaque geste invasif doit être réfléchi en fonction du bénéfice attendu. Un Fibroscan pour déterminer le stade de fibrose peut aussi être proposé afin d'éviter le recourt à la biopsie chez un patient fragile (85). Dans notre étude, aucune biopsie n'a été réalisée pour ces patients. Plusieurs publications suggèrent qu'environ 10% des perturbations de bilan hépatique chez l'adulte restent inexpliquées et que dans ces situations, l'apport de la biopsie peut permettre de conclure (86,87).

Dans les courriers de sortie d'hospitalisation de 9 (17,0%) patients, les médecins mentionnaient la nécessité de réaliser un bilan hépatique de contrôle à distance. Ce lien ville-hôpital est **un vrai sujet d'actualité et** en constante amélioration avec sur notre établissement notamment la mise à disposition des médecins hospitaliers de courriers de sortie formalisés à destination des médecins traitants.

Notre étude présente certaines forces. **Tout d'**abord, son caractère prospectif permet **d'**éviter les biais de mémoire et un **meilleur contrôle des données d'observation**. **Ensuite, notre population d'étude est représentative de la population gériatrique** hospitalisée en termes **d'âge et de sexe. La moyenne d'âge était de 83,3 ans** (écart-type=6,7) **dans notre population d'étude et de 85,2 ans** (écart-type=7,8) dans la **population de l'ensemble des patients hospitalisés dans les services de gériatrie sur la période d'ét**ude. Les femmes étaient un peu plus représentées dans notre population (64,2%) que dans la population de tous les patients hospitalisés (57,5%) mais de manière non significative. Enfin, cette étude a été réalisée en vie réelle, elle est donc représentative du soin courant et des contraintes associées.

Un certain nombre de limites doivent être considérées dans notre étude. Le faible nombre de patient inclus en est une première. En effet, ceci implique une faible puissance de l'étude et une impossibilité de réaliser des analyses bi ou multivariées pour déterminer les facteurs associés à l'augmentation des ALAT et aux hépatites. Ensuite, cette étude n'est pas représentative de la population de sujets âgés atteints de certaines hépatopathies ayant une faible prévalence dans la population générale comme certaines hépatites virales. De plus, il existe un biais de sélection qui affecte également la représentativité de notre population car les patients éligibles, avec ALAT augmentées, qui n'ont pas pu être inclus dans notre étude étaient le plus souvent hospitalisés dans des unités de court séjour (post-urgences) ou des unités devenues « unités COVID » pendant la pandémie. Pour les unités de post-urgences, les patients étaient souvent sortants juste après le screening et il était donc impossible de les inclure dans l'étude. Ensuite, la crise sanitaire ayant profondément impactée l'organisation de certaines unités, les médecins ont été amenés à refuser des inclusions pour certains de leurs patients par priorisation de leurs activités. Ceci explique en partie que la majorité des patients inclus dans notre étude provenait d'unités de moyen ou long séjour (71,7%), ce qui n'est pas le reflet de tous les patients avec ALAT augmentées hospitalisés dans les services de gériatrie.

Le recueil du traitement habituel médicamenteux des patients **n'a pas été fait** selon le modèle de conciliation médicamenteuse du patient entrant (activité de pharmacie clinique), qui préconise le **croisement d'au moins trois sources** différentes afin de

s'assurer de l'exhaustivité et de la concordance des données. Nous avons utilisé la plupart du temps une seule source provenant du recueil des traitements à l'entrée par l'équipe soignante et consignée dans le dossier patient informatisé. Cette source était celle la plus fréquemment disponible et la plus accessible. Ce mode de recueil a pu augmenter le risque de passer à côté de certains médicaments pris par le patient, et notamment les médicaments d'automédication qui sont souvent source d'iatrogénie (10,59).

Bien que les patients aient été inclus de manière prospective, l'analyse des données issues du bilan étiologique systématique a parfois été réalisée après la sortie d'hospitalisation du patient. Une discussion pluriprofessionnelle associant pharmacien, hépatologue et gériatre avant la sortie du patient aurait parfois pu amener à la réalisation d'examen(s) complémentaire(s) (échographie, fibroscan,...) ou à de nouveaux éléments de réflexion pour conclure à un ou plusieurs diagnostic(s) étiologique(s) de l'augmentation des ALAT. Ceci aurait pu minimiser le nombre de patients pour lesquels l'étiologie restait indéterminée à la sortie d'hospitalisation.

Enfin, la notion de chronicité **de l'augmentation des ALAT** n'a pas été étudiée car il est difficile d'avoir des bilans antérieurs aux hospitalisations des patients inclus.

# 6 Conclusion et perspectives

Les ALAT restent un marqueur de choix de la souffrance des hépatocytes et ces enzymes nous ont permis de détecter des patients présentant une probable atteinte hépatique. Malgré le faible nombre de patients inclus, cette étude chez le sujet âgé hospitalisé a permis de mettre en évidence la prévalence non négligeable des ALAT augmentées dans cette population et de cartographier les diagnostics étiologiques retenus de cette perturbation. Les étiologies les plus fréquemment retrouvées dans notre étude sont comparables à celles décrites dans la littérature mais il reste une part importante de patients pour lesquels la ou les étiologie(s) reste(nt) indéterminée(s). En effet, devant le caractère multifactoriel fréquent, la recherche étiologique exhaustive de l'augmentation des ALAT est complexe. Les hépatites médicamenteuses et les NASH sont très certainement sous-estimés alors qu'ils représentent un réel problème de santé publique dans les pays développés. Les effets du virus Sars-Cov-2 sur l'organisme sont en cours d'évaluation à l'échelle mondiale et les premières conclusions convergent vers une implication du virus dans les atteintes hépatiques observées chez les patients infectés, mais aussi des traitements concomitants ou des comorbidités cardiovasculaires souvent associées aux formes graves de la maladie. Cette étude a également montré l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire dans la recherche diagnostique. En effet, le champ des étiologies possibles de l'augmentation des ALAT étant étendu, médecins, biologistes, et pharmaciens ont chacun leur expertise à apporter dans la recherche d'étiologie de cette perturbation. A l'avenir, il serait intéressant de collaborer afin de mettre à disposition des cliniciens des services de gériatrie un algorithme décisionnel des conduites à tenir face à une altération du bilan hépatique de leurs patients. Cette collaboration pluriprofessionnelle pourrait également permettre de discuter des cas où l'étiologie n'est pas évidente pour le médecin en charge du patient. Aussi, l'avis d'un médecin hépatologue peut également être pertinente afin d'éviter qu'une étiologie non diagnostiquée évolue vers une hépatopathie chronique et les complications associées.

Le lien ville/hôpital est indispensable pour que le médecin traitant puisse prendre le

relai du suivi des patients pour lesquels une prise en charge ambulatoire est adaptée

et qui n'ont pas toujours eu de bilan étiologique complet dans le cadre de leur hospitalisation, notamment quand elles sont de courte durée.

Nous prévoyons de poursuivre notre étude sur 6 mois afin d'avoir un effectif suffisant nous permettant notamment d'explorer les facteurs cliniques et biologiques associés aux hépatopathies des patients présentant des ALAT augmentées.

# Références bibliographiques

- 1. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ Can Med Assoc J. 1 févr 2005;172(3):367-79.
- 2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Patients [Internet]. Asymptomatic http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200004273421707. Massachusetts Medical Society: 2009 ſcité 2021]. Disponible 13 ianv sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200004273421707
- 3. Senior JR. Alanine Aminotransferase: A Clinical and Regulatory Tool for Detecting Liver Injury–Past, Present, and Future. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(3):332-9.
- 4. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. BMJ. 3 févr 2001;322(7281):276-8.
- 5. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. Clin Chem. déc 2000;46(12):2050-68.
- 6. Interprétation des anomalies biologiques autour de cas cliniques: cytolyse hépatique chez l'adulte | SNFGE.org Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/interpretation-des-anomalies-biologiques-autour-de-cas-cliniques-cytolyse-hepatique-chez-0
- 7. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology. 1 oct 2002;123(4):1367-84.
- 8. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. BMJ Open. 1 mars 2016;6(3):e010989.
- 9. Masson E. Hépatox®. Présentation du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/228833/hepatox-r-presentation-du-fichier-bibliographique-
- 10. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. Hepatology. 2002;36(2):451-5.

- 11. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury: Arch Pathol Lab Med. 1 juill 2015;139(7):876-87.
- 12. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. World J Gastroenterol WJG. 14 déc 2013;19(46):8459-67.
- 13. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. J Am Med Dir Assoc. juin 2013;14(6):392-7.
- 14. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet Lond Engl. 12 oct 2019;394(10206):1365-75.
- 15. Les fonctions de mon foie [Internet]. AFEF **Société Française d'Hépatol**ogie. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: https://afef.asso.fr/le-foie/le-connaitre/les-fonctions-du-foie/
- 16. Les facteurs de risques [Internet]. AFEF **Société Française d'Hépatologie.** [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: https://afef.asso.fr/le-foie/le-surveiller/les-facteurs-de-risques/
- 17. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? Exp Gerontol. 1 août 2005;40(8):650-9.
- 18. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. **Hepatol Baltim Md. févr 1989;9(2):297-301.**
- 19. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther. 1997;61(3):331-9.
- 20. Takubo K, Nakamura K, Izumiyama N, Furugori E, Sawabe M, Arai T, et al. Telomere shortening with aging in human liver. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. nov 2000;55(11):B533-536.
- 21. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem. déc 2000;46(12):2027-49.
- 22. Leclercq I, Horsmans Y, De Bruyere M, Geubel AP. Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors. Acta Gastro-Enterol Belg. mars 1999;62(1):16-20.

- 23. Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Alanine Aminotransferase Decreases with Age: The Rancho Bernardo Study. PLoS ONE [Internet]. 8 déc 2010 [cité 9 mars 2021];5(12). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999530/
- 24. Lozano M, Cid J, Bedini JL, Mazzara R, Gimenez N, Mas E, et al. Study of serum alanine-aminotransferase levels in blood donors in Spain. Haematologica. 1 janv 1998;83(3):237-9.
- 25. Masson E. Élévation modérée, persistante et inexpliquée des transaminases [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/827162/elevation-moderee-persistante-et-inexpliquee-des-t
- 26. [Atelier] Conduite à tenir devant une élévation chronique des transaminases [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/conduite-a-tenir-devant-une-elevation-chronique-des-transaminases/
- 27. Gopal DV, Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. Postgrad Med. févr 2000;107(2):100-2, 105-9, 113-4.
- 28. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Am J Gastroenterol. mai 2003;98(5):960-7.
- 29. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. Hepatol Baltim Md. mai 2005;41(5):1151-9.
- 30. Driss F, Boboc B, Zarski JP, Cals MJ, Pol S, Eme D, et al. An Epidemiological and Clinical Study of Transaminase Levels and Hepatitis B Antibodies in 1,100 Blood **Donors. Vox Sang. 1989;57(1):43-8.**
- 31. Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. Clin Chem. mai 1991;37(5):720-3.
- 32. Nomura F, Ohnishi K, Satomura Y, Ohtsuki T, Fukunaga K, Honda M, et al. Liver function in moderate obesity--study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees. Int J Obes. 1986;10(5):34**9-54.**
- 33. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. N Engl J Med. 27 avr 2000;342(17):1266-71.

- 34. Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. sept 2007;42(9):1023-30.
- 35. Mathiesen UL, Franzén LE, Aselius H, Resjö M, Jacobsson L, Foberg U, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. juill 2002;34(7):516-22.
- 36. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology. sept 1988;95(3):734-9.
- 37. OMS | Qu'est-ce que l'hépatite? [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/features/qa/76/fr/
- 38. InVS | BEH n°20-21 (19 mai 2009). Numéro thématique Surveillance et prévention des hépatites B et C en France: bilan et perspectives [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2009/20\_21/index.htm
- 39. DICOM\_Anne.G, DICOM\_Anne.G. Programmes et plans nationaux de lutte contre l'hépatite B et C [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/programmes-et-plans-nationaux-de-lutte-contre-l-hepatite-b-et-c
- 40. Hépatite A [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-a
- 41. **Hépatite A: symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 16 févr 2021].**Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite/symptomes-diagnostic-evolution
- 42. **Hépatite B: symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 16 févr 2021].**Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-b/symptomes-diagnostic-evolution
- 43. Vaccination contre le virus de l'hépatite B [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c\_272257/fr/vaccination-contre-le-virus-de-l-hepatite-b
- 44. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Décembre 2006 [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-

- et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/documents/rapportsynthese/prevalence-des-hepatites-b-et-c-en-france-en-2004.-decembre-2006
- 45. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet Lond Engl. 6 déc 2014;384(9959):2053-63.
- 46. **Diagnostics d'hépatite B aiguë [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur:** /maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/diagnostics-d-hepatite-b-aigue
- 47. **Hépatite C: symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 16 févr 2021].**Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hepatite-c/symptomes-diagnostic-evolution
- 48. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Br J Cancer. 1997;76(7):968-74.
- 49. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 juill 2015;5(7):a021576.
- 50. Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JRR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. **Antivir Ther. 2013;18(3 Pt B):541-8.**
- 51. **Principaux repères sur l'hépatite E [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Dispon**ible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e
- 52. Cangin C, Focht B, Harris R, Strunk JA. Hepatitis E seroprevalence in the United States: Results for immunoglobulins IGG and IGM. **J Med Virol. 2019;91(1):124-31.**
- 53. Hépatite aiguë E autochtone: une maladie émergente [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/hepatite-aigue-e-autochtone-une-maladie-emergente/
- 54. Izopet J, Tremeaux P, Marion O, Migueres M, Capelli N, Chapuy-Regaud S, et al. **Hepatitis E virus infections in Europe. J Clin Virol. 1 nov 2019;120:20-6.**
- 55. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatol Baltim Md. avr 2012;55(4):988-97.
- 56. OMS | Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, 2016-2021 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/fr/

- 57. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra021844. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra021844
- 58. Kobayashi A, Suzuki Y, Sugai S. Specificity of transaminase activities in the prediction of drug-induced hepatotoxicity. J Toxicol Sci. 2020;45(9):515-37.
- 59. Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. **Drug Saf. mars 2019;42(3):365-87.**
- 60. prescrire.org [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: https://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx
- 61. Médiquick 7 Drug data and Pharmacovigilance [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: http://www.biourtox.com/Mediquick7/index.cfm
- 62. LiverTox NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
- 63. Ortega-Alonso A, Andrade RJ. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. J Dig Dis. sept 2018;19(9):514-21.
- 64. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. **Dig Dis Sci. nov 1979;24(11):835-8.**
- 65. Trivalle C, Chassagne P, Doucet J, Perol M, Landrin I, Manchon N, et al. Élévation des aminotransférases. Rev Médecine Interne. 1 janv 1993;14(9):832-40.
- 66. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol. avr 1999;94(4):1018-22.
- 67. **Boursier PJ. 1 CRITÈRES DE QUALITÉ DE LA MESURE DE L'ÉLASTICITÉ** HÉPATIQUE. :236.
- 68. Edwards IR. Pharmacovigilance. Br J Clin Pharmacol. juin 2012;73(6):979-82.
- 69. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The « iatrogenic triad »: polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. Int J Clin Pharm. août 2017;39(4):818-25.

- 70. Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. A Benefit—Risk Assessment of the Use of Proton Pump Inhibitors in the Elderly. Drugs Aging. 1 avr 2014;31(4):263-82.
- 71. Dharmarajan TS. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. J Am Med Dir Assoc. janv 2021;22(1):15-22.
- 72. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E, Bruti V, di Luca NM, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. Eur Rev Med Pharmacol Sci. mars 2017;21(1 Suppl):95-101.
- 73. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. Clin Liver Dis. nov 2013;17(4):587-607, viii.
- 74. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. The Lancet. 7 sept **2019;394(10201):869-81.**
- 75. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2020;5(5):428-30.
- 76. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. Hepatol Baltim Md. nov 2020;72(5):1864-72.
- 77. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 28 janv 2021 [cité 9 mars 2021]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846245/
- 78. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, Coxen K, Corry H, Wong C, et al. Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Mortality in COVID-19. Hepatol Commun. 10 déc 2020;
- 79. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | NEJM [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032
- 80. Kullar R, Patel AP, Saab S. Hepatic Injury in Patients With COVID-19. J Clin Gastroenterol. déc 2020;54(10):841-9.
- 81. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
- 82. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. World J Gastroenterol. 21 oct 2014;20(39):14185-204.

- 83. Wang B, Liu L. [Nonalcoholic fatty liver disease in the elderly]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol. févr 2016;24(2):92-5.
- 84. Salaspuro M. Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. **Enzyme. 1987;37(1-2):87-107.**
- 85. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. J Hepatol. août 2001;35(2):195-9.
- 86. de Lédinghen V, Ratziu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. J Hepatol. oct 2006;45(4):592-9.
- 87. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver functions tests? An old question revisited. J Hepatol. 1 août 2001;35(2):290-4.
- 88. [Atelier] Conduite à tenir devant une élévation chronique des transaminases [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/conduite-a-tenir-devant-une-elevation-chronique-des-transaminases/

# **ANNEXES**

# Annexe 1 : Notice d'information patient



Hépatite et sujet ägé Version n° 2 du 19/10/2020



### Notice d'information des patients

Titre de la recherche: Facteurs étiologiques des hépatites du sujet âgé

Acronyme : Hépatite et sujet âgé Investigateur : Pr Yves Rolland

Etablissement responsable du traitement des données : CHU de Toulouse Hôtel Dieu 2 rue

Viguerie TSA 80035 31059 Toulouse cedex 9

Madame, Monsieur,

Nous organisons une recherche sur l'étude des facteurs étiologiques du sujet de plus de 65 ans.

Nous souhaitons vous solliciter pour participer à cette recherche et nous vous présentons ici les modalités de cette recherche afin que vous puissiez vous décider en toute connaissance de cause.

Cette recherche n'a pas d'influence sur la prescription médicale et la prise en charge dont vous bénéficiez et est basée sur l'exploitations de vos données obtenues au cours de votre suivi dans la cadre du soin

**Le but de la recherche** : Identifier et mieux comprendre les facteurs étiologiques des hépatites chez le sujet âgé

Méthodologie: Etude prospective et monocentrique sur le CHU de Toulouse.

Durée: Inclusion d'octobre 2020 à mars 2021

**Contraintes** : Si vous acceptez de participer à la recherche, vous devrez répondre oralement à un questionnaire concernerant vos antécédents médicaux et vos traitements.

**Bénefice**: Aucun bénéfice direct n'est attendu, mais votre participation permettra de dévelloper une meilleure connaissance sur les hépatites et leur prise en charge pour minimiser les risques d'une atteinte hépatique prolongée/non traitée.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Si vous refusez de participer, il vous suffit d'en informer le médecin dont les coordonnées se trouvent en bas de ce document. Cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge habituelle.

Vous pouvez si vous le désirez interrompre votre participation à l'étude à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui vous seront dispensés.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le responsable du traitement des données, ainsi qu'éventuellement le représentant de la Comission Nationale Informatique et Liberté, auront accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Version du 19/10/2020 Page 4/4





Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est *le CHU de Toulouse*. Le médecin de l'étude, et autre personnel de l'étude recueilleront des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude.

Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront saisis sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier ou échantillon que le médecin de l'étude fournira au promoteur ou aux représentants autorisés du promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire. Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées. Cependant certaines données préalablement collectées ne pourront peut-être pas être effacées, au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Le responsable du traitement des données pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherches. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situées dans votre pays ou dans un pays étranger. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée que votre pays. Ainsi, en cas de transfert de données à caractère personnel hors de l'Union Européenne et/ ou vers un pays ne garantissant pas un niveau de protection suffisant par rapport à l'Union Européenne ou à une organisation internationale, le responsable de traitement (promoteur) mettra en place des garanties appropriées pour ce transfert (Exemple : Clauses Contractuelles Spécifiques / Férification de l'adhésion au Privacy Shield ), conformément aux instructions de la CNIL, afin de s'assurer que les destinataires en dehors de l'Espace économique européen fournissent un niveau adéquat de protection à vos informations personnelles

Les données seront collectées conformément à la méthodologie de référence MR004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU de

Version du 19/10/2020 Page 4/4



à votre égard.

### Hépatite et sujet ägé Version n° 2 du 19/10/2020



Toulouse a signé un engagement de conformité. Conformément à la réglementation française et européenne, les données de l'étude seront conservées au maximum 2 ans après la dernière publication ou jusqu'à la signature du rapport final, puis archivées pour une durée de 20 ans.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter Monsieur le Délégué à la Protection des données du CHU de *Toulouse* (dpo@chu-toulouse.fr) ou le médecin de l'étude.

Si malgré les mesures mises en place par le responsable du traitement des données vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France sur le site https://www.cnil.fr/fr/donnees-personnelles/plaintes-en-ligne).

Vous avez de droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé, détenues par ou la personne qualifiée en charge de votre suivi.

Votre non opposition ne décharge en rien le responsable de la recherche de ses responsabilités

Votre médecin (Pr/Dr . votre disposition pour souhaitez.		/

Date d'information et de remise la présente notice au patient : ...../.....

Version du 19/10/2020 Page 4/4

# Annexe 2 : Questionnaire médicale à compléter à l'inclusion

étiquette patient :

Hôpîtaux de Toulouse

Tél :

# Recherches étiologiques d'une altération du bilan hépatique : Alanine Amino-transférase (ALAT) = 2N ou +

Questionnaire à remplir pour tout patient inclus dans l'étude « facteurs étiologiques des hépatites chez le sujet âgé » devant la découverte d'une augmentation des ALAT supérieure ou égale à 2N .

# Antécédents : Pathologies en cours : Motif(s) d'hospitalisation : Le patient a t-il des antécédents d'éthylisme ? O Non O Oui chronique : sevré O Oui chronique : sevré Examen clinique IMC (en Kg/m2) Tas Tab

# II. Etiologie(s) suspectée(s) de l'élévation des ALAT

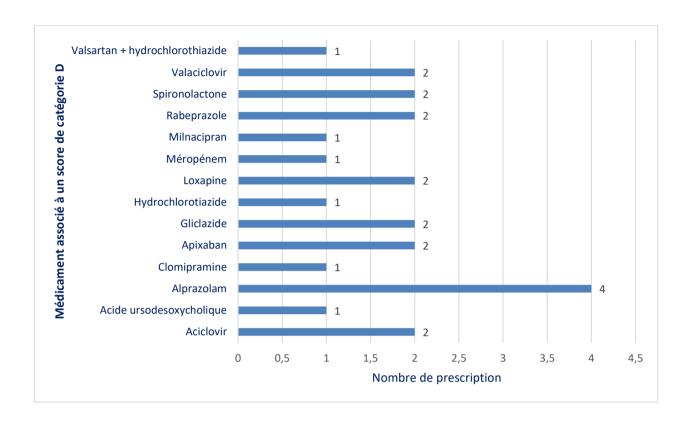
Selon vous, le patient a-t-il l'u des ALAT ?	ne des pathologies suivantes po	ouvant expliquer l'augmentation
☐ Anorexie mentale	☐ Hépatites virales aigue C	■ Maladie de Wilson
☐ Déficit en alfa1 antitrypsine	☐ Hépatites virales aigue E	□ Maladies alcooliques du foie
☐ Hémochromatose	☐ Hépatites virales chroniques B	□ Maladies chroniques du foie
<ul> <li>Hépatite glycogénique (DT1 mal équilibré)</li> </ul>	☐ Hépatites virales chroniques C	☐ Myopathies
☐ Hépatite hypoxique	☐ Hépatites virales chroniques E	□ Obstruction aigue des voies biliaires
☐ Hépatites auto-immunes	Hépatopathies stéatosiques non alcooliques	☐ Rhabdomyolyse aigue -> élévation forte des transaminases
☐ Hépatites médicamenteuse ( toxique hors alcool)	☐ Hyperthyroidie	□ Syndrome de Budd-Chiari « aigu »
☐ Hépatites virales aigue A	☐ Hypothyroidie	□ Autre
☐ Hépatites virales aigue B	□ Maladie caeliaque	
Si 'Autre' précisez :		

# III.Bilan(s) complémentaire(s)

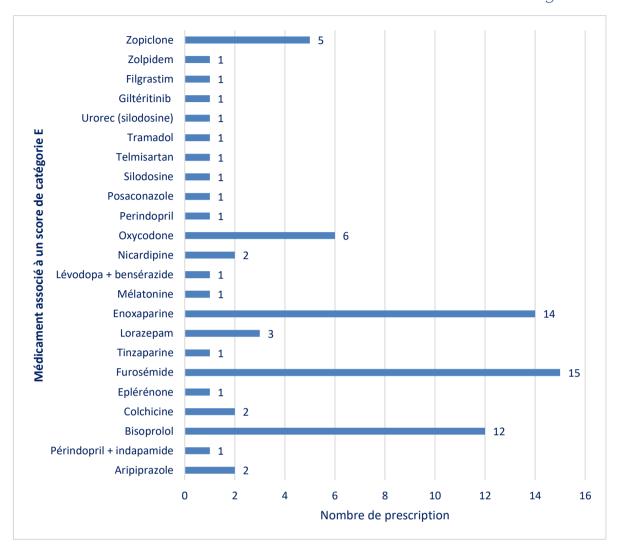
Pour tous les patients inclus dans l'étude, le bilan nommé « hépatite en gériatrie » disponible sur Orbis devra être prescrit systématiquement

La poursuite de la prise en charge sera laissée à l'appréciation du médecin référent du patient.

Annexe 3 : Répartition du nombre de prescription contenant un médicament associé à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie D



Annexe 4 : Répartition du nombre de prescription contenant un médicament associé à un score de vraisemblance LiverTox de catégorie E



# **SERMENT DE GALIEN**

- « En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :
- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

# Etiological assessment of the increase in ALT in the elderly: Prospective study at Toulouse University Hospital from October 2020 to February 2021

<u>Context:</u> In the elderly, chronic pathologies and associated polypharmacy are frequent and the causes of a disturbance in the hepatic assessment are complex to identify. In addition, it is possible that this anomaly is multifactorial and that certain etiologies are not explored and therefore underdiagnosed as is the case for drug-induced hepatitis. The absence of a complete etiological diagnosis can lead to a lack of appropriate management and to a deterioration or even a chronicization of the hepatic damage and the appearance of associated complications.

<u>Objectives:</u> The main objective of the study is to determine the different possible etiologies of the elevation of ALT and hepatitis in these elderly subjects. The secondary objective is to describe the drug prescriptions of patients for whom a drug etiology of the increase in ALT was retained.

Methods: The screening of eligible patients was carried out using an automated request allowing the extraction of patients from geriatric departments with ALTs greater than or equal to 2 times normal. The inclusions took place over a period of 5 months from October 2020 to February 2021. For all the patients included, a collection of usual / chronic treatments was carried out to detect the presence of potentially hepatotoxic drug using the database. LiverTox and associated hepatotoxic likelihood scores. A medical etiological research questionnaire based on the history, clinic and suspected etiologies was completed by the physician responsible for the patient. Finally, a standardized biological assessment was prescribed.

Results: Of 1606 patients hospitalized in geriatric wards during the study period, 123 patients (7.7%) had increased ALT. Among them, 53 patients were included and a standardized etiological assessment was performed. For 42 patients (79.2%), at least one etiological was retained and for 15 patients (28.3%) at least two etiological diagnoses were retained and entered in the patient's medical file. The etiologies retained were: 13 (24.5%) of drug-induced hepatitis; 9 (17%) hypothyroidism; 8 (15.1%) bile duct obstructions; 7 (13.2%) NASH; 6 (11.3%) hypoxic hepatitis. For 8 patients (15.1%), the diagnosis retained was infection with the Sars-Cov-2 virus. For 14 patients (26.4%) the etiologic diagnosis remained undetermined. For the 13 patients for whom the drug etiology was selected, 12 (92.3%) had at least one potentially hepatotoxic drug in their prescriptions associated with a likelihood score of category A, B or C.

<u>Conclusion:</u> The systematic etiological investigation of the increase in ALT in our cohort of elderly patients led to 10 new etiological diagnoses. In addition, this study showed that the aetiologies of an increase in ALT are often multifactorial and that some are underdiagnosed such as NASH and drug-induced hepatitis. Faced with the multiplicity of possible etiologies, it is necessary to have a multiprofessional expertise associating doctors, biologists and pharmacists. Indeed, in the elderly, an undiagnosed liver disease can threaten the sometimes precarious balance between robust aging and frailty or even dependence.

Keywords: pharmacy, geriatric, transaminases, ALT, hepatitis

### **RESUME:**

Introduction/Contexte: Chez le sujet âgé, la pathologies chroniques et la polymédication associée sont fréquentes et les causes d'une perturbation du bilan hépatique sont complexes à identifier. De plus, il est possible que cette anomalie soit multifactorielle et que certaines étiologies ne soient pas explorées et donc sous-diagnostiquées comme c'est le cas pour les hépatites médicamenteuses. L'absence de diagnostic étiologique complet peut conduire à une absence de prise en charge adaptée et à une dégradation voire une chronicisation de l'atteinte hépatique et l'apparition de complications associées. Objectifs: L'objectif principal de l'étude est de déterminé la prévalence des différentes étiologies possibles de l'élévation des ALAT et des hépatites chez ces sujets âgés. L'objectif secondaire est de faire une description des prescriptions médicamenteuses des patients pour lesquels une étiologie médicamenteuse de l'augmentation des ALAT était retenue.

Matériel et méthode: Le screening des patients éligibles a été réalisé à partir d'une requête automatisée permettant l'extraction des patients des services de gériatrie ayant des ALAT supérieures ou égale à 2 fois la normale. Les inclusions se sont déroulées sur une période de 5 mois d'octobre 2020 à février 2021. Pour tous les patients inclus, un recueil des traitements habituels/chroniques a été réalisé pour détecter la présence de médicament potentiellement hépatotoxique à l'aide de la base LiverTox et des scores de vraisemblance hépatotoxique associés. Un questionnaire médical de recherche étiologique en fonction de l'anamnèse, de la clinique et des étiologies suspectées était complété par le médecin responsable du patient. Enfin, un bilan biologique standardisé a été prescrit.

Résultats: Sur 1606 patients hospitalisés dans les services de gériatrie pendant la période d'étude, 123 patients (7,7%) avaient des ALAT augmentés. Parmi eux, 53 patients ont été inclus et un bilan étiologique standardisé a été réalisé. Pour 42 patients (79,2%), au moins une étiologique était retenue et pour 15 patients (28,3%) au moins deux diagnostics étiologiques étaient retenus et renseignés dans le dossier médical des patients. Les étiologies retenues étaient : 13 (24,5%) d'hépatites médicamenteuses ; 9 (17%) hypothyroïdie ; 8 (15,1%) obstructions des voies biliaires ; 7 (13,2%) NASH ; 6 (11,3%) hépatite hypoxique. Pour 8 patients (15,1%), le diagnostic retenu était l'infection par le virus Sars-Cov-2. Pour 14 patients (26,4%) le diagnostic étiologique restait indéterminé. Pour les 13 patients pour lesquels l'étiologie médicamenteuse a été retenue, 12 (92,3%) avaient dans leurs prescriptions au moins un médicament potentiellement hépatotoxiques associé à un score de vraisemblance de catégorie A, B ou C.

<u>Discussion/Conclusion</u>: Le bilan de recherche étiologique systématique de l'augmentation des ALAT dans notre cohorte de patients âgés a conduit à 10 nouveaux diagnostiques étiologiques. De plus, cette étude a montré que les étiologies d'une augmentation des ALAT sont souvent multifactorielles et que certaines sont sous diagnostiquées comme les NASH et les hépatites médicamenteuses. Devant la multiplicité des étiologies possibles, il est nécessaire d'avoir une expertise pluriprofessionnelle associant médecins, biologistes et pharmaciens. En effet, chez le sujet âgé, une hépatopathie non diagnostiquée peut menacer l'équilibre parfois précaire entre un vieillissement robuste et la fragilité voire la dépendance.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

**DISCIPLINE administrative**: Pharmacie

MOTS-CLES: Pharmacie, gériatrie, transaminases, ALAT, hépatites

## INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques UPS 35 chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE

Directeurs de thèse : Dr COOL Charlène et Pr ROLLAND Yves