

# N° 25 : ELEVATION DES TRANSAMINASES (AMINOPEPTIDASES)

par L. Buswell et H. Stalder

## INTRODUCTION

La découverte fortuite d'une perturbation des tests hépatiques est un phénomène fréquent et concerne environ 6 % de la population générale. Environ un tiers des patients auront des tests normaux à distance et la prévalence d'une hépatopathie spécifique ne concerne que 1 %. Par ailleurs, il existe des causes extrahépatiques à l'élévation de ces tests. Il est donc important d'avoir une approche rationnelle pour aborder ces perturbations, en évitant des tests diagnostiques inutiles et en posant néanmoins des diagnostics spécifiques.

## Définition du sujet

Le but de ce texte est d'apporter une stratégie pour aborder le diagnostic d'une perturbation des tests hépatiques, découverte chez un patient asymptomatique à l'occasion d'un bilan sanguin de routine ou effectué pour d'autres raisons.

## APPROCHE CLINIQUE

### Anamnèse et clinique

**Quand faut-il effectuer un dépistage d'une maladie hépatique ?** Il n'est probablement pas justifié de faire ces dosages chez une personne asymptomatique et n'ayant aucun facteur de risque. Un contrôle annuel est proposé pour les patients présentant une obésité, un diabète, une hyperlipémie, ainsi qu'en cas d'utilisation de drogues intraveineuses, de promiscuité sexuelle, de transfusions, de prise de médicaments hépatotoxiques, d'abus d'alcool, d'antécédents de maladies auto-immunes ou de prédisposition familiale à une maladie hépatique.

### Interprétations des tests hépatiques

#### **ALAT (Alanine-amino-transférase) ou SGPT (serum-glutamyl-pyruvate-transaminase) :**

L'ALAT est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Une élévation des ALAT fait conclure à une maladie hépatique sauf en cas de rhabdomyolyse sévère ou de myopathies systémiques. Toutefois le taux des ALAT peut être normal en cas de maladie hépatique. L'hépatite induite par le méthotrexate et l'hépatite C chronique peuvent ne pas s'accompagner d'une élévation des transaminases. Toutefois, l'infection chronique à HCV se caractérise le plus souvent par des valeurs fluctuantes des aminopeptidases, qui peuvent être tantôt normales, tantôt élevées. En effet, il n'y a pas de corrélation entre le niveau de nécrose hépatocellulaire objectivée par biopsie et le taux des transaminases.

Le degré d'élévation des enzymes hépatiques permet de réduire le diagnostic différentiel d'un cas particulier : Une élévation légère (< 2-3 x la norme) à modérée (3-10 x la norme) se voit dans l'hépatopathie alcoolique, la stéatose, la stéatohépatite non alcoolique et l'hépatite virale chronique. Devant une élévation marquée (supérieure à 10 x et surtout 20 x la norme), on évoque surtout une hépatite virale aiguë, une nécrose hépatique induite par des médicaments ou des toxines, ainsi qu'une ischémie hépatique.

#### **ASAT (aspartate-amino-transférase) ou SGOT (serum-glutamyl-oxaloacétate-transférase) :**

Cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que les ALAT pour le foie. En cas de rapport ASAT/ALAT  $\geq 1$  il faut exclure une pathologie musculaire par le dosage des CK. **En cas d'hépatopathie alcoolique les ASAT peuvent être augmentés isolément.** Un rapport ASAT/ALAT > 2 se trouve chez 70% des maladies alcooliques du foie, 26% des cirrhoses postnécrotiques, 8% des hépatites chroniques et 4% des hépatites virales aiguës. La sensibilité de ce rapport pour une atteinte alcoolique est de 70%, sa spécificité est de 92%, ses valeurs prédictives positive et négative sont autour de 80%. Le rapport ASAT/ALAT peut donc aider à déterminer une probabilité qu'une atteinte hépatique soit due à l'alcool mais, en cas d'élévation, une autre cause doit toujours être évoquée.

**Phosphatase alcaline et  $\gamma$ -GT (gamma-glutamyl-transférase) :** La phosphatase alcaline est élevée dans les atteintes hépatiques cholestatiques. Cette enzyme peut toutefois également être élevée chez l'enfant, pendant la grossesse, lors de maladies intestinales inflammatoires et surtout lors de maladies osseuses. D'autre part, un repas riche en graisses peut stimuler la sécrétion de la phosphatase alcaline intestinale, ceci surtout chez les patients de groupe sanguin O ou B. Une élévation de la phosphatase alcaline doit donc toujours être reconstruite à jeun. En cas d'élévation de la phosphatase alcaline, le dosage des  $\gamma$ -GT est utile pour confirmer que cette élévation est bien d'origine hépatique. La seule réserve concerne les femmes enceintes qui parfois ont des  $\gamma$ -GT normales malgré une cholestase. Dans ces cas, le dosage des fractions de la phosphatase alcaline est nécessaire.

Les  $\gamma$ -GT ont souvent des valeurs élevées lors de la prise d'alcool ou d'anticonvulsifs et parfois lors de pathologies rénales, de pancréatite, de diabète, de maladie coronarienne et de carcinome de la prostate. Cet examen ne doit donc pas être utilisé comme test de screening d'une maladie hépatique. Une élévation isolée des  $\gamma$ -GT concerne 10% de la population en bonne santé.

Une élévation similaire des transaminases et de la phosphatase alcaline suggère une origine cholestatique. Ce n'est que lorsque l'élévation des transaminases est de deux fois celle de la phosphatase alcaline que l'on peut considérer que le problème est d'ordre hépatocellulaire. La présence d'une cholestase impose un bilan rapide (US, éventuellement CT, ERCP ou encore anticorps antimitochondriaux).

**Bilirubine, albumine et TP (taux de prothrombine) :** Ces dosages servent à évaluer la sévérité d'une dysfonction hépatique. Toutefois ces tests peuvent être anormaux en l'absence de maladie hépatique (hypoalbuminémie en cas de malnutrition, TP diminué en présence d'un déficit en vitamine K, élévation de la bilirubine non conjuguée due à une hémolyse, des hématomes ou à la maladie de Gilbert, etc.), et ne doivent donc pas être utilisés comme tests de screening.

## ATTITUDES

### Bilan étiologique (voir tableau 1)

La première étape dans l'investigation d'une élévation des transaminases est d'exclure une origine extra-hépatique par le dosage des CK dans les cas où il y a un doute, en particulier lorsque les ASAT sont plus élevés que les ALAT. La présence d'une composante significative de cholestase (élévation de la phosphatase alcaline prédominante) doit faire rechercher une obstruction extra-hépatique et une maladie infiltrative dans des délais brefs. Une fois l'étiologie hépatique établie, il n'est pas toujours nécessaire ou favorable d'attendre 6 mois avant de procéder à certaines investigations, même si on parle d'hépatite chronique uniquement lors d'une élévation des transaminases au-delà de 6 mois. Il est important d'obtenir une anamnèse dirigée sur les facteurs de risque des hépatites virales (anamnèse sexuelle, transfusionnelle) et sur la prise de médicaments et de toxiques. Un examen physique doit être effectué à la recherche de signes d'hépatopathie chronique. Une des causes les plus fréquentes est la stéatose secondaire à l'obésité, l'hyperlipidémie et le diabète. Dans les cas d'élévation légère à modérée des transaminases sans atteinte mesurable de la fonction hépatique, un contrôle après 4 semaines environ semble judicieux. Si les tests se normalisent, on peut s'abstenir de tout suivi des tests hépatiques. Sinon un premier bilan s'impose avec des sérologies virales et un ultrason hépatique en cas de suspicion de stéatose. Toute substance hépatotoxique doit être arrêtée. Si le diagnostic n'est toujours pas clair, un dosage de la saturation de la transferrine et de la ferritine puis (uniquement chez des patients moins de 40 ans) de la céruloplasmine et de l' $\alpha$ -1-antitrypsine sera effectué. Une hépatite auto-immune (dosage FAN, anticorps anti-muscle lisse et anti-LKM) doit être exclue en cas de maladie auto-immune connue et si tous les autres tests n'ont pas permis de poser le diagnostic (en particulier chez la femme jeune). L'intolérance au gluten peut expliquer une élévation chronique des transaminases et doit être exclue ou traitée. La dernière étape des investigations, si la cytolyse persiste plus de 6 mois, est la biopsie hépatique.

1. **Dosage des CK et/ou aldolase** : pour exclure cause musculaire.
2. **Mesure du BMI, glycémie, dosage de triglycérides.**
3. **Sérologies pour les hépatites** : Ag HBs, AC anti-HBc IgM et IgG, anticorps anti-HCV avec, s'ils sont positifs, un dosage du RNA viral (si le RNA viral reste négatif à 0,6 et 12 mois, on peut considérer qu'il s'agit d'une infection guérie).
4. **US abdominal** : à la recherche d'une stéatose, cirrhose, néoplasie, etc.
5. **Saturation de la transferrine et ferritine**: Une saturation au-dessus de 45 % et/ou une ferritine au dessus 10 fois la norme parlent en faveur d'une hémochromatose et justifient une biopsie et la recherche du gène C282Y (qui est positif dans plus de 90% des cas d'hémochromatose diagnostiquée par biopsie).
6. **Electrophorèse des protéines** : dépistage du déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine (diminution des  $\alpha$ -globulines) et de l'hépatite auto-immune (élévation polyclonale des  $\gamma$ -globulines)
7. **FAN, Anticorps anti-muscle lisse et anti-LKM (Liver-Kidney antibodies ou anticorps anti-réticulum endoplasmique)** : à la recherche d'une hépatite auto-immune.
8. **Dosage de l' $\alpha$ -1-antitrypsine et phénotypisation** : si doute à l'électrophorèse des protéines ou si suspicion clinique forte ou si aucune autre cause mise en évidence.
9. **Céruleplasmine sérique et recherche d'anneau de Kaiser-Fleischer par l'ophtalmologue (patients de moins de 40 ans)** : recherche de maladie de Wilson. Si suspicion forte : Cuprurie de 24 h.
10. **Recherche d'une intolérance au gluten**: Anticorps anti-gliadine et anti-endomysium.
11. **Biospsie hépatique**: Transaminases élevées à  $>2x$  norme sans diagnostic 6 mois au terme du bilan susmentionné, une cholestase inexpliquée, une lésion intrahépatique suspecte d'être néoplasique, une suspicion de maladie infiltrative et en cas de diagnostic spécifique si l'histologie détermine ou non l'indication à un traitement.

**Tableau 1 :** Examens complémentaires à envisager en cas d'élévation isolée des aminopeptidases (phosphatase alcaline pas ou peu élevée).

### Attitudes de prévention

Les patients présentant une hépatopathie chronique devraient s'abstenir de boire de l'alcool et de consommer des médicaments ou autres substances hépatotoxiques. Ils devraient également être vaccinés contre l'hépatite A. Un vaccin contre l'hépatite B est à proposer en cas de risque d'exposition.

### LES 3 POINTS LES PLUS IMPORTANTS A RETENIR

- La découverte fortuite d'une perturbation des tests hépatiques est un phénomène fréquent.
- L'origine étiologique de l'hépatopathie chronique peut dans la grande majorité des cas être établie par un bilan non-invasif, comprenant une bonne anamnèse, des dosages biologiques, et/ou une imagerie. La biopsie diagnostique est nécessaire dans une minorité de cas.
- En cas d'hépatopathie, l'abstention d'alcool et de médicaments et substances hépatotoxiques ainsi qu'une vaccination contre l'hépatite A sont indispensables.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Minuk GY. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: Evaluation of abnormal liver enzyme tests, Can J of Gastroenterology 1998 ; 12 : 416-422.
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1266-1271.
3. Gopal DV, Rossent HR. Abnormal findings on liver function tests, Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. Postgrad Med 2000 ;107.
4. Cohen JA, Kraplan MM. The SGOT/SGPT ratio – An indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 1979 ;24 : 835-838.

5. Phatak PD, and coll. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16'031 primary care patients. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 954-961.
- 

Date de la première édition : 16 janvier 2001 par L. Buswell, E. Giostra et H. Stalder

Pour tout renseignement, commentaire ou question : [Hans.Stalder@hcuge.ch](mailto:Hans.Stalder@hcuge.ch)

Cette stratégie est également disponible sur le web : <http://www.hcuge.ch/dmc/fr-strateg.htm>

