



Patient avec des tests hépatiques perturbés: que faire ?



Rev Med Suisse 2009; 5: 2410-4

N. Jaunin-Stalder
O. Pasche
J. Cornuz

Drs Nicole Jaunin-Stalder
et Olivier Pasche
Pr Jacques Cornuz
Consultation générale
PMU, 1011 Lausanne
nicole.jaunin@hospvd.ch
olivier.pasche@hospvd.ch
jacques.cornuz@chuv.ch

What shall I do with a patient with elevated liver tests ?

In this article you will find a short reminder on the lab tests of the hepatic function and of the hepatic diseases. It shall help treat a patient with elevated liver tests. We will distinguish between an elevation of the liver enzymes of more/equal 5x and less than 5x the norm. An elevation of more/equal 5x the norm of the liver enzymes requires a rapid work-up. When the elevation is less than 5x the norm, one can proceed in two steps. A life style modification can be proposed after excluding a viral hepatitis and a hemochromatosis. If the liver enzymes still remind elevated, rarer causes must be searched.

Cet article fait un bref rappel des tests hépatiques ainsi que des pathologies hépatiques. Il propose une prise en charge d'un patient présentant des tests hépatiques perturbés. Une élévation égale ou supérieure à cinq fois la norme des transaminases requiert une prise en charge rapide. Lorsque cette élévation est inférieure à cinq fois la norme, on peut procéder en deux étapes et conseiller des modifications de style de vie après avoir exclu une hépatite virale ou une hémochromatose. Si les transaminases restent élevées, d'autres atteintes hépatiques plus rares devront être recherchées.

INTRODUCTION

Les tests hépatiques sont fréquemment mesurés en médecine ambulatoire. L'interprétation d'un taux anormalement élevé des valeurs hépatiques n'est pas toujours aisée compte tenu du large spectre d'affections qui peuvent y être liées. Nous proposons dans cette revue quelques suggestions stratégiques afin d'aider le clinicien à trouver les meilleures options diagnostiques et thérapeutiques pour son patient.

Les valeurs de référence de la plupart des tests de laboratoire sont établies à partir de mesures effectuées dans un groupe de personnes réputées en bonne santé. Les résultats obtenus

pour chaque analyse sanguine se répartissent souvent selon une distribution gaussienne qui permet de définir une norme supérieure et inférieure qui correspond à ± 1 déviation standard. Par définition, ce calcul implique que 2,5% de la population «saine» se trouve au-dessus respectivement au-dessous de ces valeurs limites.

Le dosage de routine des tests hépatiques chez un patient en bonne santé n'est pas recommandé dans le cadre d'un bilan de santé.¹ Par contre, les tests hépatiques devraient être réalisés chez chaque patient présentant une anamnèse suspecte pour une atteinte hépatique: histoire familiale de maladies hépatiques, consommation d'alcool à risque, médicaments et phytothérapies hépatotoxiques,² drogues (tableau 1), obésité, hyperlipidémie, diabète ou facteurs de risque pour une hépatite virale,³ tels que des rapports sexuels à risque, une toxicomanie par voie intraveineuse et/ou une transfusion sanguine avant 1990.

TESTS HÉPATIQUES DE BASE

Devant un patient ayant une anamnèse suggestive d'une atteinte hépatique, ce sont d'abord l'ALAT et la phosphatase alcaline qui devraient être dosées. Si celles-ci sont pathologiques, et qu'il ne s'agit pas d'une erreur de laboratoire, ils devront être complétés par le dosage de l'ASAT, de la bilirubine et éventuellement de la GGT.

Ces cinq tests sont en effet considérés comme les tests hépatiques de base:

- L'alanine aminotransférase (ALAT, GPT) est une enzyme qui se trouve majoritairement dans le foie. Une élévation de son taux sérique signifie souvent une atteinte hépatocellulaire. Ce test est beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique



Tableau 1. Produits pouvant provoquer une atteinte hépatique

Médicaments	Phytothérapie et autres	Drogues
Antibiotiques : • pénicillines • ciprofloxacine • nitrofurantoïne • fluconazole • kétoconazole • isoniazide Anti-épileptiques : • phénytoïne • carbamazépine Statines AINS Sulphonylurée : • glipizide	• chaparral • ji bu huan • ephedra • gentiane • germander • alchemilla • senna • cartilage de requin • scutellaria	• stéroïdes anabolisants • cocaïne • extasy • phencyclidine Colles et solvants • colles dissolvantes contenant du toluène • dissolvants industriels : trichloroéthylène, chloroforme

que l'ASAT.⁴ L'importance de l'augmentation est généralement classée comme suit (tableau 2) : légère, intermédiaire et élevée.

- L'aspartate aminotransférase (ASAT, GOT) se trouve non seulement dans le foie mais également dans d'autres organes : le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes. Elle est donc peu spécifique. Lors d'abus d'alcool, on observe un rapport ASAT/ALAT ≥ 2 contrairement aux autres causes d'augmentation des transaminases qui provoquent souvent un rapport ASAT/ALAT < 2 .

- La phosphatase alcaline (PA) se trouve majoritairement dans le foie et les os. Tout comme la GGT, elle est un marqueur de cholestase. Elle est physiologiquement élevée dans le troisième trimestre de la grossesse et chez les adolescents en croissance. Le dosage concomitant de la GGT permet de déterminer l'origine de l'élévation de la PA : si celle-ci est normale, l'origine est osseuse, sinon elle est hépatique.

On distingue entre une cholestase intra- et extra-hépatique (tableau 3). En général, une cholestase extra-hépatique s'accompagne de voies biliaires dilatées à l'ultrason hépatique.

- La bilirubine totale se partage en bilirubine directe (conjugée) et indirecte (non conjugée). Une élévation plus importante de la bilirubine indirecte par rapport à la bilirubine directe témoigne d'une hémolyse. La bilirubine directe est un indicateur de la fonction hépatocytaire d'élimination.

- La γ -glutamyltransférase (GGT) se trouve dans les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. Cette enzyme microsomiale est un marqueur de cholestase hépatique. Elle est élevée lors d'induction, par exemple par certains médicaments. Elle est peu spécifique pour une perturbation du foie.

Tableau 2. Classification des taux élevés d'ASAT et d'ALAT

Légère	$< 5 \times$ la limite supérieure de la norme
Intermédiaire	$5-15 \times$ la limite supérieure de la norme
Élevée	$> 15 \times$ la limite supérieure de la norme

Tableau 3. Atteintes d'une cholestase

Cholestase intra-hépatique	Cholestase extra-hépatique
• Dysfonction hépatocellulaire : hépatite aiguë ou chronique, cirrhose, médicaments, etc. • Lésions focales ou granulomateuses • Cirrhose biliaire primitive • Cholestase gravidique • Formes héréditaires • Sepsis • Insuffisance cardiaque	• Lithiase biliaire • Tumeurs (voies biliaires, pancréas et autres) • Compression extrinsèque (tumeur, pancréatite chronique et autres) • Sténoses postopératoires • Cholangite primaire sclérosante • Particularités anatomiques (kyste du cholédoque et autres) • Atrésie des voies biliaires

Comme certains de ces tests de base ne sont pas spécifiques, leurs résultats doivent être interprétés dans le contexte clinique (importance de l'anamnèse). Ils peuvent être discrètement élevés chez une personne saine ou être encore normaux en cas d'atteinte hépatique. Ils ne reflètent donc pas directement la gravité de l'atteinte hépatique.⁵

À côté des tests hépatiques de base, un certain nombre d'autres analyses sanguines ont un intérêt dans l'exploration du fonctionnement du foie. Le temps de prothrombine (TP ou INR), qui est un test de la crase, dépend de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation. Ainsi, une valeur de TP spontanément basse, tout comme une hypoalbuminémie, peut orienter le clinicien vers un trouble de la synthèse hépatique. Le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) a un rôle dans la surveillance et le suivi du carcinome hépatocellulaire.

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT AVEC DES TESTS HÉPATIQUES PERTURBÉS³⁻⁶

Après avoir exclu les critères de gravité (tableau 4), nous vous proposons un algorithme (figure 1) pour la prise en charge des tests hépatiques pathologiquement élevés. On distingue entre les transaminases ≥ 5 fois la norme (perturbation intermédiaire à élevée) et moins de 5 fois la norme (perturbation légère) (tableau 2).

En présence de transaminases ≥ 5 fois la norme et/ou d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë (trouble important de la fonction hépatique avec hypoalbuminémie et TP abaissés) et en l'absence d'hépatite chronique, le diagnostic repose sur la recherche des facteurs suivants : une hépatite virale aiguë, des médicaments (par exemple halotane, AINS, méthylidopa, isoniazide), une intoxication (par exemple paracétamol, tétrachlorure de carbone, amanite phalloïde),² la maladie de Wilson, une stéatose aiguë de

Tableau 4. Drapeaux rouges

• ASAT et ALAT $> 5 \times$ la limite supérieure de la norme • Ictère • Confusion • Flapping tremor • Signe de Murphy positif • Fièvre • Ascite • Œdèmes des membres inférieurs • Varices œsophagiennes • Signes de saignement

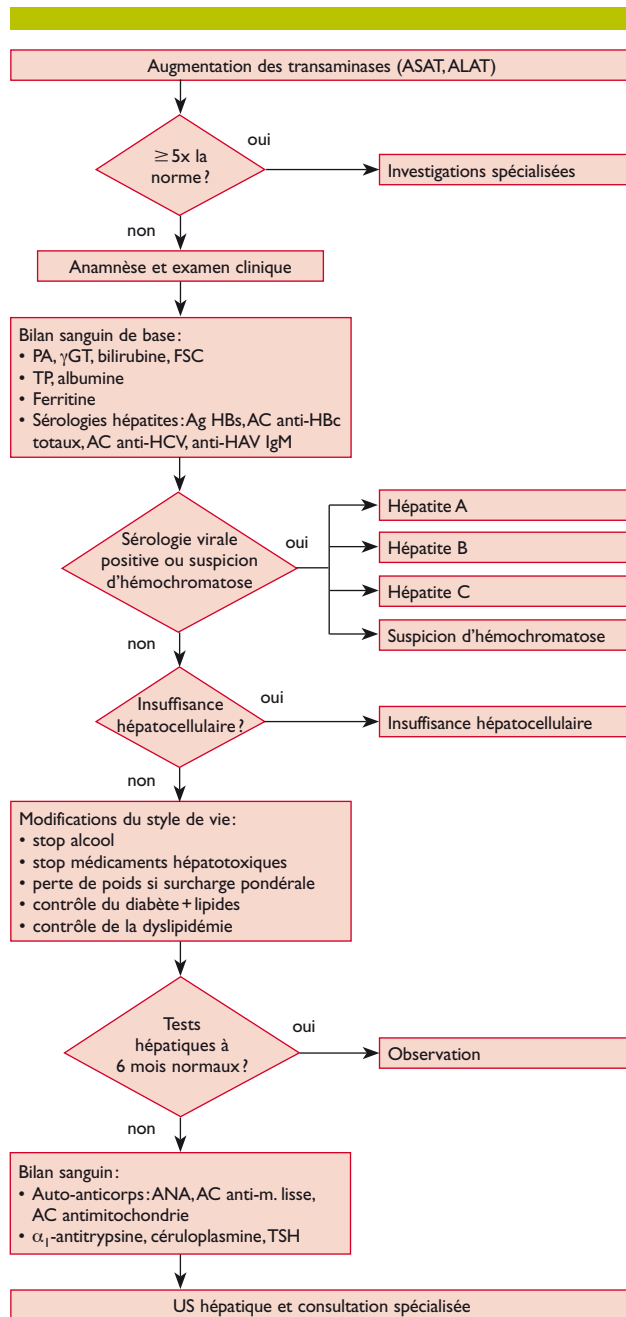


Figure 1. Prise en charge lors de tests hépatiques perturbés

la grossesse et le syndrome de Reye. L'étiologie reste cependant indéterminée dans 15 à 20% des cas.⁴

L'insuffisance hépatocellulaire chronique se classe à l'aide du score de Child-Pugh (tableau 5).

En présence de transaminases < 5 fois la norme (figure 1), il faut d'abord évoquer le diagnostic d'hépatites virales et d'hémochromatose. En l'absence de répercussions fonctionnelles graves, la prise en charge peut se limiter à un changement de style de vie et à un contrôle ultérieur des tests hépatiques (environ à six mois). Si ceux-ci restent pathologiques, nous proposons la recherche des causes plus rares d'atteinte hépatique. La prise en charge, lors de la présence de critère de gravité, invite généralement à un

Tableau 5. Score de Child-Pugh

Paramètres	Evaluation	Points
1. Albumine (plasma)	> 35 g/l 28-35 g/l < 28 g/l	1 2 3
2. INR	< 1,7 1,7-2,3 > 2,3	1 2 3
3. Bilirubine (plasma)	< 35 µmol/l 35-50 µmol/l > 50 µmol/l	1 2 3
4. Encéphalopathie (4 stades)	Absente I-II III-IV (coma)	1 2 3
5. Ascite	Absente contrôlable non contrôlable	1 2 3
Insuffisance hépatique	Somme des points	Score de Child-Pugh
Légère	5 ou 6	A
Modérée	7-9	B
Sévère	10-15	C

changement de stratégie thérapeutique et à une prise en charge spécialisée.

RAPPEL DE QUELQUES ÉTIOLOGIES DE LA PERTURBATION DES TESTS HÉPATIQUES

Hépatites virales⁷

L'hépatite A est une maladie virale acquise par voie féco-orale, surtout dans les pays en voie de développement. Le diagnostic spécifique est posé par une sérologie avec anticorps (AC) anti-HAV IgM positifs. L'hépatite A guérit spontanément dans la plupart des cas. Il n'y a pas de traitement causal une fois la maladie déclarée.

L'hépatite B est une maladie virale transmise par voie parentérale, par contact sexuel et périnatal. Le diagnostic est posé en dosant l'antigène (Ag) HBs ainsi que les anticorps (AC) anti-HBc totaux. Lorsque le diagnostic est posé, le bilan doit être élargi et peut être interprété selon le tableau 6.

L'hépatite C est une maladie virale transmise par voie parentérale. Le diagnostic est posé en présence d'une sérologie avec AC anti-HCV positifs. L'hépatite C aiguë est symptomatique dans < 30% des cas, évolue dans 50-80% des cas en hépatite chronique et guérit dans 20-50% des cas. En cas de suspicion, il faut rechercher les hépatites D et E.

Cirrhose alcoolique

Le diagnostic clinique est posé par l'anamnèse, après l'exclusion d'autres étiologies, telles que les hépatites virales et l'hémochromatose. Le traitement repose sur le sevrage de l'alcool.

Stéato-hépatite non alcoolique

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est habituellement accompagnée d'une élévation des transaminases



Tableau 6. Attitude face au diagnostic et à la prise en charge de l'hépatite B

(Adapté de Hoofnagle JH, et al. Hepatology 2007;45:1056-75).

	ALAT	Ag HBs	AC anti-HBs	Ag HBe	ADN VHB (UI/ml)
Hépatite aiguë	↑ ↑ ↑	+	–	+	
Hépatite chronique Ag HBe positive	↑	+	–	+	10 ⁵ -10 ⁹
Hépatite chronique Ag HBe négative	↑	+	–	–	10 ³ -10 ⁸
Porteur inactif de l'Ag HBs	N	+	–	–	<2000
Immunotolérant	N	+	–	+	10 ⁷ -10 ¹⁰
Infection résolue	N	–	+	–	–
Après vaccin	N	–	+	–	–

Prise en charge et suivi selon l'avis d'un gastro-entérologue.

Suivi de l'ALAT ± AFP et US selon l'avis d'un gastro-entérologue.

Mesures prévention, pas de suivi. Infection résolue: attention en cas d'immunosuppression!

n'excédant pas quatre fois la norme. Le rapport ASAT/ALAT est inférieur à 1 contrairement à l'hépatopathie alcoolique (sauf en cas de cirrhose). Le diagnostic de stéato-hépatite peut être suspecté sur une base clinique, paraclinique et par ultrasons (US). La biopsie permet de distinguer la stéatose de la stéato-hépatite non alcoolique. Contrairement à la stéatose simple, la stéato-hépatite peut progresser vers une cirrhose.

Maladies métaboliques innées

L'hémochromatose⁸ se caractérise par une accumulation de fer dans l'organisme, en particulier dans le foie. Cette affection doit être suspectée lorsque la ferritine est élevée et le coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45%. Lorsque le diagnostic est confirmé par le test génétique, un avis gastro-entérologique doit être demandé en vue d'une biopsie hépatique.

Le déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine est une maladie rare et est diagnostiquée par un déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine dans le sérum ou un manque de la bande de l' $\alpha 1$ -globuline lors d'une électrophorèse des protéines.

La maladie de Wilson est une maladie rare de la sécrétion biliaire du cuivre et se retrouve le plus souvent entre 5 et 25 ans. Elle devrait être recherchée jusqu'à 40 ans par la mesure de la céruloplasmine sérique.

Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune touche surtout les femmes jeunes et d'âge moyen. Le diagnostic est suspecté lors de l'élévation de l'ALAT avec des anticorps antinucléaires et anticorps anti-muscles lisses positifs sans autre cause d'hépatite chronique ou virale. Dans 80% des cas, on trouve une hypergammaglobulinémie et parfois une élévation des immunoglobulines polyclonales. Le diagnostic est posé par une biopsie hépatique.

Affections biliaires

La cirrhose biliaire primitive est une cholangite chronique progressive idiopathique. Elle peut être associée à une collagénose, une hépatite auto-immune ou une maladie de Hashimoto. La PA et la GGT sont généralement élevées, de même que parfois l'ASAT et l'ALAT. Une hyperlipidémie peut y être associée. Le diagnostic est posé par le dosage des anticorps antimitochondriaux positifs.

La cholangite sclérosante primitive est une cholestase d'origine idiopathique, inflammatoire et fibrosante, plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Elle touche principalement les sujets dans l'âge moyen entre 30 et 50 ans. Elle se manifeste souvent en lien avec une rectocolite ulcéro-hémorragique, plus rarement avec une maladie de Crohn. Habituellement une élévation de la PA, de la GGT, parfois de l'ALAT et de l'ASAT est constatée. Le diagnostic est posé en présence d'une augmentation des anticorps «Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies» (ANCA) et par cholangio-IRM. Les anticorps antimitochondriaux sont négatifs.

Lorsque l'atteinte hépatique n'est pas expliquée par une de ces étiologies, il faut évoquer d'autres causes, telles qu'une origine médicamenteuse, une maladie coéliquale, voire une dysfonction thyroïdienne, ou des apnées du sommeil.

CONCLUSIONS

Lors d'une élévation des enzymes hépatiques, il est important de distinguer entre une élévation supérieure ou inférieure à 5 fois la norme. Une élévation supérieure ou égale à 5 fois la norme demande des investigations rapides et approfondies. Lorsque l'élévation est inférieure à 5 fois la norme, on peut procéder en deux étapes. ■

Remerciements

Nous remercions vivement le Pr D. Moradpour du service de gastro-entérologie du CHUV pour ses précieux conseils et commentaires.

Implications pratiques

- On considère souvent qu'une élévation des tests hépatiques < 5 fois la norme se rencontre fréquemment et peut être le reflet d'affections médicales diverses dont le diagnostic est souvent accessible cliniquement. C'est faux. Le diagnostic nécessite dans la plupart des cas d'autres investigations, notamment des sérologies pour les hépatites virales et la recherche d'une hémochromatose
- L'anamnèse personnelle et familiale est déterminante et doit comprendre une bonne anamnèse médicamenteuse comprenant les toxiques environnementaux et les produits phytothérapeutiques
- On pense souvent que la plupart du temps, les altérations constatées peuvent être corrigées par une intervention sur les habitudes de vie du patient. C'est faux. C'est vrai pour l'ASH et le NASH mais pas pour les autres causes d'hépatite chronique



Bibliographie

- 1 Cornuz J, Guessous I, Rodondi N. Primary prevention and screening in adults: Update 2006. Rev Med Suisse 2006;2:262-73.
- 2 Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354:731-9.
- 3 ** Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. Am Fam Physician 2005;71:1105-10.
- 4 * Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000;342:1266-71.
- 5 American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Liver Chemistry Tests. Gastroenterology 2002;123:1364-6.
- 6 American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. Gastroenterology 2002;123:1367-84.
- 7 Pache I, Moradpour D. Actualités en hépatologie. Rev Med Suisse 2008;4:214-20.
- 8 Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis-A new look at an old disease. N Engl J Med 2004;350:2383-97.

* à lire

** à lire absolument