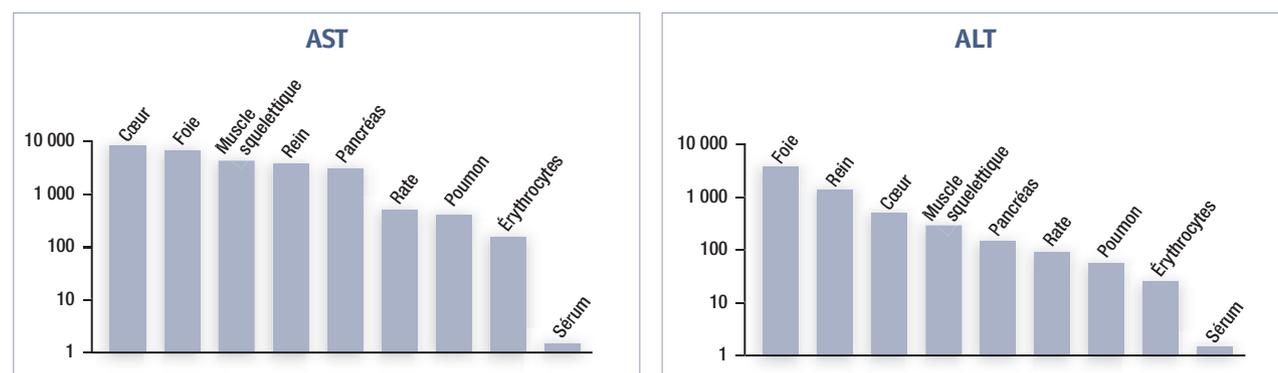


Comment explorer une élévation persistante des taux de transaminases

par Jean-Pierre Villeneuve

Lors d'un examen annuel, vous notez des anomalies du bilan hépatique (AST : 73 U/L, ALT : 87 U/L) chez une femme de 45 ans que vous suivez pour hypothyroïdie. Elle est asymptomatique et n'a pas de facteur de risque d'hépatite virale. Faut-il se préoccuper de ce résultat ?

FIGURE



Concentrations d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) dans divers tissus relativement à la concentration sérique à laquelle on a assigné une valeur de 1. L'axe du gradient de concentration est logarithmique.

Source : Moss DW, Henderson AR. Enzymes. Dans : Burtis CA, Ashwood AR, réd. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 2^e éd. New York : WB Saunders, 1994 : 782.

LES MÉDECINS FONT SOUVENT FACE au problème d'une élévation des taux de transaminases (aminotransférases) découverte de façon fortuite lors d'un bilan de routine chez un patient asymptomatique. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une élévation légère (moins de deux fois la limite supérieure de la normale) ou modérée (de 2 à 10 fois la limite supérieure de la normale) des taux de transaminases. Une élévation plus marquée (plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) oriente plutôt le diagnostic vers une hépatite aiguë, et le patient est souvent symptomatique.

Les transaminases sont présentes dans la majorité des tissus de l'organisme (figure). En raison de leur très grande

concentration dans le foie (de 5000 à 10 000 fois la concentration sanguine), elles sont un indicateur sensible d'atteinte hépatocellulaire. Le foie est l'organe qui contient les concentrations les plus élevées d'ALT, et les niveaux de cette enzyme sont donc un indicateur un peu plus spécifique d'atteinte hépatique.

La première étape de l'évaluation d'une élévation des

La première étape de l'évaluation d'une élévation des taux de transaminases chez un patient asymptomatique consiste à répéter le test. Si les anomalies persistent, il faut en rechercher la cause.

Le Dr Jean-Pierre Villeneuve, gastro-entérologue, exerce au service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, à Montréal.

REPÈRE

T A B L E A U I

Causes d'élévation chronique des taux de transaminases sans cholestase**Causes fréquentes**

- Hépatite C chronique
- Hépatite B chronique
- Maladie hépatique alcoolique
- Stéatohépatite non alcoolique
- Médicaments, produits naturels et produits toxiques

Causes moins fréquentes

- Hépatite auto-immune
- Hémochromatose
- Déficience en α_1 -antritypsine
- Maladie de Wilson
- Maladie cœliaque
- Maladies musculaires

taux de transaminases consiste à répéter le test. Si les anomalies persistent, il faut en rechercher la cause. Il est utile de distinguer une élévation isolée des taux de transaminases (sans cholestase) d'une élévation associée à une cholestase (élévation de la phosphatase alcaline plus importante que celle des taux de transaminases)^{1,2}. Les causes d'élévation des taux de transaminases avec ou sans cholestase sont résumées aux *tableaux I et II*.

Les causes d'élévation des taux de transaminases sans cholestase**Hépatite C chronique**

L'hépatite C chronique est l'une des causes les plus fréquentes d'élévation des taux de transaminases. Les principaux facteurs de risque sont l'utilisation de drogue par voie intraveineuse et les transfusions, mais chez les personnes originaires de certains pays (Italie, Égypte et Vietnam, par exemple), il est souvent impossible de déterminer la façon dont elle a été contractée. Le test initial pour le dépistage de l'hépatite C est la recherche des anticorps anti-HCV³. Un résultat positif peut indiquer soit une

T A B L E A U II

Causes d'élévation chronique des taux de transaminases avec cholestase

- Obstruction des voies biliaires
- Tumeur hépatique
- Médicaments
- Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite auto-immune
- Cholangite sclérosante
- Sarcoïdose
- Hépatite granulomateuse
- Ductopénie de l'adulte

infection active par le virus, soit une infection ancienne (hépatite C résolue). On confirmera le diagnostic d'une infection active responsable de l'élévation des taux de transaminases par la mesure de l'ARN du virus de l'hépatite C (*tableau III*).

Hépatite B chronique

Les principaux facteurs de risque d'hépatite B sont les relations sexuelles non protégées, l'utilisation de drogue par voie intraveineuse et la transmission mère-enfant dans les pays où l'hépatite B est endémique. L'examen sérologique initial pour le dépistage de l'hépatite B comprend la mesure de l'AgHBs et des anticorps anti-HBs et anti-HBc (*tableau III*). La présence d'anti-HBs et d'anti-HBc indique une hépatite B résolue, et il faut donc rechercher une autre cause d'hypertransaminasémie. La présence d'AgHBs et d'anti-HBc confirme une infection par le virus de l'hépatite B. Pour déterminer s'il y a répllication virale active, on mesure l'AgHBe et l'HBV-ADN. La présence d'AgHBe et (ou) d'HBV-ADN révèle une répllication active du virus de l'hépatite B³.

Hépatite A

L'hépatite A n'évolue jamais vers la chronicité, et il n'est donc pas nécessaire de procéder à un sérodiagnostic de l'hé-

Il est utile de distinguer une élévation isolée des taux de transaminases d'une élévation associée à une cholestase, car les causes en sont différentes.

T A B L E A U III

Exploration biologique d'une élévation chronique des taux de transaminases

Test	Interprétation
Anti-HCV	La présence d'anti-HCV évoque une hépatite C chronique. Confirmer par le dosage de l'ARN du virus de l'hépatite C.
AgHBs, anti-HBs et anti-HBc	La présence d'AgHBs et d'anti-HBc indique une hépatite B chronique. Confirmer que l'hépatite B est active par la mesure de l'AgHBe et de l'ADN du virus de l'hépatite B.
Glycémie, cholestérol et triglycérides	Le diabète et l'hyperlipidémie sont souvent associés à une stéatohépatite non alcoolique.
Électrophorèse des protéines	Une augmentation polyclonale des gammaglobulines évoque une hépatite auto-immune. Confirmer par le dosage des anticorps antinucléaires, antimuscles lisses et anti-LKM. Une diminution importante des α_1 -globulines évoque un déficit en α_1 -antitrypsine. Confirmer par un dosage de l' α_1 -antitrypsine, puis une analyse génétique.
% de saturation de la transferrine, taux de ferritine	Une surcharge en fer évoque une hémochromatose. Confirmer par la recherche de mutations du gène HFE.
Céruлоplasmine	Un taux abaissé évoque la maladie de Wilson, surtout chez un patient de moins de 40 ans.
Anticorps anti gliadine et antitransglutaminase	Évoque la présence d'une maladie cœliaque.
CK	Un taux élevé indique que les taux de transaminases sont d'origine musculaire.
Anticorps antimitochondriaux	En présence d'une cholestase, ce test est pathognomonique d'une cirrhose biliaire primitive.
Échographie abdominale	Utile en présence d'une hypertransaminasémie avec cholestase.

Abréviations :

Anti-HCV : anticorps contre le virus de l'hépatite C ; AgHBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B ; anti-HBs : anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ; anti-HBc : anticorps contre l'antigène de la capsid du virus de l'hépatite B ; AgHBe : antigène e du virus de l'hépatite B ; anti-LKM : anticorps dirigés contre les microsomes du foie et du rein ; CK : créatine kinase.

patite A dans le bilan d'une élévation persistante des taux de transaminases.

Maladie hépatique alcoolique

Le diagnostic de maladie hépatique alcoolique peut être difficile à établir si le patient n'avoue pas sa consommation abusive d'alcool. La présence d'une hépatomégalie et d'un rapport AST-ALT d'au moins 2 pour 1 doit faire soupçonner ce diagnostic. Les taux peu élevés d'ALT chez les pa-

tients atteints d'une maladie hépatique alcoolique sont dus à une déficience en pyridoxal-5-phosphate provoquée par l'alcool. Les taux de γ -glutamyltranspeptidase (γ -GT) sont aussi souvent très élevés chez les patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique, et ce test peut quelquefois être utile pour confirmer le diagnostic. Cependant, toutes les causes de cholestase entraînent une élévation des taux de γ -GT, et ce test n'est donc pas spécifique pour détecter la maladie hépatique alcoolique. Le volume globulaire

Formation continue

La stéatohépatite non alcoolique est une cause fréquente d'élévation chronique des taux de transaminases. Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète et l'hypertriglycéridémie.

R E P È R E

T A B L E A U IV

Produits naturels pouvant causer une hypertransaminasémie

Latin	Français	Anglais
<i>Alchemilla</i>	Alchémille vulgaire	Lady's mantle
<i>Atractylis gummifera-L</i>	Chardon à glue	White chameleon
<i>Callilepis laureola</i>	Auréola de Callilepis	
<i>Cassia angustifolia</i>	Séné	Senna
<i>Chelidonium majus</i>	Celandine de jardin	Greater celandine
<i>Crotalaria</i>	Rattlebox velouté	Rattlebox, rattleweed
<i>Ferula assafoetida</i>	Férule qui produit la résine asa-foetida	Asafetida
<i>Gentiana lutea</i>	Gentiane	Gentian
<i>Hedeoma pulegioides</i>	Pennyroyal américain	American pennyroyal
<i>Heliotropium</i>	Héliotrope blanc	White heliotrope
<i>Humulus lupulus</i>	Houblon	Hops
<i>Larrea tridentata</i>	Buisson de créosote	Chapparal, creosote bush
<i>Sassafras albidum</i>	Sassafras	Sassafras
<i>Scutellaria sp</i>	Scutellaire	Skullcap
<i>Senecio sp</i>	Seneçon, herbe de Jacob, herbe de Saint-Jacques	Groundsel
<i>Senecio vulgaris</i>	Barbe de vieillard	Groundsel
<i>Symphytum officinale</i>	Consoude, langue-de-vache, oreille-d'âne	Comfrey
<i>Teucrium chamaedrys</i>	Germandrée petit chêne, chasse-fièvre	Germander
<i>Valeriana officinalis</i>	Valériane, herbe de Saint-Georges	Valerian
<i>Viscum album</i>	Gui	Mistletoe
	Herbes chinoises :	
	Dai-Saiko-To	
	Jin-Bu-Huan (<i>Iopodium serratum</i>)	
	Ma-Huang (<i>ephedra</i>)	
	Syo-Sailo-To	
	Vitamine A	Vitamin A
	Cartilage de requin	Shark's cartilage

34

moyen (VGM) est souvent élevé chez les alcooliques, mais son utilité pour le diagnostic de l'alcoolisme est limitée par son manque de spécificité.

Stéatohépatite non alcoolique

La stéatohépatite non alcoolique est une cause fréquente d'élévation chronique des taux de transaminases. Les prin-

cipaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète et l'hypertriglycéridémie. Le principal facteur physiopathologique est la résistance à l'insuline. Le diagnostic est généralement établi par l'exclusion d'autres causes d'élévation des taux de transaminases et par l'objectivation d'un foie hyperéchogène à l'échographie. En cas de doute, une biopsie du foie permettra de confirmer le diagnostic. Le sujet de la stéa-

T A B L E A U V

Drogues et substances d'abus pouvant causer une hypertransaminasémie

- Cocaïne
- Ecstasy (MDMA, 5-méthoxy-3, 4-méthylènedioxyamphétamine)
- Phencyclidine (PCP)
- Stéroïdes anabolisants
- Colles et solvants (toluène, trichloroéthylène, chloroforme)

tohépatite non alcoolique sera traité plus en détail dans l'article du Dr Marc Deschênes, dans ce numéro.

Médicaments, produits naturels et produits toxiques

La plupart des médicaments pouvant causer une élévation des taux de transaminases, il est important d'obtenir une liste exhaustive des médicaments qu'a pris le patient. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les antituberculeux, les anticonvulsivants, les statines et le méthotrexate. Pour établir une relation de cause à effet entre un médicament et l'élévation des taux de transaminases, trois éléments sont utiles : la relation temporelle (introduction du médicament quelques semaines ou quelques mois avant l'élévation des taux de transaminases, résolution des anomalies à l'arrêt de la prise du médicament), la connaissance préalable de cas d'hépatite médicamenteuse avec le médicament suspect, et une nouvelle exposition accidentelle ou volontaire avec récurrence de l'élévation des taux de transaminases.

En plus des médicaments, les produits naturels⁴ et les drogues peuvent aussi provoquer une élévation persistante des taux de transaminases (*tableaux IV et V*) ; leur consommation doit donc être recherchée spécifiquement à l'anamnèse.

Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune affecte surtout les femmes jeunes ou d'âge moyen, et est souvent accompagnée d'autres affections auto-immunes, en particulier la thyroïdite d'Hashimoto. L'hépatite auto-immune se caractérise par une hypergammaglobulinémie polyclonale souvent très importante et la présence d'auto-anticorps antimuscles lisses et antinucléaires ou, beaucoup plus rarement, d'an-

ticorps anti-LKM (*liver kidney microsomal antibodies*). Une biopsie hépatique est essentielle pour confirmer le diagnostic.

Hémochromatose génétique

L'hémochromatose génétique doit être soupçonnée chez un patient présentant une élévation des taux de transaminases ainsi qu'une élévation du taux de ferritine et du pourcentage de saturation de la transferrine. Cependant, toutes les causes de cytolysé hépatique (en particulier la maladie hépatique alcoolique, la stéatohépatite non alcoolique et l'hépatite C chronique) peuvent entraîner une augmentation du taux de ferritine et du pourcentage de saturation de la transferrine à cause de la nécrose hépatique accompagnée d'une libération de fer dans la circulation. Alors que le diagnostic d'hémochromatose génétique reposait autrefois sur la biopsie hépatique, il peut maintenant être établi par la recherche de mutations du gène HFE (voir l'article intitulé « Que faire quand il y a trop de fer ? », dans ce numéro).

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie génétique causée par une anomalie de l'excrétion du cuivre. Bien qu'elle soit rare, on doit la soupçonner chez une personne jeune présentant une élévation inexplicable des taux de transaminases. Un taux de céruléoplasmine abaissé et (ou) la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmologique sont caractéristiques de la maladie.

Déficience en α_1 -antitrypsine

La déficience en α_1 -antitrypsine peut être détectée par une absence d' α_1 -globuline à l'électrophorèse des protéines, car l' α_1 -antitrypsine constitue plus de 90 % des α_1 -globulines. Un dosage de l' α_1 -antitrypsine et une analyse génétique permettront d'établir un diagnostic définitif. Les patients ayant une déficience en α_1 -antitrypsine et une atteinte hépatique ne présentent pas l'atteinte pulmonaire (emphyseme) que l'on observe chez d'autres patients.

Maladie coeliaque

Une élévation chronique et inexplicable des taux de transaminases peut être le symptôme d'appel d'une maladie coeliaque asymptomatique⁵. La présence d'anticorps antigliadine et antitransglutaminase évoque ce diagnostic, qui sera confirmé par une biopsie duodénale. Les taux de transaminases se normalisent avec une diète sans gluten.

Maladies musculaires

Les maladies musculaires (myopathie congénitale fruste, polymyosite) ou un exercice physique violent peuvent causer une élévation des taux d'aminotransférases (surtout les AST) en raison de leur concentration musculaire importante (*figure*). Une élévation importante des concentrations de créatine kinase nous orientera vers un tel diagnostic.

Autres causes

La maladie de Cushing, la maladie d'Addison, les maladies thyroïdiennes et la présence de macro-enzymes sont d'autres causes très rares d'élévation des taux de transaminases. Si aucune cause d'hypertransaminasémie ne peut être décelée malgré un bilan étiologique poussé, on recommande de faire une biopsie hépatique aux patients présentant une élévation des taux de transaminases plus de deux fois supérieure à la valeur normale. Si l'élévation des taux de transaminases est inférieure à deux fois la valeur normale chez un patient asymptomatique, un simple suivi apparaît raisonnable. Chez quelques patients (de 2 à 10 % des cas selon diverses séries), la cause de l'hypertransaminasémie demeure inconnue malgré un bilan poussé.

Les causes d'élévation des taux de transaminases avec cholestase

Certaines maladies hépatiques peuvent causer une élévation des taux d'aminotransférases avec ou sans cholestase (hépatite médicamenteuse, maladie hépatique alcoolique, hépatite auto-immune). Cependant, une élévation de la phosphatase alcaline associée à l'hypertransaminasémie nous oriente habituellement vers une catégorie de diagnostics différents de ceux qui causent une élévation des taux de transaminases sans cholestase (*tableau II*).

Une élévation de la phosphatase alcaline peut être d'origine hépatique ou osseuse (ou placentaire chez les femmes enceintes). L'objectivation d'un taux élevé de γ -GT est utile pour confirmer l'origine hépatique de l'augmentation de la phosphatase alcaline. En présence de cholestase, on doit envisager la possibilité d'une obstruction partielle des voies

biliaires ou la présence d'une tumeur hépatique primitive ou métastatique. L'échographie abdominale fait donc partie du bilan initial d'une élévation des taux de transaminases avec cholestase. L'échographie permettra d'objectiver la présence d'une ou de plusieurs tumeurs hépatiques ou d'une dilatation des voies biliaires. La présence d'anticorps antimitochondriaux (AMA) est quasi pathognomonique d'une cirrhose biliaire primitive. La cholangite auto-immune est une variante de la cirrhose biliaire primitive caractérisée par la présence d'anticorps antinucléaires plutôt que d'AMA. Si l'échographie et la mesure des AMA n'apportent pas de réponse, il faut poursuivre l'investigation. En présence d'une augmentation importante de la phosphatase alcaline (plus de deux fois la limite supérieure de la normale), on procédera à une biopsie hépatique et (ou) à une visualisation des voies biliaires (soit par cholangiographie rétrograde endoscopique ou par cholangiographie par résonance magnétique) pour établir un diagnostic définitif. La cholangiographie permettra d'établir le diagnostic d'une cholangite sclérosante, alors que la biopsie hépatique permettra de détecter une sarcoïdose, une hépatite granulomateuse ou une ductopénie de l'adulte (maladie cholestatique chronique de cause inconnue caractérisée par une perte progressive des canaux biliaires interlobulaires). En présence d'une élévation plus discrète de la phosphatase alcaline (moins de deux fois la valeur normale) chez un patient asymptomatique et en l'absence d'anomalie à l'échographie abdominale, un simple suivi apparaît raisonnable.

UNE ÉLÉVATION DES TAUX DE TRANSAMINASES découverte fortuitement est le symptôme d'appel le plus fréquent des maladies hépatiques chroniques. L'anamnèse, l'examen clinique et des examens de laboratoire complémentaires permettent d'en déterminer la cause dans la majorité des cas. ❧

Date de réception : 26 avril 2002.

Date d'acceptation : 12 juin 2002.

Mots clés : aminotransférases, fonction hépatique anormale, maladies chroniques du foie, cholestase.

L'échographie abdominale fait partie du bilan initial d'une élévation des taux de transaminases avec cholestase.

REPÈRE

Bibliographie

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 1266-71.
2. Minuk G. Canadian Association of Gastroenterology practice guidelines: evaluation of abnormal liver enzyme tests. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 417-21.
3. Villeneuve JP. Les hépatites virales. *Bulletin de l'Association des Gastroentérologues du Québec*, août 1998. Se trouve : www.agec.qc.ca.
4. Larrey D, Pagneux GP. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 183-8.
5. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-7.

S U M M A R Y

The investigation of elevated levels of serum aminotransferases. Elevated levels of serum aminotransferases on routine screening are a common finding. The first step in the evaluation of an asymptomatic patient is to repeat the test to confirm the result. If serum aminotransferases are persistently elevated, further investigation is warranted. It is useful to distinguish elevated aminotransferase levels with or without associated cholestasis (i.e. alkaline phosphatase levels above or below two times the upper normal limit), as the differential diagnosis is different. The main cause of elevated aminotransferases of non-hepatic origin is muscle diseases. Hepatic causes (without cholestasis) include alcohol abuse, hemochromatosis, non-alcoholic steatohepatitis, alpha₁-antitrypsin deficiency, hepatitis B and C, Wilson's disease, celiac sprue, drugs, toxins and herbal products, thyroid disorders, autoimmune hepatitis, Addison's disease and Cushing's disease. Hepatic causes of elevated aminotransferases with cholestasis include bile duct obstruction, primary biliary cirrhosis, hepatic tumors, sclerosing cholangitis, alcohol abuse, autoimmune hepatitis and overlap syndromes, non-alcoholic steatohepatitis, sarcoidosis, drugs, toxins and herbal products, granulomatous hepatitis and adult ductopenia. In a small number of subjects (2 to 10% according to various series), the cause of elevated aminotransferases remains unknown despite extensive investigation.

Key words: aminotransferases, abnormal liver enzymes test, chronic liver diseases, cholestasis.