

## ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES

Auteur : Dr A. dos Santos Bragança, Service de médecine de premier recours, HUG  
Expert : Pr E. Giostra, Service de gastro-entérologie et hépatologie, HUG  
Relecteurs : Dr H. Spechbach, Service de médecine de premier recours, HUG  
Dr N-T. Tran, Service de médecine de premier recours, HUG

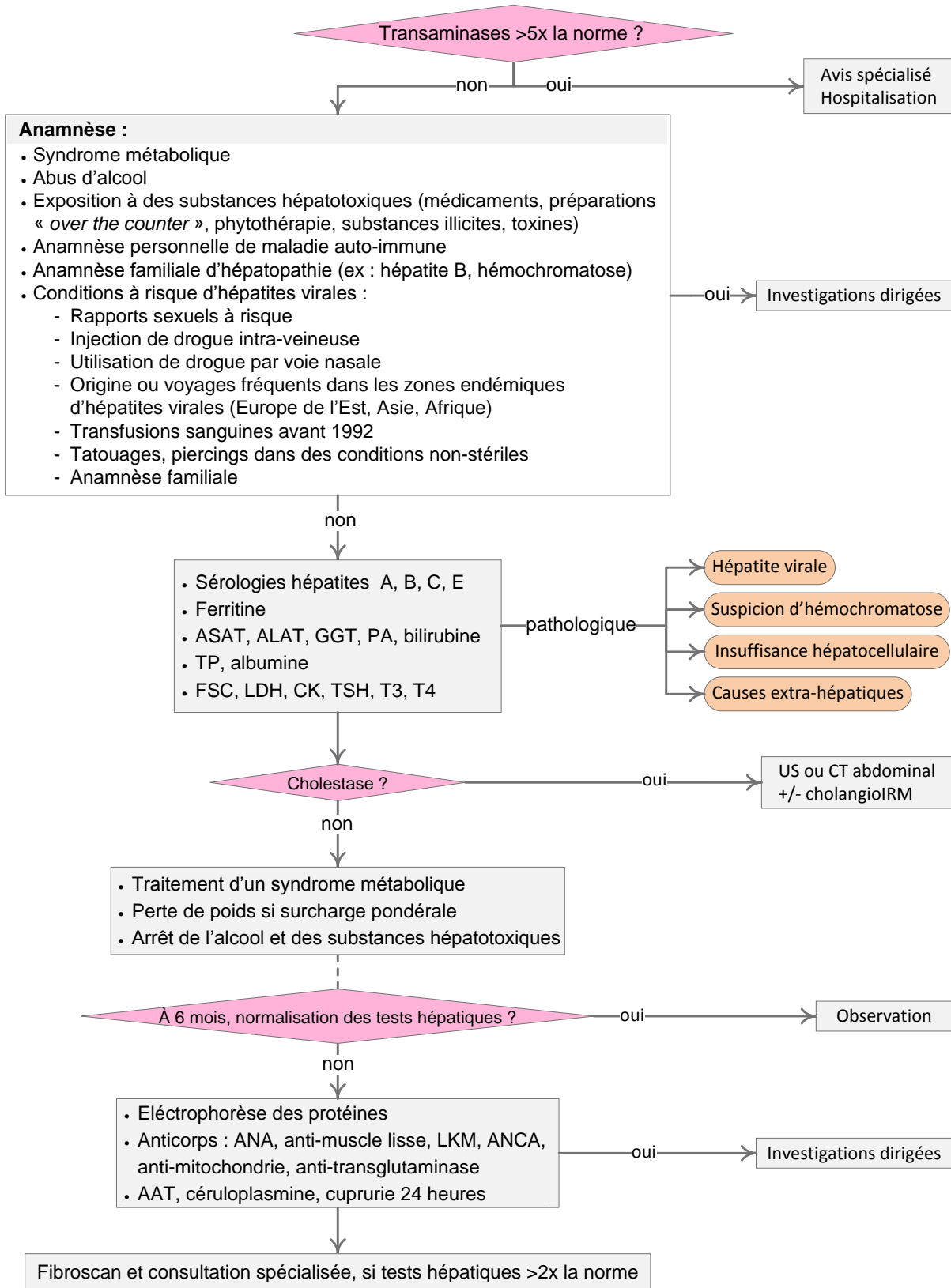
Algorithme et relecture : M. Le Braz  
Mise en page : J. Caliri

**2017**

### LES POINTS À RETENIR

- Une élévation des tests hépatiques est une découverte fréquente en médecine ambulatoire et est estimée entre 1 et 4% dans une population asymptomatique.
- Il n'y pas d'indication à effectuer un dépistage de routine des paramètres hépatiques en l'absence de facteurs de risque ou de symptômes évocateurs.
- Si un dépistage est réalisé, il doit se limiter à l'alanine aminotransférase (ALAT) et la phosphatase alcaline (PA). En cas de symptomatologie aiguë, la bilirubine doit être rajoutée au panel.
- La prise en charge de base d'une hépatopathie chronique, indépendamment de son diagnostic étiologique, consiste à traiter un syndrome métabolique et à vacciner contre l'hépatite A et B.
- Un avis spécialisé est recommandé dans le cas d'une élévation chronique des tests hépatiques de 2x la norme pendant >6 mois sans diagnostic étiologique retrouvé. Un avis spécialisé et/ou rapide est indiqué en cas d'élévation marquée (>5x la norme), de symptômes associés et de suspicion d'insuffisance hépatique aiguë.

## ALGORITHME DECISIONNEL EN CAS D'ELEVATION DES TESTS HEPATIQUES



AAT : alpha-1-antitrypsine, ALAT : alanine aminotransférase, ANA : antinuclear antibody, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody, ASAT : aspartate aminotransférase, CK : créatine kinase, FSC : formule sanguine complète, GGT : gamma-glutyl-transférase, LDH : lactate déshydrogénase, LKM : liver kidney microsome, PA : phosphatase alcaline, TP : temps de prothrombine, TSH : thyroid-stimulating hormone

# ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES

## 1. INTRODUCTION

L'élévation des tests hépatiques est une découverte fréquente en médecine ambulatoire et est estimée entre 1 et 4% dans une population asymptomatique. Les valeurs des tests hépatiques fluctuent de manière physiologique (âge, sexe, grossesse, groupe sanguin, état post-prandial, exercice physique) et doivent s'interpréter dans un contexte clinique selon l'épidémiologie locale et le profil de l'altération des tests hépatiques.<sup>1</sup>

Il n'y a pas d'indication à effectuer un dépistage de routine des paramètres hépatiques en l'absence de facteurs de risque ou de symptomatologie évocatrice.<sup>2</sup> Si un screening est réalisé dans le cadre de symptômes aspécifiques, il doit se limiter à la phosphatase alcaline (PA) et l'alanine aminotransférase (ALAT). En cas de résultats normaux une hépatopathie peut raisonnablement être exclue.<sup>3,4</sup>

En cas de symptomatologie aiguë ou de suspicion d'atteinte toxique, la bilirubine doit être rajoutée au panel.<sup>4</sup>

On propose un dosage annuel des tests hépatiques en cas de facteurs de risque listés dans le tableau 1.

- Syndrome métabolique
- Abus d'alcool
- Exposition à des substances hépatotoxiques (médicaments, préparations «*over the counter*», phytothérapie, substances illicites, toxines)
- Anamnèse personnelle de maladie auto-immune
- Anamnèse familiale d'hépatopathie (ex. : hépatite B, hémochromatose)
- Conditions à risque d'hépatites virales
  - Rapports sexuels à risque
  - Injection de drogue intraveineuse
  - Utilisation de drogue par voie nasale
  - Origine ou voyages fréquents dans les zones endémiques d'hépatites virales (Europe de l'Est, Asie, Afrique)
  - Transfusions sanguines avant 1992
  - Tatouages, piercings dans des conditions non-stériles
  - Anamnèse familiale

**Tableau 1** : Indications à réaliser un dosage de routine des tests hépatiques.<sup>5</sup>

## 2. DÉFINITIONS

On distingue 3 types de perturbations des tests hépatiques:

- Tests de cytolysse hépatocellulaire : élévation des transaminases (ASAT, ALAT)
- Tests de cholestase : élévation de la phosphatase alcaline (PA), bilirubine et gamma-glutyl-transférase (GGT)
- Tests de la fonction hépatique : diminution de l'albumine, allongement du temps de prothrombine (TP)

### 2.1 ALANINE AMINOTRANSFÉRISE (ALAT)

L'ALAT, également appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT), est une enzyme synthétisée par les hépatocytes et relâchée en cas de lésion ou nécrose hépatocellulaire. L'ALAT est exprimée en très faible concentration dans les autres tissus et est considérée comme spécifique aux lésions hépatocellulaires. Cependant, les concentrations sériques peuvent s'élever lors d'étiologies extra-hépatiques comme des myopathies systémiques ou une rhabdomyolyse.

L'ALAT et la phosphatase alcaline sont considérées comme étant les enzymes les plus sensibles pour le dépistage d'une hépatopathie asymptomatique.<sup>1</sup>

## 2.2 ASPARTATE AMINOTRANSFÉRISE (ASAT)

L'ASAT, également appelée glutamate oxaloacétique transaminase (GOT), est une enzyme non seulement exprimée par les hépatocytes, mais aussi par le cœur, le muscle squelettique, le cerveau et le sang. Donc cette enzyme, en plus d'être moins sensible dans la détection de pathologies hépatiques, est moins spécifique que l'ALAT.<sup>1</sup>

## 2.3 PHOSPHATASE ALCALINE (PA)

Il existe plusieurs isoenzymes de la PA qui sont présentes principalement dans les canalicules biliaires et dans l'os, mais une quantité non-négligeable peut provenir du placenta, des intestins, des reins ou des leucocytes.<sup>1</sup>

Il existe des situations physiologiques d'élévation de la PA comme le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, l'adolescence et la période post-prandiale chez les individus de groupe sanguin O et B. Par ailleurs, le niveau de cette enzyme s'élève physiologiquement avec l'âge.<sup>6</sup>

Afin de déterminer l'origine de l'élévation de la PA, on peut soit doser la PA osseuse ou alors la GGT. Si celle-ci est normale, l'élévation est d'origine extra-hépatique. Cette stratégie n'est pas nécessaire en cas d'hyperbilirubinémie associée.

## 2.4 GAMMA-GLUTYL-TRANSFÉRISE (GGT)

La GGT est présente dans les hépatocytes, l'épithélium biliaire, les tubules rénaux, le pancréas, la prostate et les intestins. Il s'agit d'une enzyme peu spécifique dont la concentration sérique augmente avec la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), dans les suites d'un infarctus et les néphropathies.<sup>7</sup>

Bien que la GGT soit très sensible lors d'hépatopathie, sa spécificité est faible. Son utilité se résume à la confirmation de l'origine hépatique de l'élévation de la PA.

## 2.5 BILIRUBINE

Il s'agit d'un produit de dégradation de l'hémoglobine. Sa forme non-conjuguée est transformée dans le foie en bilirubine conjuguée puis éliminée dans la bile. Il y a une élévation de la bilirubine non-conjuguée en cas de production augmentée de bilirubine (hémolyse, dysérythropoïèse) ou de diminution de sa conjugaison (syndrome de Gilbert, Crigler-Najjar). L'élévation de la bilirubine conjuguée se rencontre en cas d'incapacité à la sécréter ou à l'excréter. L'élévation de la bilirubine conjuguée reflète donc plus fidèlement une maladie hépatique causée par une cholestase intra-hépatique (hépatite, cirrhose, etc.) ou par une obstruction biliaire extra-hépatique.

## 2.6 LACTATE DÉSHYDROGÉNASE (LDH)

Cette enzyme reflète un processus de nécrose cellulaire aspécifique, son utilité dans l'appréciation des paramètres hépatiques reste principalement cantonnée à l'élévation isolée de bilirubine et permet d'approcher le diagnostic d'hémolyse.

## 2.7 ALBUMINE ET TEMPS DE PROTHROMBINE (TP)

Bien que ces deux tests de laboratoire soient aspécifiques et puissent varier considérablement en dehors de maladies hépatiques, elles permettent d'apprécier la fonction synthétique du foie au même titre que la bilirubine. L'albumine est diminuée en cas de malnutrition, de maladie intestinale, d'état critique de santé et de néphropathie. Sa demi-vie étant proche de 3 semaines, la diminution de sa concentration sérique reflète une situation chronique. Si l'hypoalbuminémie est d'origine hépatique, elle permet de monitorer la fonction hépatique et possède une valeur pronostique.<sup>7</sup>

Parallèlement, le TP, qui reflète la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, dont la demi-vie est de 2 jours, permet de détecter une insuffisance hépatique aiguë en l'absence de déficit en vitamine K. Il faut savoir que l'ictère diminue l'absorption de vitamine K et ainsi perturbe le TP. Dans ce cas, le TP répond à l'administration parentérale de vitamine K.

### 3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Bien qu'en cas d'élévation des tests hépatiques, le patient soit le plus souvent asymptomatique, l'anamnèse est un élément primordial de l'enquête étiologique. Elle doit être minutieuse, surtout concernant les substances hépatotoxiques, et aborder les points résumés dans le tableau 1.

Le status est le plus souvent peu contributif, hormis dans les cas de cirrhose avancée, d'insuffisance hépatique, hypertension portale, d'hépatite et/ou défaillance hépatique aiguë et d'obstruction biliaire. Les éléments à rechercher sont résumés dans le tableau 2. Par ailleurs, on veillera à relever les signes de gravité tels que décrits dans le tableau 3.

Contexte clinique	Symptômes	Signes
Insuffisance hépatique et Hypertension portale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie</li> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Améno-oligoménorrhée</li> <li>• Dysfonction érectile</li> <li>• Infertilité</li> <li>• Ictère</li> <li>• Prurit</li> <li>• Coloration foncée des urines</li> <li>• Distension abdominale</li> <li>• Œdème des membres inférieurs</li> <li>• Confusion et troubles du sommeil</li> <li>• Saignements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépto-splénomégalie</li> <li>• Perte pondérale</li> <li>• Télangiectasies, angiomes stellaires</li> <li>• Erythème palmaire</li> <li>• Hippocratisme digital</li> <li>• Gynécomastie</li> <li>• Diminution de la pilosité axillaire et thoracique</li> <li>• Atrophie testiculaire</li> <li>• Ictère</li> <li>• Ascite</li> <li>• Astérix</li> <li>• Hématémèse et méléna</li> <li>• Encéphalopathie hépatique</li> <li>• Ictère</li> <li>• Ascite</li> <li>• Signes d'hypovolémie</li> <li>• Hémorroïdes</li> <li>• Varices oesophagiennes</li> </ul>
Hémochromatose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Douleurs abdominales</li> <li>• Arthralgies</li> <li>• Insuffisance cardiaque</li> <li>• Diabète sucré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperpigmentation cutanée</li> <li>• Hypogonadisme</li> </ul>
Maladie Wilson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes hépatiques aspécifiques</li> <li>• Symptômes neurologiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anneaux de Kayser-Fleischer</li> <li>• Dysarthrie</li> <li>• Ataxie</li> <li>• Dystonie</li> <li>• Tremor</li> <li>• Parkinsonisme</li> </ul>

**Tableau 2** : Signes et symptômes de différentes pathologies hépatiques.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictère</li> <li>• Confusion</li> <li>• Astérix</li> <li>• Œdème des membres inférieurs</li> <li>• Signes de saignements</li> <li>• Fièvre</li> <li>• Signe de Murphy</li> </ul>
--

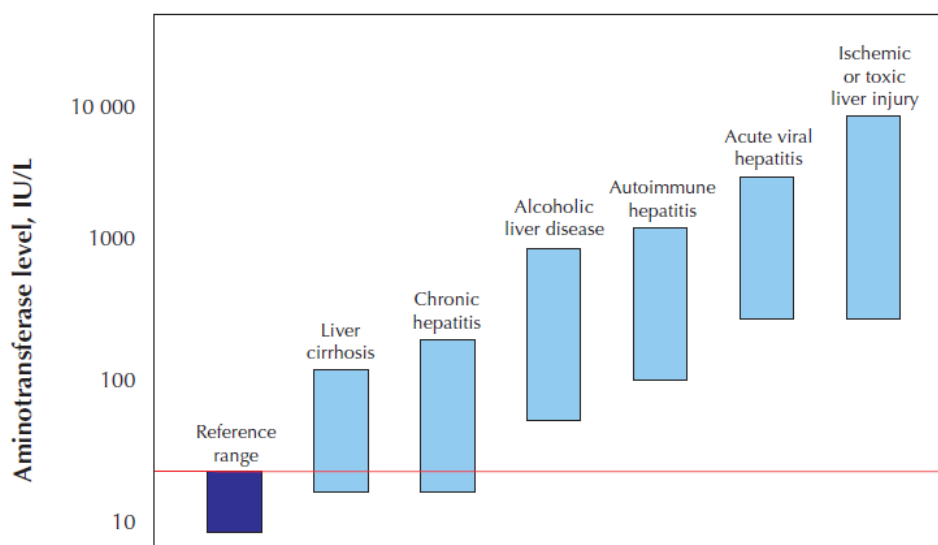
**Tableau 3** : Signes de gravité.

## 4. DIAGNOSTICS

La démarche diagnostique s'appuiera d'une part sur le profil du patient (âge, origine, épidémiologie locale et/ou du pays d'origine, co-morbidités, traitements et substances utilisés) et d'autre part sur le profil biologique rencontré, qui peut être décrit comme étant de prédominance hépatocellulaire ou cholestatique.

### 4.1 PRÉDOMINANCE HÉPATOCELLULAIRE

Il existe un chevauchement entre les valeurs de transaminases rencontrées dans les différentes pathologies hépatiques (cf. tableau 4). La gravité d'une pathologie ne peut donc pas se mesurer uniquement sur ces valeurs, mais doit englober tout le contexte clinique.<sup>7</sup>



**Tableau 4** : Valeurs de transaminases selon différentes pathologies hépatiques.<sup>7</sup>

- Etiologies d'une élévation modérée à sévère des transaminases (>5x la norme)

Des valeurs très élevées des transaminases (>75x la norme) suggèrent une atteinte ischémique ou toxique (>90% des cas), moins fréquemment des hépatites virales. Le plus souvent, l'élévation de l'ASAT précède celle de l'ALAT, la bilirubine est normale et l'augmentation de LDH très importante avec ALAT/LDH <1. Il n'existe pas de marqueur spécifique afin de déterminer une cause ischémique ou toxique. La suspicion se base sur l'anamnèse médicamenteuse (y compris phytothérapie, médicaments « *over the counter* », substances illicites, toxines) et le contexte clinique (sepsis, état de choc).

Le cas d'une intoxication au paracétamol fait figure d'exception et le dosage de la paracétamolémie permet d'ajuster la stratégie thérapeutique. Il faut relever, que la diminution seule des transaminases, après une élévation drastique n'est pas significative, car la cinétique biologique d'une nécrose hépatocellulaire massive et d'une résolution peut être identique.<sup>7</sup>

Les causes d'élévation importante des transaminases sont résumées dans le tableau 5.

Causes	Transaminases (valeur x la norme)	Bilirubine (valeur x la norme)	Commentaires
Lésion ischémique	>10 à >50	<5	ASAT>ALAT ; chute rapide après le pic initial ; ALAT/LDH<1 ; contexte clinique
Lésion toxique	>10	<5	Profil enzymatique similaire à celui d'une atteinte ischémique ; anamnèse
Hépatites virales aiguës (A-E, virus herpès)	5-10 à >10	5-10	Diminution progressive des transaminases ; facteur(s) de risque
Obstruction biliaire aiguë	5-10	5-10 à >10	Augmentation des transaminases précède la cholestase ; clinique typique
Hépatite auto-immune	5-10	<5	Si cholestase, chercher une pathologie des voies biliaires
Maladie de Wilson	5-10 à >10	<5	Le plus souvent sur un mode aigu sur chronique, dans les maladies avancées
Syndrome de Budd-Chiari	5-10 à >10	<5	
Hépatite alcoolique	2-10	5-10 à >10	ASAT/ALAT >2 ; aiguë, aiguë sur chronique

**Tableau 5** : Etiologies d'une élévation modérée à sévère des transaminases.<sup>1, 7, 8, 9, 10</sup>

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; LDH : lactate déshydrogénase.

- Hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique peut, très rarement, causer des élévations importantes des transaminases de manière aiguë ou aiguë sur chronique. La présentation clinique la plus fréquente survient sur un terrain de cirrhose et est grevée d'une importante mortalité. Le profil biologique, appuyé par une anamnèse compatible, permet d'orienter le diagnostic. Typiquement, le rapport GGT/PA est >2.5, un ictère est présent et les transaminases ne sont pas plus élevées que 6-7x la norme. Le rapport ASAT/ALAT est respectivement >1 dans 90% des cas et >2 dans 70% des cas. Par ailleurs, il est primordial de se rappeler que le taux de transaminases n'est pas corrélé à la sévérité d'une hépatite alcoolique et que les valeurs de bilirubine et du TP se révèlent bien plus fiables dans cette situation. Le score de Maddrey est utilisé comme élément pronostique dans cette pathologie dont la mortalité est proche de 50%. L'anamnèse, le status et surtout la biopsie permettent de diagnostiquer une hépatite alcoolique aiguë.<sup>7</sup>

- Hépatites virales

Dans les cas d'hépatites virales aiguës, l'élévation puis la diminution des transaminases précèdent celle de la bilirubine. Toutes les hépatites virales (A ; B ; C ; D ; E) peuvent causer une élévation importante des transaminases, bien que l'augmentation provoquée par l'hépatite C soit souvent moins importante que celle de l'hépatite A ou B. La présentation clinique est souvent aspécifique (fièvre, arthralgies, fatigue) mais peut aussi être plus spécifique d'une atteinte hépatique et accompagnée d'un ictère. La présence de symptômes est plus fréquente dans le cas d'hépatite aiguë A (80% des patients adultes) ou B (30-50%) que dans l'hépatite C aiguë (20%). L'anamnèse d'une exposition à risque n'étant pas systématique, le diagnostic repose sur la sérologie.<sup>7</sup> Il est important de rappeler que l'hépatite E est considérée en Suisse comme une zoonose et que la sérologie peut parfois se révéler négative, raison pour laquelle une détection par PCR dans le sang et/ou les selles est parfois nécessaire afin de confirmer le diagnostic.

- Obstruction biliaire aiguë

L'obstruction aiguë des voies biliaires peut également provoquer une ascension importante des transaminases. La clinique est typique et l'échographie permet en général de poser le diagnostic. Après la levée de l'obstacle, la normalisation des tests hépatiques est rapide.



- Etiologies d'une élévation légère des transaminases (<5x la norme)

Il s'agit de la découverte la plus fréquente en médecine ambulatoire. Il est proposé, dans le cas d'une élévation minimale des transaminases, surtout dans le cas d'une élévation isolée de l'ASAT, de chercher une cause extra-hépatique (cf. Définitions), d'arrêter une éventuelle consommation d'alcool et/ou de substances hépatotoxiques et d'effectuer un contrôle de ces valeurs. Néanmoins, un second test normal ne permet pas d'exclure une hépatopathie sous-jacente et il est recommandé de chercher parallèlement les causes les plus fréquentes d'altération des tests hépatiques<sup>7</sup> (cf. Algorithme).

Bien que l'abus d'alcool et les hépatites virales fassent partie des causes les plus fréquentes d'une altération légère des transaminases, ces pathologies ne sont pas abordées dans ce chapitre étant donné que cela a déjà été fait précédemment.

- Médicaments et hépatotoxiques

La plupart des médicaments peuvent être associés à une élévation des tests hépatiques.<sup>1</sup> Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les statines, les anti-épileptiques, les antibiotiques et les antituberculeux.<sup>11</sup> Il est primordial de réaliser une anamnèse chronologique minutieuse et de chercher les préparations « *over the counter* » et phytothérapeutiques ainsi que l'exposition à des toxines (colles, solvants, champignons) ou encore l'usage de drogues illicites. Les types de médicaments les plus en cause sont classifiés dans le tableau 6 selon le profil biologique rencontré.<sup>12</sup> Le tableau 7 résume les autres substances dont l'exposition provoque une altération des tests hépatiques.

<b>Hépatocellulaire</b> (élévation d'ALAT)	<b>Mixte</b> (élévation d'ALAT et de PA)	<b>Cholestatique</b> (élévation de PA et de bilirubine totale)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acarbose</li> <li>• Acide valproïque</li> <li>• AINS</li> <li>• Allopurinol</li> <li>• Amiodarone</li> <li>• Baclofène</li> <li>• Bupropion</li> <li>• Fluoxétine</li> <li>• HAART</li> <li>• Herbes (<i>germandrée</i>, <i>petit-chêne</i>, <i>kava-kava</i>)</li> <li>• Isoniazide</li> <li>• Kétoconazole</li> <li>• Lisinopril</li> <li>• Losartan</li> <li>• Méthotrexate</li> <li>• Oméprazole</li> <li>• Paracétamol</li> <li>• Pyrazinamide</li> <li>• Rifampicine</li> <li>• Rispéridone</li> <li>• Sertraline</li> <li>• Statines</li> <li>• Tétracycline</li> <li>• Trazodone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptyline</li> <li>• Azathioprine</li> <li>• Captopril</li> <li>• Carbamazépine</li> <li>• Clindamycine</li> <li>• Co-trimoxazole</li> <li>• Enalapril</li> <li>• Nitrofurantoïne</li> <li>• Phénobarbital</li> <li>• Phénytoïne</li> <li>• Sulfamidés</li> <li>• Trazodone</li> <li>• Vérapamil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpromazine</li> <li>• Clopidogrel</li> <li>• Co-amoxicilline</li> <li>• Contraceptifs oraux</li> <li>• Erythromycine</li> <li>• Irbésartan</li> <li>• Mirtazapine</li> <li>• Oestrogènes</li> <li>• Stéroïdes anabolisants</li> <li>• Terbinafine</li> <li>• Tricycliques</li> </ul>

**Tableau 6** :<sup>12</sup> Etiologies et profils biologiques d'hépatopathie d'origine médicamenteuse.

Elévation de l'ALAT : >3x la norme. Elévation de la PA : >2x la norme. Elévation de la bilirubine totale : >2x la norme. La lésion hépatique est caractérisée par l'élévation initiale prédominante des transaminases ou des tests de cholestase. Les profils lésionnels ne sont pas mutuellement exclusifs et il peut exister des chevauchements.

AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien ; ALAT : alanine aminotransférase ; HAART : highly active antiretroviral therapy ; PA : phosphatase alcaline.



Herbes et médecine alternative	Substances illicites	Toxines
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cartilage de requin</li> <li>• Ephédra</li> <li>• Feuille de Chaparral</li> <li>• Gentiane</li> <li>• Germandrée petit-chêne</li> <li>• Jin Bu Huan</li> <li>• Kava kava</li> <li>• Scutellaire</li> <li>• Vitamine A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocaïne</li> <li>• Ecstasy (MDMA)</li> <li>• Phéncyclidine (PCP)</li> <li>• Stéroïdes anabolisants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amanite phalloïde</li> <li>• Chloroforme</li> <li>• Diméthylformamide</li> <li>• Hydrazine</li> <li>• Hydrofluorocarbures</li> <li>• 2-Nitropropane</li> <li>• Tétrachlorométhane</li> <li>• Trichloréthylène</li> <li>• Toluène</li> </ul>

**Tableau 7** : Substances hépatotoxiques.<sup>1</sup>

- Stéatopathie non-alcoolique (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD)

Par définition, la NAFLD requiert la mise en évidence d'une stéatose hépatique, soit par imagerie soit par biopsie, ainsi que l'exclusion d'une cause secondaire. La NAFLD est classifiée histologiquement en stéatose hépatique (*Non-Alcoholic Fatty Liver*, NAFL) et en stéato-hépatite non-alcoolique (*Non-Alcoholic SteatoHepatitis*, NASH).

La NASH est définie par la présence d'une stéatose hépatique et, contrairement à la NAFL, à des lésions hépatocellulaires sous la forme de ballonnisation et de nécrose/apoptose. La NASH peut évoluer en cirrhose et en carcinome hépatocellulaire alors que ce n'est pas le cas de la NAFL.<sup>13</sup>

La NAFLD représente probablement la cause la plus fréquente d'élévation des transaminases, mais sa prévalence varie en fonction des populations étudiées et des techniques employées (imagerie, biopsie) et est estimée dans la population générale mondiale à au moins 20%.<sup>13</sup> La prévalence de la NASH serait probablement autour de 3-5% et celle des cirrhoses induites est inconnue.

Les facteurs de risque de développer une NAFLD sont l'obésité, l'obésité abdominale, le surpoids, le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle (syndrome métabolique). Par définition, la NAFLD n'est pas liée à une consommation excessive d'alcool. Les critères de consommation excessive sont les mêmes que ceux de l'OMS.

Le profil enzymatique montre une élévation modérée des transaminases (<4x la norme) et dans 50% des cas une augmentation de la GGT. Le diagnostic repose sur l'imagerie, l'exclusion d'autres hépatopathies et la biopsie hépatique. Celle-ci est proposée en cas de persistance d'une élévation des tests hépatiques >2x la norme, pendant plus de 6 mois, malgré des mesures hygiéno-diététiques bien conduites et un traitement du syndrome métabolique sous-jacent.<sup>7</sup>

- Hémochromatose

L'hémochromatose héréditaire (HH) est une maladie génétique autosomique récessive parmi les plus fréquentes. L'HH liée au gène HFE a une prévalence de 1/200 à 1/400 (dans les populations occidentales)<sup>1, 11</sup>, mais l'expression phénotypique peut être plus faible. La maladie est le plus souvent décelée chez les personnes de plus de 40 ans originaires du Nord de l'Europe.<sup>14</sup> L'anamnèse familiale est donc particulièrement importante.

En cas d'élévation des tests hépatiques sans étiologie décelée, il faut doser la ferritine, le fer et la saturation de la transferrine. Une saturation de la transferrine au-dessus de 55% doit faire suspecter une hémochromatose.<sup>14</sup>

Il faut retenir que ces tests ne sont pas spécifiques, d'autant plus que leur spécificité est encore abaissée dans les cas d'hépatopathie d'autre origine.<sup>14</sup> Le diagnostic d'HH se base sur la détection de mutations du gène HFE. Le phénotype de la maladie s'exprime le plus souvent dans le cas d'homozygotie. Il existe des cas d'hémochromatose sans mutation connue dans les populations du Sud de l'Europe.

La biopsie hépatique diagnostique peut être proposée en cas de d'élévation de la ferritine au-dessus de 1'000. La biopsie hépatique à visée pronostique est aussi proposée en cas de suspicion de cirrhose. Un dépistage du gène HFE doit être proposé à tous les parents du premier degré, ainsi qu'au conjoint dans le cadre de conseil génétique avant une grossesse, car l'HH reste longtemps asymptomatique avec un bilan martial normal. Le traitement est effectué par saignées.

- Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une affection rare dont la prévalence est estimée à 1/6'000 à 1/7'000, qui touche préférentiellement la femme jeune et qui peut être associée à d'autres maladies auto-immunes dans 1/3 des cas (thyroïdite auto-immune, connectivite, colite ulcéreuse, maladie cœliaque).<sup>1, 7, 9</sup>

L'atteinte hépatocellulaire est prédominante, mais en cas de cholestase associée, un syndrome de chevauchement avec la cirrhose biliaire primitive ou la cholangite sclérosante primitive doit être suspecté. Entre 80-90% des patients présentent une hypergammaglobulinémie, typiquement entre 1,5-3x la norme. Cette trouille n'est pas spécifique, car la plupart des hépatopathies chroniques provoquent une ascension des gammaglobulines, mais rarement aussi importante.<sup>9</sup> En cas d'hypergammaglobulinémie, on peut doser les anticorps anti-nucléaires (ANA), les anticorps anti-muscles lisses et anti-microsomes foie-rein (LKM). Le diagnostic final repose sur un profil d'auto-anticorps et la biopsie hépatique.

- Déficit en alpha-1-antitrypsine (AAT)

La prévalence du déficit en AAT est estimée entre 1/3'000 à 1/5'000 dans les populations d'origine européenne et à près de 1% chez les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Le diagnostic est suspecté en cas d'emphysème, de bronchiectasies ou d'anamnèse familiale. L'électrophorèse des protéines avec absence d'un pic alpha, le dosage plasmatique de l'AAT et le génotypage sont les éléments essentiels à rechercher en cas de phénotype concordant. L'AAT est une protéine qui s'élève lors d'épisodes inflammatoires.<sup>15</sup>

- Maladie de Wilson (MW)

La prévalence de la MW est estimée à 1/300'000. Elle se présente typiquement dans l'enfance ou chez le jeune adulte, avec une prédominance féminine, sous la forme d'une hépatopathie, d'une maladie neurologique progressive ou associée à des troubles psychiatriques. On peut retrouver des anneaux de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmologique. Le laboratoire permet de montrer une diminution de la céruloplasmine plasmatique, une excrétion urinaire de 24 heures du cuivre augmentée. Chez un patient de plus de 5 ans, mais de moins de 40 ans, présentant un tel tableau clinique, le diagnostic de MW est hautement probable. La biopsie hépatique avec dosage du cuivre hépatique et le génotypage permettent de confirmer le diagnostic dans les cas douteux.<sup>10</sup>

- Maladie cœliaque

Près de 10% des patients dont l'étiologie de la perturbation des tests hépatiques n'est pas déterminée souffrent de maladie cœliaque.<sup>7</sup> Le dosage des anticorps anti-transglutaminase permet un dépistage de cette maladie et la biopsie du grêle de confirmer le diagnostic.

- Dysthyroïdie

Les hypo- et hyperthyroïdies ne sont pas à méconnaître en tant qu'étiologies extra-hépatiques d'une altération des tests hépatiques. Le traitement de la pathologie sous-jacente permet une correction de l'anomalie observée.

## 4.2 PRÉDOMINANCE CHOLESTATIQUE

La cholestase, reflétée principalement par l'élévation de la bilirubine et de la PA, peut être décrite comme anatomique, en lien avec une obstruction des voies biliaires (cholestase extra-hépatique), ou fonctionnelle, en lien avec une capacité altérée de sécrétion de la bile (cholestase intra-hépatique).

- Elévation de la phosphatase alcaline

Lorsque l'origine hépatique de l'élévation de la PA est confirmée, les causes les plus fréquentes sont une obstruction biliaire, la cholangite sclérosante primitive (CSP), la cholangite biliaire primitive (CBP), les médicaments et les processus infiltratifs.<sup>6</sup>

La première étape diagnostique consiste à réaliser une échographie abdominale afin de déterminer si la cholestase est d'origine intra- ou extra-hépatique. Si des modalités d'imagerie supplémentaire sont nécessaires, on pourra proposer un CT abdominal, une cholangio-IRM ou une cholangiographie par IRM. Si l'obstruction biliaire est patente, la suite des investigations se poursuivra avec une cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (ERCP) qui peut également être thérapeutique.<sup>1</sup>

Les causes d'élévation isolée de la PA ainsi que les maladies infiltratives favorisant une ascension de la PA sont résumées respectivement dans les tableaux 8 et 9.

Il est important de signaler que la cholangite sclérosante primitive s'associe fréquemment aux maladies inflammatoires du tube digestif (recto-colite ulcéro-hémorragique > maladie de Crohn), que la cirrhose biliaire primitive s'observe le plus souvent chez une femme d'âge moyen et qu'il existe des chevauchements entre ces pathologies et les hépatites auto-immunes. En cas de suspicion d'une de ces pathologies auto-immunes, on peut doser les ANCA pour la CSP et les anticorps anti-mitochondries pour la CBP.<sup>7</sup>

Hépto-biliaires	Extra-hépatiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruction des voies biliaires</li> <li>• Cirrhose biliaire primitive</li> <li>• Cholangite sclérosante primitive</li> <li>• Médicaments</li> <li>• Maladies infiltratives</li> <li>• Hépatites</li> <li>• Cirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie osseuse</li> <li>• Grossesse</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Lymphomes, néoplasies</li> <li>• Insuffisance cardiaque droite</li> <li>• Croissance</li> <li>• Syndrome inflammatoire</li> </ul>

**Tableau 8** : Etiologies d'élévation de la phosphatase alcaline.<sup>1</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidose</li> <li>• Tuberculose</li> <li>• Infection fongique</li> <li>• Maladies granulomateuses</li> <li>• Amyloïdose</li> <li>• Lymphome</li> <li>• Métastase</li> <li>• Carcinome hépto-cellulaire</li> </ul>
--

**Tableau 9** : Maladies infiltratives du foie causant une élévation de la phosphatase alcaline.

- Hyperbilirubinémie

Une élévation isolée de la bilirubine n'est pas forcément l'expression d'une atteinte hépatique, d'autant plus s'il s'agit de la bilirubine non-conjuguée. La première étape dans l'établissement du diagnostic consiste donc à déterminer le type de bilirubine qui est élevé. Cependant, il est également important de se rappeler que la bilirubine fait partie des éléments biologiques permettant de déterminer la capacité fonctionnelle du foie.

- Hyperbilirubinémie conjuguée

Son élévation parle en faveur d'une atteinte de la capacité sécrétrice ou excrétrice du foie. Comme dans l'élévation de la PA, l'ultrason abdominal est une étape essentielle du diagnostic. Une obstruction biliaire provoque différentes altérations biologiques en fonction de la durée, du type d'obstruction et de la réserve fonctionnelle hépatique. L'élévation peut être progressive ou subite, silencieuse ou symptomatique, associée ou non avec une élévation des transaminases.

En cas d'hyperbilirubinémie conjuguée modérée associée à une élévation importante des transaminases, la cause est le plus souvent virale, toxique, ischémique ou auto-immune.

Une atteinte purement cholestatique, synchrone ou non à une perturbation de la PA, parle en faveur d'une origine médicamenteuse ou d'une atteinte auto-immune des voies biliaires (CBP, CSP).<sup>7</sup>

- Hyperbilirubinémie non-conjuguée

Le syndrome de Gilbert, qui peut être considéré comme une variante de la norme en raison de sa forte prévalence (5%), est due à l'altération de la capacité hépatique à conjuguer la bilirubine en raison d'un polymorphisme génétique de l'enzyme dédiée à cette tâche.

L'hyperbilirubinémie liée à la maladie de Gilbert est plus importante durant le jeûne, les maladies systémiques et la prise de certains médicaments.

En cas d'hyperbilirubinémie modérée (<70 ug/L) chez un patient asymptomatique sans argument pour une

origine médicamenteuse, obstructive ou hémolytique (formule sanguine, réticulocytes, haptoglobine, LDH), le diagnostic de maladie de Gilbert peut être retenu.

Une hyperbilirubinémie isolée plus importante doit faire suspecter le syndrome de Crigler-Najjar, qui est une maladie génétique rare, induisant une absence totale de conjugaison de la bilirubine dès la naissance. Les autres causes d'hyperbilirubinémie sont décrites dans le tableau 10.

Type	Cause	Signes et altérations biologiques associées
Hyperbilirubinémie non-conjuguée	Hémolyse (y compris transfusion sanguine)	Diminution de l'hémoglobine et de l'haptoglobine. Réticulocytose et augmentation de LDH
	Erythropoïèse inefficace	
	Résorption d'un hématome	Augmentation de CK et LDH.
	Syndrome de Gilbert	Aucun.
Hyperbilirubinémie conjuguée	Obstruction des voies biliaires	Altérations marquées des transaminases possibles Douleur de l'hypocondre droit Nausées Fièvre.
	Hépatite	Altérations modérées à sévères des transaminases
	Cirrhose	Transaminases normales ou à la limite supérieure de la norme Stigmates cliniques et para-cliniques de cirrhose
	CBP, CSP	Elévation marquée de la PA Transaminases normales ou à la limite supérieure de la norme Maladie auto-immune associée
	Nutrition parentérale	Elévation de la PA et GGT
	Toxique	Elévation de la PA

**Tableau 10** : Etiologies d'hyperbilirubinémie, signes et altérations biologiques associées.<sup>1</sup>

## 5. PRISE EN CHARGE

Tous les patients souffrant d'hépatopathie chronique devraient bénéficier d'un contrôle de leur équilibre lipidique et glycémique, s'engager à perdre du poids en cas de surcharge pondérale, s'abstenir de s'exposer à des substances hépatotoxiques et diminuer ou arrêter leur consommation d'alcool. Par ailleurs, une vaccination contre l'hépatite A et B doit être proposée chez les patients non-immuns.<sup>5</sup>

Le patient doit être adressé au spécialiste pour évaluer le stade de l'hépatopathie soit par fibroscan, soit par biopsie hépatique. Le recours à un avis spécialisé est également requis si un traitement compliqué est prévu (hépatite virale, auto-immune) ou en cas d'hépatopathie d'origine génétique.

Dans le cas d'une élévation chronique des tests hépatiques de >2x la norme pendant >6 mois sans diagnostic étiologique retrouvé, un avis spécialisé et une biopsie hépatique devrait être envisagée. Cette situation est fortement prédictive d'un diagnostic de NAFLD, le diagnostic post-biopsie différant dans seulement 14% des cas et le traitement proposé dans une proportion encore plus minime.<sup>1</sup>

Un avis spécialisé rapide et/ou une hospitalisation est indiquée en cas d'élévation marquée (>5x la norme) et/ou rapide des tests hépatiques, de symptômes associés et de suspicion d'insuffisance hépatique aiguë.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):1367-84.
2. Cornuz J, Jacot-Sadowski I, Nanchen et al. Prévention primaire et dépistage chez l'adulte : mise à jour 2014. *Rev Med Suisse* 2014 Jan 22;10(414):177-8, 180-5.
3. Lilford RJ, Bentham LM, Armstrong MJ, et al. What is the best strategy for investigating abnormal liver function tests in primary care? Implications from a prospective study. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6).
4. Lilford RJ, Bentham L, Girling A. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study. *Health Technol Assess*. 2013 Jul;17(28):i-xiv, 1-307.
5. Overbeck-Rezaeuan K., Helbling B. Transaminases: quand les doser-comment les interpréter ? *Forum Med Suisse*. 2014;14(21) :422-425.
6. Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *UpToDate®*. Nov 13, 2015. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005 Feb 1;72(3):367-79.
8. Edward L. Krawitt, M.D. Autoimmune hepatitis, *N Engl J Med*. 2006;354:54-6.
9. Luong Ba K, Juillerat P, Ducommun J. Hépatite auto-immune. *Rev Med Suisse*. 2013 Apr 17;9(382):831-5.
10. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2089-111.
11. Oh RC, Hustead TR. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels. *Am Fam Physician*. 2011 Nov 1;84(9):1003-8.
12. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):731-9.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):811-26.
14. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N et al. Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005 Oct 4;143(7):517-21.
15. Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2749-57.

Dernière mise à jour 2017 par : A. dos Santos Bragança, E. Giostra