

Conduite à tenir devant une élévation chronique des transaminases

Objectifs pédagogiques

- Définition d'une élévation chronique des transaminases
- Quelles sont les causes fréquentes et les causes inhabituelles d'élévation des transaminases ?
- Quel est le bilan de première intention devant une élévation chronique des transaminases ?
- Établir un algorithme de prise en charge diagnostique d'une élévation chronique des transaminases

Définition d'une élévation chronique des transaminases

La cytolyse chronique est définie comme une élévation du taux des aminotransférases sur au moins 2 prélèvements sanguins effectués durant une période de 6 mois [1-3]. En effet, après une première élévation des transaminases, 30 % des sujets ont des transaminases normales au deuxième prélèvement [3].

Tableau I. Causes inhabituelles d'élévation chronique des transaminases [1]

Affection	Test diagnostique
Hyperhémolyse	NFS, réticulocytes, haptoglobine
Atteintes musculaires	CPK
Macro-ASAT	Électrophorèse
Hyper ou hypothyroïdie	TSH
Insuffisance sur-rénale	Test au synacthène
Anorexie mentale, boulimie, réalimentation, nutrition parentérale	

L'élévation chronique des transaminases est une situation fréquente. Selon les études, la prévalence varie de 3 à 12 % dans la population générale [4,5]. Il a été montré que l'élévation chronique des transaminases était associée à une augmentation du risque de mortalité [6].

Quelles sont les causes fréquentes et les causes inhabituelles d'élévation des transaminases ?

La première démarche consiste à s'assurer que la cytolyse est d'origine hépatique selon le profil des transaminases. L'activité sérique de l'ALAT (alanine aminotransférase) est plus spécifique d'une atteinte hépatocyttaire que l'ASAT (aspartate aminotransférase). L'ALAT et l'ASAT sont présentes dans le foie, le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le rein, le cerveau, le pancréas, le poumon, les leucocytes et les érythrocytes (par ordre décroissant de concentration).

Une cytolyse prédominant en ASAT doit faire éliminer rapidement une atteinte musculaire, une maladie cardiaque ou une hémolyse.

Causes fréquentes

Une consommation excessive d'alcool sera recherchée à l'interrogatoire, de même que la prise récente de médicaments dont il n'est pas toujours facile d'établir la responsabilité. Une prise

Patrick Delasalle

de poids, associée ou non à un syndrome métabolique, représente la cause la plus fréquente de cytolyse hépatique chronique. La normalisation des transaminases après régime et perte pondérale est un argument supplémentaire en faveur de cette étiologie.

L'échographie abdominale permettra de définir l'homogénéité du foie, d'éliminer un obstacle sur les voies biliaires ou une maladie vasculaire et de rechercher des signes d'hépatopathie (stéatose, foie à contours bosselés).

Dans tous les cas, le bilan hépatique sera complété par la recherche d'une cholestase associée (gamma GT, phosphatases alcalines). Les marqueurs viraux des infections virales (B et C), seules susceptibles d'évoluer vers la chronicité seront réalisés (antigène HBs, anti-HBc et anti-VHC). Le dosage de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine seront réalisés à la recherche d'une anomalie du métabolisme du fer. La présence d'un coefficient de saturation de plus de 50 % avec une transferrine normale conduit à la réalisation d'une étude du gène de l'hémochromatose.

Chez une femme d'âge moyen, en l'absence d'autre étiologie, seront réalisés une électrophorèse des protéines, un dosage pondéral des immunoglobulines et la recherche d'auto-anticorps (anticorps antinoyaux, anti-muscles lisse, antimicrosome de foie et de rein) dans l'hypothèse d'une hépatite auto-immune.

Tableau II. Définition du syndrome métabolique du NCEP/ATP III [12]

	3 des 5 critères suivants
Tour de taille élevé	≥ 102 cm/homme ≥ 88 cm/femme
TG élevés	> 1,5 g/l ou traitement
HDL bas	< 0,4 g/l homme < 0,5 g/l femme
PA élevées	PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg ou traitement
Glycémie à jeun élevée	≥ 1,1 g/l ou traitement

Tableau III. Absence des marqueurs classiques dans la maladie de Wilson [13, 14]

Anneau de Kayser-Fleischer	23 %
Céruleoplasmine	23 %
Les 2 à la fois	18 %
Cuprurie	14 %
Les 3 à la fois	14 %
Âge > 40 ans	3,8 %

Causes moins fréquentes et inhabituelles

Des causes nutritionnelles sont facilement mises en évidence dans le contexte de la nutrition parentérale. La malnutrition et l'anorexie mentale sont souvent associées à une élévation du taux des transaminases, avec une prévalence atteignant 43 % dans une étude récente [9].

La normalité de ces premières explorations nécessite d'éliminer, en particulier chez un adulte de moins de 40 ans, une maladie de Wilson par la recherche d'un anneau cornéen de Kayser-Fleischer, la détermination de la cuprurie et de la céruléoplasminémie.

Un déficit de l'alpha 1 antitrypsine sera évoqué devant un emphysème pulmonaire et éliminé par un phénotypage. Une maladie cœliaque pauci ou asymptomatique sera recherchée par la détection d'anticorps antitransglutaminase. Plusieurs autres affections inhabituelles peuvent s'accompagner de perturbations du bilan hépatique [8] en particulier les affections endocriniennes, hypo- ou hyperthyroïdie, insuffisance surrénale aiguë ou lente.

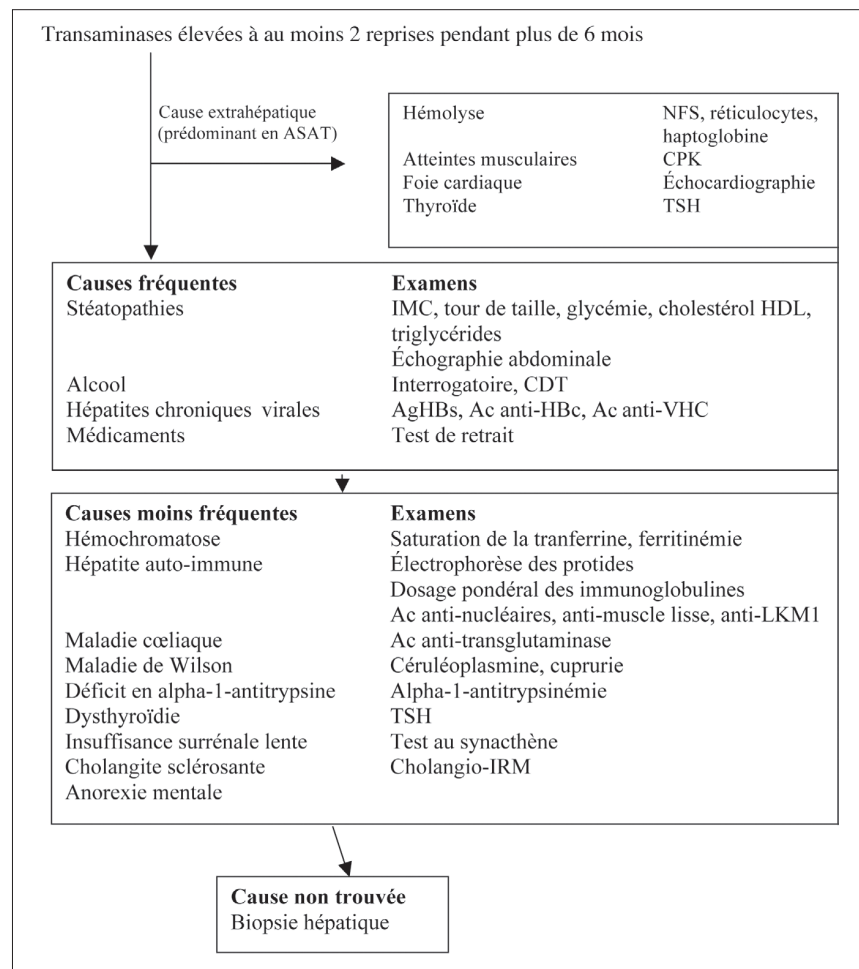


Figure 1. Élévation chronique des transaminases : arbre décisionnel et examens complémentaires

Place de la biopsie hépatique

Dix pour cent des augmentations de transaminases sont inexpliquées. La ponction biopsie hépatique (PBH) permet de rechercher une cause méconnue et de réaliser un constat des lésions. Elle a un intérêt pronostique. Lorsqu'elle est réalisée, elle met en évidence dans la moitié des cas une stéatose ou une stéato-hépatite [7]. En dehors des lésions de stéatose, la biopsie a pour objectif de détecter les anomalies suivantes [7,10] : un infiltrat à polynucléaires éosinophiles pouvant orienter vers une cause médicamenteuse, des signes d'hépatite chronique active suggérant une hépatite auto-immune parfois sans auto-anticorps,

des granulomes, des lésions des canaux biliaires, une hyperplasie nodulaire régénérative. Le foie peut apparaître histologiquement normal dans 5 à 6 % des cas, ce qui permet de rassurer le patient et d'arrêter toute investigation supplémentaire. La biopsie peut aussi révéler l'existence d'une fibrose plus ou moins sévère qui pourrait être détectée au préalable par une étude de l'élasticité hépatique (Fibroscan®). Une fibrose extensive a été observée dans 10 à 20 % des cas [7, 11]. Dans l'étude de Skelly *et al.* réalisée chez des patients ayant des anomalies du bilan hépatique inexpliquées, une cirrhose était présente dans 6 % des cas [11]. Dans l'étude multicentrique française [7], une cirrhose

était trouvée chez 3,4 % des patients. Dans l'étude nord-américaine, la biopsie du foie permettait de modifier la prise en charge des patients dans 18 % des cas [11].

Références

1. Valla DC. Augmentation chronique inexplicable des transaminases. *Hépatogastro* 2003;10:257-63.
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
3. Lazo M, Selvin E, Lark JM. Clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med* 2008;148:348-52.
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
5. 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. *Hepatology* 2005;41:1151-9.
6. Ruhl CE, Everhart J. Elevated serum alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009;136:477-85.
7. De Ledinghen V, Ratzu 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* 2006;45:592-9.
8. Barbare JC. Élévation chronique des transaminases : que faire quand on n'a rien trouvé ? *Post'U* 2004:31-46.
9. Hanachi M, Melchior JC, Crenn P. Hypertransaminasemia in severely malnourished adult anorexia nervosa patients. Risk factors and evolution under enteral nutrition. *Clin Nutr* 2012; (in press).
10. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver functions tests? An old question revisited. *J Hepatol* 2001; 35:290-4.
11. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195-9.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
13. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-9.
14. Ferenci et al. Late-Onset Wilson's Disease. *Gastroenterology* Vol. 132, No. 4.

Les 5 points forts

- ❶ La cytolysse chronique est définie comme une élévation du taux des aminotransférases sur au moins 2 prélèvements sanguins effectués durant une période de 6 mois.
- ❷ Après une découverte fortuite d'une élévation inexplicable des transaminases, le dosage doit être répété, une normalisation spontanée survenant dans 30 % dans les 6 mois suivant le premier dosage.
- ❸ Il faut toujours penser à la consommation d'alcool, aux médicaments, aux substances toxiques, à la prise de poids, à l'existence d'un syndrome métabolique.
- ❹ Après avoir éliminé les causes habituelles ou moins fréquentes, une cytolysse chronique reste inexplicable dans environ 10 % des cas.
- ❺ En cas d'augmentation inexplicable des transaminases, une ponction biopsie hépatique est indiquée. Lorsqu'elle est réalisée, elle montre une stéatopathie dans la moitié des cas.