

# Que faire devant une hypertransaminasémie ?

*Dr Rodolphe SOBESKY*  
*Centre Hépato Biliaire*  
*Hôpital Paul Brousse, Villejuif*



# Introduction

- Motif fréquent de consultation
  - peut signaler la présence d'une maladie hépatique (aiguë ou chronique)
- Définition résultats anormaux?
  - Résultats anormaux définis par des seuils de laboratoire standardisés
  - Normale intégrant 95% des sujets → 2,5 % de la population aura des valeurs supérieures à la limite supérieure de la population de référence.
- Atteinte hépatocellulaire : élévation disproportionnée des taux d'AST et d'ALT / Ph Alc
  - Une bilirubine conjuguée élevée peut impliquer une maladie hépatocellulaire ou une cholestase
  - Augmentation des transaminases possible en l'absence de nécrose hépatocytaire si cholestase
- ALT élevée associée à une augmentation de la mortalité liée au foie.
- Evaluation?
  - Le contexte clinique guide en général l'évaluation de l'élévation des transaminases.
  - La cinétique des tests hépatiques et la gravité des lésions hépatiques → indices sur l'étiologie.
  - Une approche systématique et progressive de l'évaluation et de la gestion des résultats

# Quels pièges éviter?

- Origine musculaire (ou cardiaque) : Contexte d'effort intense, de rhabdomyolyse douleurs thoraciques..., AST > ALT
- Macrotransaminases : association de la transaminase ASAT (ou SGOT) avec des immunoglobulines dans la circulation. Rare dans la population, bénin. Reste du bilan normal (CPK). Détection par IM précipitation?
- Ne pas oublier une cause non liée à une maladie hépatique hépatique...

# Augmentation forte (aigue) des aminotransférases (1)

| Principales causes               |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Causes extrahépatiques?</b>   | Éléments clés   |
| - Rhabdomyolyse aigue            | ASAT>ALAT, CPK, convulsions, exercice                 |
|                                  |   |
| <b>Causes hépatiques</b>         |   |
| Hépatite hypoxique               | Age, cardiopathie, hypoxémie                          |
| Obstruction aigue de la VBP      | Douleur, fièvre, cholestase, antécédents, échographie |
| Hépatite virale aigue            | Epidémiologie, symptômes associés, séro-virologie     |
| Hépatite médicamenteuse/toxique  | Anamnèse, symptômes associés                          |
| Hépatite auto-immune             | âge, sexe, hypogammaglob (IgG), Auto-Ac, biopsie      |
| Syndrome de Budd-Chiari « aigu » | Contexte thrombophilique, échographie                 |
| Anorexie mentale                 | Maigreur, hypoglycémie                                |
| Hépatite glycogénique            | Diabète de type 1 mal équilibré par l'insuline        |
| Autres (selon contexte)...       | MVO (SOS)...  |

# Augmentation forte (aigue) des aminotransférases (2)

## Evaluation de la gravité?

- L'état clinique du patient se détériore-t-il?
  - Encéphalopathie
  - chute TP/INR élevé

Non

Oui

- Orientation diagnostique évidente?
- Discussion biopsie dans un centre référent?

- Orientation urgente vers un centre de transplantation hépatique

# Augmentation faible à modérée (chronique) des aminotransférases

**Interrogatoire** (antécédents, symptômes, toxiques, médicaments) et **examen clinique** (IMC, Tour de taille, TA, foie, rate, signes insuffisance hépatique et/ou hypertension portale, autres...)

- **Echographie**
- **contrôle des tests** hépatiques, CPK, NF plaquettes, TP, EPP, glycémie, Bilan lipidique, ferritine + saturation de la transferrine, TSH, marqueurs VHB et VHC

*Diagnostic évident*

*Diagnostic non évident*

- **Evaluer retentissement**
- Limiter les autres investigations étiologiques

- **Compléter le bilan**
  - Auto Ac (anti Nuc., M Lisses), Immunoglobulines
  - A1AT (dosage, si besoin phénot.)
  - Ceruloplasmine, Cu sang et Urinaire
  - TSH,
  - Ac M. Coeliaque

• **Indication Biopsie hépatique?**

?

# Dépistage des hépatites Virales

## *Contexte aigu*

### Dépistage infections virale B, C, A et E

- IgM anti-VHA,
- IgM anti VHE (Virémie IM supprimé)
- HBsAg, IgM HBc, (anti VHD si AgHBs positif)
- anti-HCV

### Selon contexte (fièvre) dépistage infections herpétiques (EBV, CMV, HSV, HHV6)

- IgM anti VCA
- IgM anti CMV (Virémie si IM supprimé)
- IgM HSV (Virémie IM supprimé)
- Virémie HHV6

## *Contexte Chronique*

- Dépistage de l'hépatite chronique C
  - anti-VHC et confirmation avec l'ARN du VHC
  - Les facteurs de risque : antécédents utilisation de drogues intranasales ou IV, tatouages, piercing, transfusions, comportements sexuels à haut risque
- Dépistage de l'hépatite chronique B (+/- D)
  - AgHBs, AchBs et AchBc et ADN du VHB si AgHBs positif
  - Contexte épidémiologique

→ Evaluation retentissement (Fibrose?)...

→ Traitement

# Dépister une maladie alcoolique du foie

- Cause très fréquente d'anomalies des tests hépatiques (évaluation systématique)
- Souvent cofacteur aggravant d'autres maladies chronique du foie (VHC..., NAFLD)
- Définition : conso importante d'alcool suggérée > 2 verres/j chez les hommes et > 1 verre/j chez les femmes (ou « Binge drinking »)
- Typiquement :
  - transaminases peu élevées
  - AST>ALT (ratio = 2). Si ratio > 3... Probabilité augmentée de maladie alcoolique (Différence activité induite par carence en pyridoxine)
  - GGT élevées (diminue avec le sevrage)



# Dépister une stéatopathie métabolique

- Affection fréquente, associée au syndrome métabolique (surpoids, diabète, dyslipidémie et HTA)
- Large définition de la NAFLD, mais NASH dans un groupe plus restreint (inflammation avec fibrose)
- En général, ALT>AST (Pas de modèle unique)
- Diagnostic d'élimination. Pas de test sérologique disponible pour distinguer la NAFLD de la NASH
- Fortement suggéré par l'aspect de stéatose à l'imagerie
- Tests non invasifs :
  - Evaluation fibrose. Patient à risque de cirrhose?
  - Contrôle stéatose incorporée à l'élastographie
- Biopsie? (si doute, protocole thérapeutique)



# Rechercher une maladie auto immune du foie (1)

- Cause importante d'élévation des transaminases et de maladie chronique du foie
- Contexte : autres maladies auto immunes, femme (4/1)
- En faveur du diagnostic :
  - Elévation IgG
  - Marqueurs sérologiques : Surtout Ac anti Nucléaires et anti Muscles lisses, plus rarement Ac anti LKM1 et anti Ag Soluble du foie
- Nécessité biopsie hépatique
  - Confirme le diagnostic
  - Evalue le stade de fibrose
  - Elimine un syndrome de chevauchement

# Dépister une maladie métabolique/génétique

## Hémochromatose

- Maladie pas si rare en Europe
- Contexte : pays d'origine, ATCD familiaux.
- Autres organes atteints? (peau, pancréas, articulation, cœur)
- Forme classique, profil déficience en hepcidine
  - élévation ferritine (2N?) et coef saturation transferrine (>45%)
  - Surcharge en fer à l'IRM (> 100  $\mu\text{mol/g}$  de foie)
  - Génétique : typiquement Mutation C282Y
- Biopsie? (A discuter si ferritine > 1000 et transaminases élevés, tests NI discordants)

Evaluer les comorbidités et autres causes élévation ferritine



# Dépister une maladie métabolique/génétique (2)

## Maladie de Wilson

- Contexte : jeune, maladie hépatique mal expliquée, trouble neuro psychiatrique
- Diagnostic : faisceau d'arguments cliniques et biologiques :
  - La céruloplasmine abaissée et l'élévation de l'excrétion urinaire du cuivre des 24 heures
  - Anneau de KF (surtout si atteinte neurologique)
  - Le REC (Relative Exchangeable Copper = cuivre échangeable/cuivre total) > 18% très sensible
  - Génétique : analyse gène ATP7B (nombreuses mutations... délétions...)
- Biopsie? (si diagnostic non fait avec autres tests, Dosage Cu intra hépatique)

## Déficit en alpha 1 anti trypsine

- Contexte : maladie chronique du foie mal expliquée, trouble obstructifs pulmonaires
- Dépistage basé sur :
  - diminution de la concentration sérique d'alpha-1 antitrypsine
  - Si déficit, phénotypage (focalisation isoélectrique sur électrophorèse)
  - génotypage ciblé des mutations les plus fréquentes (S et Z) pour confirmer le diagnostic (ou séquençage complet du gène SERPINA-1 afin d'identifier la cause d'un déficit inexpliqué)
- Biopsie (si doute, comorbidités, autres maladie, test non invasifs discordants...)

# Intérêt de la biopsie hépatique?

- Envisagée lorsque les examens sanguins et l'imagerie ne parviennent pas à élucider un diagnostic
- Nécessaire pour le diagnostic de ou la classification certaines maladies (Hépatite auto Immune... maladies vasculaires du foie)
- Utile lorsque plusieurs diagnostics sont possibles
- Résultats (séries) : Stéatose stéato-hépatite (50%), tox médicamenteuse, Hép auto IM séro négative, granulomatose, fibrose extensive (10 à 20%), normal 6%

# Spectre des maladies non hépatiques avec élévation des transaminases

- Dysthyroïdie
  - L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie associées à des anomalies des transaminases (en particulier dans les cas plus graves de myxœdème et/ou de thyrotoxicose)
  - Tests : T3, T4, TSH
- Maladie cœliaque
  - élévation discrète des transaminases
  - Contexte : anémie, diarrhée
  - Test sérologique : IgA anti-transglutaminases
- Maladies infectieuses
  - Maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)
  - ...

# Troubles hépatiques de la femme enceinte

- Attention particulière :
  - Trimestre de grossesse
  - Recherche autre maladie chronique du foie (VHB, alcool... )
- Affections importantes à identifier → potentiels effets pour la mère et le fœtus

## 1<sup>er</sup> trimestre

### hyperemesis gravidarum

- Prévalence : 0,3 à 1% des grossesses
- vomissements incoercibles
- Transaminases parfois élevées
- Hydrat..., anti hémétiques Vitamines

## 2<sup>nd</sup> trimestre

## 3<sup>ème</sup> trimestre

### stéatose hépatique aiguë gravidique

- Prévalence ? 1/6000 à 1/1000
- nausées vomissements, douleurs épig, polyuro-polydipsie.
- Gravité? (TP, PlaQ, Fibr, HTA) → Accouchement

### Pré éclampsie

- maladie multisystémique ; HTA, Prot U
- Douleur en barre
- Hématome?
- HELLP hemolysis- elevated liver enzymes-low platelet count

### cholestase intrahépatique gravidique

- 1 à 2 /1000, ALT parfois élevées (10N)
- TP nl, Ac Biliaires élevés
- Ac urso...
- Contrôle normalisation après accouchement



# Cas d'anomalies demeurant non expliquées?

- Anomalies demeurant non expliquées malgré un bilan exhaustif
- Centre référent :
  - Etude d'un panel de gènes de maladies génétiques  
(Evaluation dans certains centres référents)



# En résumé

- Le contexte clinique, la cinétique des tests hépatiques guide en général l'évaluation de l'élévation des transaminases.
- Pour chaque patient, il sera nécessaire d'évaluer la gravité de la maladie, (insuffisance hépatique? cirrhose?)
- Une approche systématique et progressive de l'évaluation et de la gestion des résultats est recommandée