

**LA REVUE
DE LA FORMATION
CONTINUE**

ISSN 0257-3547
Edition luxembourgeoise
Février 2002 – Vol. 18 – N° 2

REDACTION
J. Bosmans
Rédacteur en chef

Marguerite Loute
Rédactrice

REALISATION et PAO
Philippe Ossemann
M. C. Nguyen

PUBLICITE
Jan Bellon
Assisté par:
Françoise Verniers

PHOTOGRAPHE
Thierry Strickaert

Contact avec la rédaction
E-mail : marguerite.loute@medimedia.be



www.medimedianet.be
Web Editor : Annick de Meyere
E-mail : annick.de.meyere@medimedia.be
Web Master : Didier Thioux
E-mail : didier.thioux@medimedia.be

1 Prologue

Femmes et hommes: les rôles inversés?

J. Bosmans, rédacteur en chef

6 Gériatrie/Neurologie

La maladie d'Alzheimer (II): avancées thérapeutiques récentes

D. de Jong, R.W.M.M. Jansen, Pays-Bas

Le numéro du mois passé envisageait l'aspect diagnostique de la maladie d'Alzheimer. Cette seconde partie est consacrée aux médicaments les plus prometteurs des nouvelles stratégies thérapeutiques, qui visent principalement les troubles mnésiques. Ce sont surtout les inhibiteurs de la cholinestérase qui occupent le devant de la scène.

10 Hépatologie/Techniques d'investigation

Approche diagnostique d'une élévation des transaminases

J. Delwaide, V. Delfosse, O. Detry et la collaboration du GLEVHE, Liège, Belgique

La découverte d'une anomalie dans les taux de transaminases demande une évaluation de la situation selon une démarche bien précise. L'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) sont deux enzymes sériques permettant de déceler une affection hépatique et d'assurer le suivi du patient atteint. Sont systématiquement abordées l'augmentation aiguë et l'augmentation chronique des ALT.

Hépatologie/ Techniques d'investigation

Approche diagnostique d'une élévation des transaminases

J. Delwaide
V. Delfosse
O. Detry
Avec la collaboration du GLEVHE

Rédaction:
M. Loute

La confrontation du praticien à une altération des tests hépatiques, et plus spécifiquement des transaminases dans les résultats d'une biologie demandée dans un contexte clinique suggestif d'une souffrance hépato-cellulaire ou en l'absence de tout symptôme d'appel, est une situation très fréquente dans nos régions. La découverte d'une anomalie dans les taux de transaminases demande une évaluation de la situation selon une démarche bien précise. Celle-ci fait l'objet de l'article, qui envisage respectivement les situations aiguë et chronique.

L'intérêt du dosage des transaminases: l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST) sont les principales enzymes sériques permettant de déceler une affection hépatique et le suivi du patient atteint. C'est surtout l'ALT qui est utile, son élévation étant un indice sensible d'une nécrose hépatocytaire dont les étiologies peuvent être nombreuses. La découverte d'un taux anormal appelle une démarche progressive et logique, chaque étape étant réorientée par le raisonnement clinique. La détermination du caractère aigu ou chronique repose le plus souvent sur l'évaluation clinique.

LECTURE RAPIDE

Parmi les nombreuses enzymes sériques qui ont été proposées pour dépister les affections hépatiques, les transaminases – l'alanine aminotransférase (ALT, anciennement appelée TGP) et l'aspartate aminotransférase (AST, anciennement appelée TGO) – se sont révélées les plus utiles.

- L'AST est une enzyme qui catalyse la réaction aspartate + alpha-oxoglutarate → oxalo-acétate + glutamate. Cette enzyme est retrouvée à des concentrations élevées dans le foie, le myocarde, les muscles squelettiques, le rein, le pancréas et les globules rouges. Lorsque ces tissus sont lésés, l'enzyme est libérée dans le sang et son taux sérique augmente.

Il n'y a pas de méthode permettant de détecter l'organe responsable de

l'augmentation de l'AST. Cette enzyme est donc peu spécifique d'une atteinte hépatique. Ainsi, devant une élévation modérée des transaminases portant principalement sur l'AST, il conviendra d'exclure une cytolysse d'origine musculaire ou cardiaque par le dosage concomitant des créatines phosphokinases (CK) et de leurs différentes isoformes. Celles-ci pourront en effet être augmentées à la suite d'un exercice physique intense, dans le cadre d'une polymyosite,...

- En pratique, le clinicien s'intéresse essentiellement à l'ALT. Cette enzyme catalyse la réaction alanine + alpha-oxoglutarate → pyruvate + glutamate. Elle n'existe en concentrations significatives que dans le foie et son élévation dans le sérum est un indicateur sensible d'une nécrose hépatocytaire.

Hépatite (*hepatitis*) – Transaminases (*transaminases*)

L'intérêt majeur du dosage des transaminases repose sur la détection des lésions hépatocellulaires et le suivi des patients, un retour à la normale suggérant le plus souvent une disparition des facteurs responsables des lésions.

Les transaminases ont, par contre, un intérêt limité dans le diagnostic différentiel de l'affection hépatique causant leur altération. De même, elles fournissent peu de renseignements sur l'importance de l'atteinte hépatique, la corrélation entre leurs concentrations sériques et le degré de l'atteinte hépatocyttaire étant faible.

La démarche aboutissant au diagnostic étiologique se fait pas à pas, chaque étape étant réorientée par le raisonnement clinique. Elle implique:

- la reconstitution du contexte clinique, c'est-à-dire de l'histoire personnelle (antécédents médicaux, contexte socio-économique,...), l'examen physique et l'analyse de la nature des anomalies biochimiques;
- l'énoncé des hypothèses étiologiques les plus probables;
- la demande d'examens complémentaires ciblés par un raisonnement clinique révisé à chaque étape.

Envisager le caractère aigu ou chronique probable de l'affection est au point de départ la méthode la plus discriminante pour entamer le processus diagnostique. L'évaluation clinique de la situation suffit fréquemment à orienter l'examineur vers des pathologies à décours aigu ou chronique et restreint déjà ainsi le champ des explorations complémentaires. L'échographie abdominale peut, dans les cas où le caractère aigu ou chronique n'apparaît pas assez clairement ou lorsque l'on suspecte une obstruction de la voie biliaire, aider en objectivant des symptômes d'hypertension portale ou de dilatation de l'arbre biliaire.

Une élévation des transaminases en quelques mots

- L'intérêt majeur du dosage des transaminases (surtout l'ALT) repose sur la détection des lésions hépatocellulaires et le suivi des patients, un retour à la normale suggérant le plus souvent une disparition des facteurs responsables des lésions.
- Ces enzymes n'ont, par contre, qu'un intérêt limité dans le diagnostic différentiel de l'affection hépatique causant leur altération. De même, elles fournissent peu de renseignements sur l'importance de l'atteinte hépatique.
- La démarche aboutissant au diagnostic étiologique se fait pas à pas, chaque étape étant réorientée par le raisonnement clinique.
 - Devant une augmentation récente des ALT, une hépatite aiguë d'origine virale (A ou B) semble l'étiologie la plus probable. Une hépatite médicamenteuse et une hépatite alcoolique sont d'autres possibilités.
 - L'existence d'une anomalie chronique des ALT sériques chez un patient peu ou pas symptomatique est de loin la situation la plus fréquente. Les étiologies les plus courantes sont l'alcool, la stéatose et l'hépatite C.
- Plus rarement, on constate une élévation préférentielle des phosphatases alcalines (PAL) par rapport aux transaminases. Cette élévation doit faire rechercher une affection cholestatique chronique

Augmentation récente des ALT: devant une élévation majeure des ALT, une hépatite aiguë d'origine virale semble l'étiologie la plus probable. Une sérologie standard recherchant la présence des anticorps anti-HAV IgM, des antigènes HBs et des anticorps anti-HCV apporte déjà le diagnostic étiologique chez plus de 90% des patients. Dans les autres cas, on envisagera la possibilité d'une hépatite médicamenteuse, d'une hépatite alcoolique aiguë ainsi que d'une altération des tests hépatiques secondaires à une insuffisance cardio-vasculaire.

L'orientation des examens complémentaires dépend de l'histoire clinique, des voyages entrepris, de l'âge et de l'influence d'autres virus, sans oublier l'existence d'un contexte auto-immun. La biopsie hépatique n'est généralement pas indiquée.

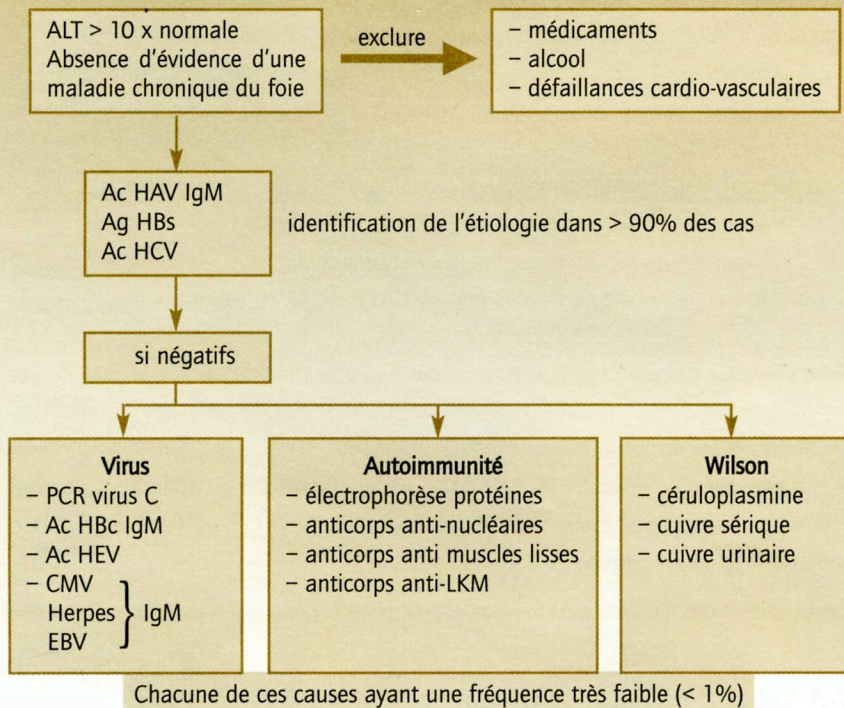
Devant une élévation majeure des ALT (> 10 fois supérieures aux limites de la normale), et en l'absence de signes d'hépatopathie chronique, une hépatite aiguë d'origine virale semble l'étiologie la plus probable. Les virus les plus fréquemment en cause dans nos régions sont les virus de l'hépatite A (HAV) et de l'hépatite B (HBV). Le virus de l'hépatite C (HCV) est plus rarement la cause d'une infection aiguë symptomatique.

Une sérologie standard recherchant la présence des anticorps anti-HAV IgM, des antigènes HBs et des anticorps anti-HCV apporte déjà le diagnostic étiologique chez plus de 90% des patients de cette catégorie (figure 1). Dans les autres cas, il convient avant de réaliser des explorations complémentaires d'évaluer la possibilité d'une hépatite médicamenteuse, d'une hépatite alcoolique aiguë, d'une altération des tests hépatiques secondaires à une insuffisance cardio-vasculaire.

- Le diagnostic d'hépatite médica-

Figure 1

Approche diagnostique d'une altération aiguë des transaminases



Adapté de Craxi A. et Almasio P. *J Hepatol* 1996;25 suppl 1: 47-51.

Tableau 1

Critères chronologiques des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses cytolytiques

	Suggestif	Compatible		Peu compatible
Délai de survenue	5-90 jours depuis le début du traitement	< 5 ou > 90 jours depuis le début du traitement	< 15 jours depuis la fin du traitement	> 15 jours depuis la fin du traitement
Evolution des ALT depuis l'arrêt du traitement	Chute \geq 50% en moins de 30 jours	-	-	Chute < 50% après 90 jours ou remontée

Adapté de Danan G et al. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:22

menteuse est basé sur, d'une part, une relation chronologique entre la prise du médicament suspecté et l'altération des transaminases, d'autre part, sur une normalisation complète des transaminases après l'arrêt de la médication, avec chute des ALT d'au moins 50% dans le premier mois (tableau 1). Pratiquement tous les médicaments peuvent induire une élévation des transaminases. Les plus fréquemment impliqués néanmoins sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques, les antiépileptiques, les statines, les anti-tuberculeux. Certaines médications de phytothérapie peuvent être impliquées, ainsi que certaines substances illicites (tableau 2).

• Le diagnostic d'**hépatopathie alcoolique** est parfois difficile sur le plan anamnestique, certains patients n'avouant pas ou sous-estimant leur consommation exacte d'alcool. La suspicion diagnostique est renforcée par la présence d'un taux d'AST supérieur aux ALT, situation rarement rencontrée dans les autres hépatopathies. Le mécanisme est la réduction du contenu hépatique en ALT en relation avec un déficit alcoolo-dépendant en cofacteur pyridoxine-5-phosphate. Dans une étude* rassemblant plusieurs centaines de patients avec hépatopathies confirmées par biopsie hépatique, plus de 90% des patients avec un rapport AST/ALT supérieur à 2 avait une hépatopathie alcoolique. Ce pourcentage atteignait 96% lorsque le rapport était supérieur à 3. Le diagnostic d'hépatopathie alcoolique est par ailleurs d'autant plus probable que les gamma-GT sont accrues d'un facteur 2 dans un contexte de rapport AST/ALT supérieur à 2.

* Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio - an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835-8.

• Les **étiologies secondaires à un déficit de perfusion vasculaire** (sur ischémie myocardique aiguë, décompensation cardiaque aiguë ou chronique, arythmie, sepsis,...) sont souvent aisément reconnaissables sur la base de l'histoire et de l'examen clinique.

Ces étiologies étant écartées ou non confirmées de façon certaine, la réalisation d'examens complémentaires permet en général d'aboutir au diagnostic (figure 1). Une révision du contexte clinique permet d'orienter l'examinateur et de cibler les demandes:

- Des antécédents personnels de transfusion, de toxicomanie IV, de comportement sexuel à haut risque, d'hospitalisation récente tendent à conforter l'hypothèse d'une infection par les virus C ou B. Il convient dans cette situation de rechercher l'ARN du virus C par PCR (*polymerase chain reaction*): les anticorps anti-HCV ne sont en effet présents que dans 80% des cas 15 semaines après le contage, et dans 97% des cas à 6 mois. La virémie C par contre est décelable par méthode PCR dès la deuxième semaine de la contamination. En ce qui concerne le virus B, il est utile de tester la présence de l'anticorps HBc IgM, l'Ag HBs pouvant être absent initialement dans certaines hépatites B aiguës.
- Un voyage dans les zones d'endémies du virus E (HEV) doit amener à doser l'anticorps HEV. L'Inde, l'Asie du Sud-Est, la Chine, les régions de sud de l'ex-URSS, l'Afrique, le Mexique, la Turquie sont considérés comme des zones d'endémie pour ce virus. Ce virus, à transmission féco-orale entraîne une hépatopathie aiguë fort similaire à celle de l'hépatite A, avec néanmoins la particularité importante d'entraîner une mortalité élevée lorsqu'il infecte la femme au 3e trimestre de la grossesse.
- L'âge du patient est aussi un facteur discriminant: chez l'adulte jeune, en

l'absence des facteurs de risque cités ci-dessus, il faut envisager l'existence d'une maladie de Wilson, maladie héréditaire du métabolisme du cuivre. Cette affection, rare, peut se présenter sous la forme d'une hépatite aiguë, souvent associée à une hémolyse massive. Le diagnostic est basé sur une céruloplasmine basse, un cuivre plasmatique augmenté, une cuprurie augmentée, et l'accumulation de cuivre au niveau de la cornée (anneau de Kayser-Fleischer); chez le sujet âgé, si aucune étiologie n'est démontrée, il faut de nouveau réévaluer soigneusement la liste des substances potentiellement hépatotoxiques ingérées, cette étiologie étant prépondérante à cet âge.

- De nombreux virus non hépatotropes peuvent entraîner une altération des tests hépatiques. Le cytomégalovirus, le virus d'Epstein Barr, le virus herpès simplex, par exemple, peuvent être la cause d'une élévation des transaminases, en général modérée avec atteinte hépatique le plus souvent subclinique. Des cas d'hépatites franches ont malgré tout été décrits. L'attention doit être attirée sur ces virus par la présence d'une fièvre, en général absente ou présente très transitoirement dans les hépatites à virus hépatotropes. Le diagnostic est en général apporté aisément par la sérologie. La recherche d'autres virus plus rarement impliqués (coxsackie, échovirus, adénovirus) est de peu d'intérêt clinique vu l'absence de traitement spécifique et la résolution spontanée de l'hépatopathie.

- Devant un contexte évocateur d'une pathologie auto-immune (femme, antécédents personnels ou familiaux au premier degré de maladie dysimmunitaire), la recherche des anticorps anti-muscles lisses ou anti-nucléaires associée à la présence d'une hypergammaglobulinémie, rencontrée dans plus de 80% des cas d'hépatite auto-immune,

Tableau 2

Médicaments, herbes, drogues illicites, toxiques les plus fréquemment impliqués dans une élévation des transaminases

Médicaments

- Antibiotiques
 - Pénicillines semi-synthétiques
 - Quinolones
 - Nitrofurantoïne
 - Antimycotiques
 - Isoniazide
- Antiépileptiques
 - Phénytoïne
 - Carbamazépine
- Statines
- AINS
- Stéroïdes anabolisants

Plantes et traitements homéopathiques

- Plantes contenant des alcaloïdes de pyrrolizidine (crotalaria, senecio, heliotropium, symphytum officinale)
- Atractylis gummifera
- Callilepis laureola
- Germadrée
- Chaparral
- Senna
- Herbes chinoises
 - Ju bu huan
 - Ephedra
- Scutellaria
- Valériane

Drogues illicites

- Cocaïne
- Ecstasy

Toxiques

- Toluène
- Trichloroéthylène
- Chloroforme

Adapté de Pratt D.S et Kaplan M. *N Engl J Med* 2000, 342, 1266 et de Larrey D. *J Hepatol* 1997, 26;suppl1, 47)

Cas 1: altération aiguë des ALT

Une femme de 41 ans sans antécédents particuliers est envoyée à l'hôpital pour bénéficier d'une cholécystectomie sous cœlioscopie. La veille de l'intervention, ainsi que dans le suivi postopératoire immédiat, les transaminases sont normales. Aucune transfusion n'a été requise.

Quarante-deux jours après l'intervention, la patiente présente un ictère avec altération des ALT à 20 fois la norme. Le bilan étiologique classique d'une élévation aiguë des transaminases (figure 1) est négatif. Seule la PCR à la recherche du virus C n'avait pas été effectuée vu l'absence de facteur de risque classique. Trois mois plus tard néanmoins, l'anticorps HCV qui avait été testé négatif auparavant s'est positivé. Cette séroconversion de l'anticorps HCV a permis de poser un diagnostic d'infection virale aiguë, infection confirmée par la suite par PCR.

Ceci amène à considérer un acte médical invasif récent comme étant une source potentielle d'infection et doit entraîner une recherche virologique précoce, même si, initialement, le test sérologique est négatif (figure 1).

Tests utiles pour la décision thérapeutique chez les porteurs chroniques des virus B et C

- Les porteurs chroniques du virus B doivent être testés pour la présence de l'antigène et de l'anticorps HBe. La présence de l'antigène HBe évoque la persistance d'une répllication virale significative, ce qui amène à discuter l'intérêt d'un traitement antiviral (par interféron ou lamivudine), alors que les porteurs de l'anticorps HBe ne nécessitent généralement pas de traitement antiviral.

Néanmoins, certains patients appartenant à cette catégorie sont infectés par un virus mutant précocement caractérisé par la persistance d'une répllication virale malgré la présence de l'anticorps HBe. Ils sont repérés par la persistance d'une cytolysse fluctuante et identifiés par la démonstration par PCR quantitative d'une répllication virale significative. Chez ces patients, un traitement antiviral par lamivudine peut se justifier dans certaines conditions. La proportion de patients rencontrés en consultation porteurs d'un virus B mutant a nettement augmenté au cours de ces 20 dernières années, surtout chez les patients en provenance du sud de l'Europe ou des pays du tiers-monde.

- En ce qui concerne le virus C, la détermination génotypique du virus est intéressante juste avant d'instaurer une thérapeutique, car elle détermine la durée idéale de traitement (1 an pour les porteurs du virus C de type 1, 6 mois éventuellement pour les porteurs d'autres génotypes).

permet de suggérer ce diagnostic. Chez l'enfant, la recherche d'anticorps LKM (*liver kidney microsome*) est utile pour détecter une forme particulière d'hépatite auto-immune.

La biopsie hépatique n'est généralement pas indiquée dans les pathologies hépatiques aiguës excepté lorsqu'une

maladie auto-immune ou une maladie de Wilson ont été invoquées. On notera cependant que ces deux types de pathologies seront plus fréquemment causes de lésions chroniques du foie plutôt que d'une nécrose massive sur un mode aigu. La biopsie hépatique peut se révéler utile dans certains cas d'hépa-

tite médicamenteuse ou d'hépatite alcoolique aiguë.

Finalement, seule une minorité de cas ne bénéficiera pas d'une étiologie.

Augmentation chronique des ALT: une anomalie chronique des ALT sériques chez un patient peu ou pas symptomatique est de loin la situation la plus fréquente. Elle sera mise en évidence dans 90% des cas de manière purement fortuite. Seront prises en compte l'histoire personnelle et familiale de l'individu, de même que sa consommation d'alcool et de médicaments. Toute une série de tests facilitent l'approche diagnostique. La biopsie hépatique aide surtout à évaluer la gravité de la pathologie, de même qu'elle est utile en cas de persistance d'un taux élevé des transaminases.

LECTURE RAPIDE

L'existence d'une anomalie chronique des ALT sériques chez un patient peu ou pas symptomatique est de loin la situation la plus fréquente. Elle sera mise en évidence dans 90% des cas de manière purement fortuite, à l'occasion d'une prise de sang non motivée par un quelconque signe d'appel hépatique, voire même dans le cadre de dons de sang.

Par définition, on la qualifiera de chronique lorsque l'élévation des transaminases est prolongée (arbitrairement supérieure à 3 à 6 mois).

Les étiologies les plus fréquentes d'une altération chronique des transaminases sont - dans les études concernant les donneurs de sang - l'alcool (48%), la stéatose (22%), l'hépatite C (17%); toutes les autres étiologies identifiées constituent 4% des cas et sont l'hépatite B chronique, l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, la maladie de Wilson, un déficit en alpha-

1-antitrypsine, des médicaments, la maladie cœliaque). Les étiologies non identifiées constituent 9% des cas.

Le but de l'exploration est, d'une part, de parvenir à un diagnostic, d'autre part, d'évaluer la gravité de la pathologie. Les éléments importants à rechercher dans l'histoire du sujet sont:

- des antécédents de pathologie hépatique;
- l'existence de facteurs de risque (antécédents de transfusion avant 1990, de toxicomanie, d'explorations médicales multiples,...);
- la consommation chronique d'alcool;
- la prise chronique de médicaments ou de vitamine A;
- l'histoire familiale (antécédents d'hépatite virale ou, plus rarement, de maladies génétiques comme la maladie de Wilson, l'hémochromatose ou le déficit en α -1 AT, de maladies auto-immunes, de maladies inflammatoires du tube digestif);
- la présence de pathologies associées (l'excès de poids, le diabète et les dyslipémies, entre autres, sont fréquemment retrouvés dans les stéatoses qui sont devenues dans nos pays la deuxième étiologie d'altération des transaminases après l'alcool).

Sur le plan des tests biologiques permettant d'aboutir à un diagnostic, il apparaît que la méthode la plus efficace est d'emblée de rechercher l'ensemble des différentes étiologies impliquées. Le tableau 3 indique la batterie de tests de première puis de seconde intention à demander ainsi que l'interprétation diagnostique de ces tests.

Il faut noter que les hépatopathies chroniques liées à la prise de médicaments sont très rares et ne doivent être retenues qu'après exclusion des autres causes (sauf lors de la prise chronique d'amiodarone, de méthotrexate ou de vitamine A). Les états de stéatose, par contre, sont très fréquents, mais ne peuvent également être retenus comme étiologie unique de l'altération des

Cas 2: altération chronique des tests hépatiques

Un patient de 50 ans, alcoolique notoire, est suivi depuis quelques années pour altération des tests hépatiques attribuée à l'éthylisme: les AST sont supérieures aux ALT, les γ -GT sont nettement augmentées, le volume globulaire moyen est élevé. Il existe une hyperferritinémie fluctuante entre 800 et 1.200 mg/ml (normale inférieure à 300, attribuée à l'éthylisme).

Le patient est admis pour décompensation cirrhogène. Une relecture du dossier permet de retrouver un coefficient de saturation de la transferrine augmenté à 90%. L'hypothèse d'une hémachromatose est soulevée et confirmée par le test génétique démontrant une mutation C282Y homozygote (tableau 3).

Ceci amène à se souvenir que deux étiologies peuvent coexister chez le même patient, surtout si elles sont fréquentes (l'hémachromatose touche dans nos régions une personne sur 200). Une attitude systématique d'exploration est par conséquent conseillée.

Tableau 3

Bilan biologique d'une altération chronique des transaminases

Tests de première intention	Interprétation
Ac HCV	Si positif: hépatite C
Ag HBs, AchBc	Si positif: hépatite B
Ferritine, coefficient saturation transferrine	Si élevé: hémochromatose suspectée
Céruloplasmine	Si effondrée: suspicion Wilson
Electrophorèse protéines et auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-muscles lisses, anti-LKM chez l'enfant)	Si gammaglobulines augmentées et présence d'auto-anticorps: hépatite auto-immune suspectée
Alpha-1-antitrypsine	Si effondrée: suspicion déficit
Tests de seconde intention	Interprétation
PCR virus C	Si positive: hépatite C confirmée
Test génétique hémochromatose	Si mutation C282Y homozygote: hémochromatose confirmée
Phénotypage α -1- antitrypsine	Si phénotype ZZ: déficit confirmé
Anticorps antigliadine et antiendomysium	Si positif: suspicion maladie cœliaque
Anticorps Delta chez porteurs AgHBs	Si positif: infection par virus Delta associée au virus B

transaminases qu'après exclusion des autres causes.

La biopsie hépatique peut aider à la recherche étiologique. Néanmoins, la plupart du temps, son intérêt principal réside dans l'évaluation de la gravité de la pathologie. L'échographie abdominale permet de rechercher la présence de complications (nodule hépatique, signes d'hypertension portale). La gastroscopie recherche la présence éventuelle de varices œsophagiennes dans le cadre d'une cirrhose. Les marqueurs de la fonction hépatique (quick, bilirubine, albumine) participent à la détermination de la gravité de la pathologie.

Dans les cas où une élévation persistante des transaminases reste malgré tout d'origine indéterminée, on peut conseiller au patient de respecter une période d'abstinence complète d'alcool. Une amélioration des tests hépatiques dans un délai de quelques semaines plaide en faveur de l'origine toxique des troubles.

La correction d'un excès de poids ou de tout autre désordre métabolique est de toute façon à conseiller. La stéatose est en effet non seulement une cause non négligeable de souffrance hépatique, mais également un facteur de risque surajouté pour l'évolution péjorative d'autres pathologies.

Si ces mesures n'ont que peu ou pas d'effets sur les valeurs des transaminases et que celles-ci demeurent élevées de 6 à 12 mois supplémentaires sans plus d'orientation sur la cause, l'intérêt d'une biopsie devra être discuté. Si les transaminases sont inférieures à deux fois la norme et qu'il n'existe aucun signe d'hépatopathie avancée, une simple observation est requise. Si les transaminases sont de façon persistante supérieures à deux fois la norme, une biopsie est recommandée. Bien que le résultat de cette biopsie ne modifiera probablement pas le suivi, il fournira dans la plupart des cas l'assurance au patient et au médecin qu'aucune pathologie sérieuse n'est présente.

Enfin, certaines hépatites requiè-

rent des tests particuliers, utiles dans la prise de décision thérapeutique (voir l'encadré «Tests utiles pour la décision thérapeutique chez les porteurs chroniques des virus B et C»).

LECTURE RAPIDE

Altération prédominante des phosphatases alcalines sur les transaminases: plus rarement, on constate une élévation préférentielle des phosphatases alcalines par rapport aux transaminases. En pratique, cette élévation peut provenir de deux sources, le foie ou les os. Elle implique la recherche d'une affection cholestatique chronique ou d'une infiltration hépatique.

Plus rarement, on constate une élévation préférentielle des phosphatases alcalines (PAL) par rapport aux transaminases. Cette situation entraîne un algorithme d'exploration différent de celui utilisé pour déterminer l'étiologie de l'hypertransaminasémie prédominante.

Les phosphatases alcalines sont des enzymes présentes dans la quasi totalité des tissus. En pratique, l'élévation des phosphatases alcalines peut provenir de deux sources, le foie ou les os, qu'une électrophorèse permet de distinguer. Si la technique de séparation électrophorétique des PAL n'est pas disponible, le dosage des 5'-nucléotidases et des gamma-GT peut alors être utile. En effet, on observe en général une élévation de ces deux enzymes parallèle à celle des PAL dans les affections hépatiques, alors qu'elle est absente dans les affections osseuses.

L'élévation préférentielle des phosphatases alcalines par rapport aux transaminases doit faire rechercher une affection cholestatique chronique (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, cholestase médicamenteuse) ou une infiltration hépatique (sarcoïdose ou autres affections granulomateuses, métastases hépatiques). Les examens-clés de première intention sont l'écho-

graphie abdominale à la recherche d'une dilatation des voies biliaires ou d'une invasion hépatique et la détermination des anticorps anti-mitochondries, fortement suggestive d'une cirrhose biliaire primitive. Si ces deux explorations sont négatives, une biopsie hépatique et, soit une cholangiographie rétrograde endoscopique, soit une cholangio RMN (résonance magnétique nucléaire orientée vers l'étude des voies biliaires), sont requises.

Conclusion

La mesure des transaminases hépatiques est l'un des tests biologiques les plus prescrits. La découverte d'une anomalie des taux de ces enzymes est une situation fréquente dont il convient de pouvoir cerner la signification. On peut en effet s'attendre à être de plus en plus souvent confrontés à cette situation dans nos pays industrialisés où la consommation d'alcool, de médicaments ou l'abus de bonne chère sont pratique courante.

Le **Dr J. Delwaide** est chef de clinique associé au service de Gastrentérologie CHU Sart-Tilman

V. Delfosse est étudiante en 3^e doctorat ULG

Le **Dr O. Detry** est chef de clinique adjoint du service de Chirurgie et de Transplantation CHU Sart-Tilman

Et le **GLEVHE** (groupe d'étude liégeois d'étude des virus hépatotropes)

J. Delwaide, J. Belaïche, service de gastro-entérologie

D. Vaira, B. Rentier, service de virologie

C. Gérard, G. Maggipinto, service d'Immuno-hémobiologie

O. Detry, P. Honoré, service de chirurgie et de transplantation

CHU Sart-Tilman

Références:

- Craxi A., Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996; 25(Suppl. 1): 47-51
- Mc Intyre N, Rosalki S. Investigations biochimiques des affections hépatiques. In: Benhamou J.P., Erlinger S. (ed): *Maladies du foie et des voies biliaires*. Médecine Sciences, Flammarion. 3^e Edition, 1993: 293-309.
- Pratt D.S., Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000, 342, 17: 1266-1271
- Danan G, Benichou C, Flahaut A. Score d'imputation d'une atteinte hépatique aiguë à un médicament. *Gastroenterol Clin Biol* 1993, 17, 22-24.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997, 26, suppl 1, 47-51.