

Augmentations des transaminases

1. Circonstances d'un premier dosage

PARCOURS

Cet homme de 50 ans consulte pour une **fatigue (1)** durable et sans explication qui, à cause du conditionnement médiatique, lui fait redouter une **hépatite à virus C (2)**. Il n'a pas d'antécédent pathologique notable. Il s'agit d'un gros mangeur et grand buveur. L'examen physique de première intention est normal.

Le médecin demande **un dosage des transaminases hépatiques (3), ASAT et ALAT à la fois (4)**.

Les **taux sont augmentés** de manière significative :

80 UI pour l'ASAT et à 70 UI pour l'ALAT (5) (valeurs normales < 20 UI/l).

QUESTIONS TEST

- 1- Le dosage de transaminases fait partie du bilan habituel d'une fatigue prolongée et inexpliquée. 1 - Oui
- 2- La fatigue est un signe sensible d'hépatite virale à VHC. 2 - Non
- 3- Etes-vous d'accord avec la décision prise ici de demander un dosage des transaminases ? 3 - Oui
- 4- Etes-vous d'accord pour, à titre de dépistage, demander à la fois un dosage des ASAT et des ALAT ? 4 - Oui
- 5- Etes-vous d'accord pour dire que les taux d'ASAT et d'ALAT à 80 UI et 70 UI indiquent une augmentation significative ? 5 - Oui

COMMENTAIRES

Question 1

Quand et pourquoi demander un bilan hépatique devant une fatigue chronique ?

La locution habituellement employée « bilan hépatique » comprend en pratique courante, le dosage des transaminases (qui explorent la cytolyse), des phosphatases alcalines (qui explorent la cholestase), de la gamma-GT (qui explore la cholestase et/ou l'induction enzymatique), du taux de prothrombine avec le taux de facteur V (qui explore le degré d'insuffisance hépato-cellulaire) et de la bilirubine totale et conjuguée (qui peuvent refléter la cholestase et/ou l'insuffisance hépato-cellulaire).

Si l'on demande un tel bilan devant une fatigue aiguë ou chronique, c'est parce que celle-ci peut être révélatrice d'une hépatopathie aiguë ou chronique, au premier rang desquelles les hépatites virales.

Les transaminases sont l'élément du bilan hépatique le plus rentable dans cette optique : leur augmentation est chronologiquement la première anomalie au cours d'une hépatite aiguë. Elle peut être la seule constatée au cours d'une hépatite chronique.

Question 2

La fatigue fait-elle partie du tableau des hépatites chroniques virales ?

Si en l'absence de maladie hépatique évoluée, les patients sont habituellement asymptomatiques, un certain nombre d'entre eux se plaignent spontanément d'asthénie. Néanmoins, ce signe est à considérer en fonction de

troubles psychologiques fréquents puisque la dépression et l'anxiété atteignent respectivement un malade sur quatre et un malade sur deux. Globalement, l'asthénie isolée révélatrice d'une hépatite chronique ne représente que 5% des cas environ.

Question 3

Quelles sont les circonstances habituelles qui font demander un dosage des transaminases ?

Quels sont les arguments qui, chez ce patient, font demander ce dosage ?

Il n'y a pas de signe physique ou fonctionnel attaché à la cytolyse hépatique chronique et modérée. Il existe de nombreuses causes d'élévation modérée des transaminases. Les plus fréquentes sont la consommation excessive chronique d'alcool, le diabète, l'obésité, la prise de médicaments hépatotoxiques, une hépatite virale chronique, une hémochromatose.

Chez notre patient, les notions associées d'asthénie et de consommation alcoolique exagérée justifient le dosage des transaminases.

Question 4

Quelle est la signification d'une augmentation du taux des ASAT et celle d'une augmentation du taux des ALAT ? Faut-il demander à la fois le dosage des ASAT et des ALAT dans un but de dépistage d'une hépatopathie ? Sinon faut-il demander ASAT ou ALAT ?

L'ALAT (anciennement désignée sous le sigle TGP) et l'ASAT (anciennement désignée sous le sigle TGO) sont des enzymes jouant un rôle dans le métabolisme des acides pyruvique et oxaloacétique. L'ALAT est essentiellement localisée dans le foie, dans le cytoplasme des hépatocytes. L'ASAT se trouve dans une grande variété de tissus (muscles, dont le myocarde, cerveau, reins) et dans le foie où 80 % de son activité sont localisés dans les mitochondries. Dans le sérum, la durée de vie de l'ALAT est de 47 heures, celle de l'ASAT de 17 heures, ce qui explique dans les situations aiguës le retour plus rapide à la normale de l'ASAT.

L'ALAT est donc, de ces 2 enzymes la plus représentative et la plus spécifique pour l'appréciation de la cytolyse hépatique. L'ASAT est également un marqueur de cytolyse hépatique, mais pas exclusivement ; sa localisation mitochondriale explique qu'elle subisse l'influence de xénobiotiques comme l'alcool ou certains médicaments. Ainsi un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 est-il un argument pour une intoxication alcoolique.

Ainsi le dosage des deux enzymes est nécessaire dans un but de diagnostic. En revanche, le suivi d'une hépatite chronique virale traitée ou non, en dehors de toute intoxication alcoolique peut se faire sur le simple dosage de l'ALAT.

Question 5

Comment est définie la normalité du taux des transaminases ?

Du fait des techniques et des normes des différents laboratoires d'analyses, il est préférable d'exprimer les résultats en multiples de la normale. Si les normes du laboratoire sont de 20 UI, les résultats de notre patient sont : ASAT à Nx4 et ALAT à Nx3,5.

POINTS FORTS

- L'augmentation des transaminases est l'anomalie biologique la plus précoce au cours d'une hépatite aiguë ; elle est parfois la seule.
- L'augmentation de l'ALAT est plus spécifique et plus sensible que celle de l'ASAT dans l'affirmation d'une cytolyse hépatique.
- Un rapport ASAT/ALAT > 1 en cas de cytolyse hépatique est en faveur d'une origine alcoolique et/ou de l'existence d'une cirrhose.

Augmentations des transaminases

2. Une possible origine alcoolique

PARCOURS

Un contrôle des **examens biologiques (1)** est fait 15 jours plus tard : ASAT et ALAT restent élevées à 2 fois la normale; la gamma GT est augmentée à 3 fois la normale; les phosphatases alcalines, la bilirubine et le taux de prothrombine sont normaux.

L'augmentation des transaminases peut être expliquée

par un « simple » **abus alcoolique aigu (2)** d'ailleurs volontiers admis par le patient.

Le rapport ASAT/ALAT > 1, l'augmentation de la gamma GT, une macrocytose des globules rouges à 102 μ 3 **permettent d'affirmer (3)** l'origine alcoolique des troubles biologiques.

Contre cette hypothèse plaident, d'une part, l'absence **d'hépatomégalie (4)** clinique, d'autre part, l'absence de signe clinique **d'imprégnation alcoolique (5)**.

Il est demandé au patient de faire un contrôle biologique après

une **abstinence alcoolique de 2 à 3 semaines (6)**

pour s'assurer de la normalisation des paramètres et affirmer *a posteriori* l'origine alcoolique aiguë des perturbations biologiques.

QUESTIONS TEST

- 1- Etes-vous d'accord avec le bilan hépatique général demandé ici en raison de l'augmentation des transaminases (GGT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine) ? 1 - Oui
- 2- Etes-vous d'accord avec cette affirmation qu'un abus alcoolique aigu peut, à lui seul, sans hépatopathie préexistante sous-jacente, augmenter le taux des transaminases ? 2 - Non
- 3- Etes-vous d'accord pour dire que l'association des 3 indices (ASAT/ALAT > 1 ; augmentation de la gamma GT; macrocytose > 100 μ 3) permet d'affirmer (à peu près) l'origine alcoolique des troubles biologiques hépatiques ? 3 - Oui
- 4- Une hépatomégalie cliniquement détectable est un signe de bonne sensibilité d'un abus alcoolique chronique 4 - Non
- 5- Les signes cliniques d'abus alcoolique chronique ont une bonne sensibilité 5 - Non
- 6- Le délai de 2-3 semaines vous paraît-il approprié pour contrôler l'évolution des anomalies biologiques après arrêt de l'alcool ? 6 - Oui

COMMENTAIRES

Question 1

Quel bilan biologique de première intention demander, devant la découverte d'une augmentation des transaminases (en l'absence de contexte pathologique clinique évident)?

Ce bilan devra comporter:

- 1) la recherche d'une association aux autres syndromes de l'hépatologie:
 - a) la cholestase: phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubinémie conjuguée,
 - b) l'insuffisance hépato-cellulaire: temps de Quick avec dosage du facteur V, albuminémie, bilirubinémie conjuguée ;
- 2) la recherche d'un syndrome inflammatoire: électrophorèse des protéines, NGFS, VS ;
- 3) un bilan virologique simple: AgHBs, anti VHC, IgM anti VHA ;
- 4) un bilan général: glycémie, triglycéridémie, cholestérol, ferritinémie ;
- 5) La recherche d'auto-anticorps anti-organites intracellulaire ne sera faite qu'après les examens précédents et en cas de suspicion d'une hépatite auto-immune.

Question 2

Un excès alcoolique aigu sur un foie sain peut-il induire des modifications biologiques hépatiques? une hépatopathie aiguë?

Oui, sur un plan purement métabolique, non sur le plan pratique des transaminases, de la gamma GT et de la macrocytose. Quatre vingt dix pour cent de l'alcool ingéré est métabolisé au niveau du foie par oxydation en acétaldéhyde. Cette oxydation se réalise essentiellement grâce à l'enzyme alcoolodéhydrogénase qui nécessite comme cofacteur la nicotinamide-adénine-dénucléotide (NAD). Lors de la réaction, ce cofacteur est réduit en NADH, ce qui accroît l'utilisation d'oxygène.

Les conséquences d'un apport aigu alcoolique seront celles de cette accumulation de NADH et du manque d'oxygène: néoglycogénèse diminuée, avec baisse du glucose, augmentation de production d'acide lactique, diminution de l'oxydation des acides gras dans le cycle de Krebs avec accroissement des acides gras dans la cellule hépatique. Tous ces changements sont réversibles chez l'individu sain ne prenant pas de médicaments. C'est l'exposition répétée à l'alcool qui risque d'entraîner des modifications plus graves: accumulation des graisses (stéatose), hépatite alcoolique et cirrhose.

Un excès alcoolique aigu unique ne peut induire une hépatopathie aiguë (sauf dans les cas particuliers d'une situation de jeûne prolongé ou de prise concomitante de certains médicaments comme le paracétamol).

Le taux de gamma-GT s'élève en 2 à 3 semaines de consommation régulière d'alcool, la macrocytose (sans anémie) survient après 2 à 3 mois d'alcoolisation régulière et excessive. Quant aux transaminases, elles sont le reflet de lésions histologiques (hépatite alcoolique, stéatose ou cirrhose) qui ne surviennent qu'après des mois, voire des années de consommation excessive, cette vulnérabilité hépatique, vis à vis de l'alcool, étant très variable selon les individus.

Question 3

Quels sont les arguments biologiques qui indiquent une consommation alcoolique excessive chronique? Peut-on affirmer par la biologie un alcoolisme (aigu ou chronique) ?

- 1) le rapport ASAT/ALAT, supérieur à 1, est en faveur de l'origine alcoolique de lésions hépatiques ou de l'existence d'une cirrhose ;
- 2) l'augmentation de la gamma-GT alors que les phosphatases alcalines sont normales, a une sensibilité de 50 % pour la consommation excessive d'alcool (atteignant 80 % s'il existe une atteinte hépatique);
- 3) la macrocytose à plus de $98 \mu^3$ a une valeur prédictive pour une consommation d'alcool élevée avec une sensibilité de 60 % et une spécificité limitée par les autres causes de macrocytose ;
- 4) l'augmentation des IgA a été corrélée à la consommation quotidienne d'alcool et au taux des gamma-GT ;
- 5) la CDT (carbohydre déficient transferrin), ou transferrine désialylée est un indicateur récemment proposé, dont la sensibilité n'est pas supérieure à celle de la gamma-GT, mais dont la spécificité est meilleure.

Il est évident qu'aucun de ces signes biologiques n'est spécifique de l'intoxication alcoolique et qu'ils doivent être interprétés en fonction de l'ensemble du contexte.

Question 4

Comment rechercher une hépatomégalie par l'examen physique ? Est-ce possible chez une personne obèse ? Cette recherche n'est-elle pas définitivement désuète face aux performances de l'échographie... qui sera demandée de toute façon ?

Examen de pratique courante et inoffensif, l'échographie hépato-biliaire est demandée pour voir la taille et la structure du foie, la taille et la liberté des voies biliaires, la taille et la structure des vaisseaux (porte et sus-hépatique), la taille et la structure du pancréas. Il est évident que selon le tableau clinique, c'est la recherche de telle ou telle anomalie qui fera pratiquer l'échographie. L'hépatomégalie étant un signe de grande valeur sémiologique, il est logique de la rechercher par échographie quand l'épaisseur de la paroi abdominale empêche une palpation et une percussion efficace.

Chez un patient dont la paroi abdominale est mince et souple, l'examen clinique du foie tel qu'on l'étudie en sémiologie permet d'apprécier l'état du bord inférieur (mousse, tranchant, régulier ou non), l'état de la face antérieure (régulière ou non, dure, ferme ou molle), l'existence d'une douleur provoquée, l'existence d'un souffle, la présence éventuelle de signes vasculaires (reflux hépato-jugulaire ou expansion systolique).

Question 5

Quelles sont la sensibilité et la spécificité des divers signes cliniques d'abus alcoolique chronique ?

Certains signes sont évocateurs, sans que leur sensibilité et leur spécificité n'aient jamais été testées : sujet anormalement loquace, démarche hésitante, visage bouffi, télangiectasies des pommettes, gencives œdématisées, langue saburrale, anxiété, insomnie, cauchemars.

D'autres signes ont été plus étudiés : maladie de Dupuytren (sensibilité 30 %, spécificité 90 %), hypertension artérielle (sensibilité 50 %, spécificité non connue), hypertrophie parotidienne (sensibilité et spécificité très faible), gynécomastie (constatée dans 30 à 80 % des cas, avec une spécificité médiocre).

Le dépistage de l'alcoolisme chronique par l'étude de la situation environnementale du patient et par l'utilisation des questionnaires type CAGE ou AUDIT a également une spécificité et une sensibilité difficiles à déterminer dans la population générale ; ces méthodes ont, néanmoins, l'avantage de favoriser la reconnaissance de la réalité de la surconsommation.

Question 6

Quels sont les délais de normalisation des perturbations biologiques hépatiques liées à un abus alcoolique aigu ? Quel est le délai à observer pour répéter le dosage des transaminases et pour dire alors, en l'absence de cause évidente, qu'il s'agit d'une hépatopathie chronique et non pas aiguë ?

Un excès alcoolique aigu unique ne peut induire d'anomalie du bilan hépatique standard. Si de telles anomalies existent, elles sont le reflet de lésions histologiques, hépatiques (hépatite alcoolique avec cytolyse, stéatose, cirrhose). Le terme « d'hépatite alcoolique aiguë » décrit un tableau clinique aigu et grave survenant au cours d'une intoxication alcoolique importante et prolongée. La plupart des hépatites alcooliques n'ont pas de symptomatologie clinique : il s'agit de formes mineures reconnues par les anomalies des tests hépatiques. Ces formes peuvent guérir après l'arrêt de l'intoxication. Un délai de 2 à 3 semaines après arrêt de l'alcool permet d'apprécier la diminution franche des transaminases si l'élévation était en relation avec l'intoxication alcoolique.

POINTS FORTS

- Un excès alcoolique aigu isolé ne peut induire à lui seul une augmentation des transaminases.
- Sont en faveur de l'origine alcoolique d'une augmentation des transaminases :
 - 1- ASAT/ALAT > 1 ;
 - 2- augmentation de la gamma-GT avec phosphatases alcalines normales ;
 - 3- macrocytose des GR > 98 µ3 ;
 - 4- augmentation des IgA.

Augmentations des transaminases

3. On écarte une hépatite virale récente

PARCOURS

Le patient doute de l'origine alcoolique des perturbations biologiques et de sa fatigue: il redoute une hépatite virale. L'augmentation modérée du taux des transaminases et l'absence d'épisode clinique récent et aigu **permettent d'écarter (1)** une hépatite virale aiguë (A, B ou C). Cependant, le patient est inquiet, il a une vie sexuelle « libre et riche » : il redoute une **hépatite chronique à virus C (2)**.

De plus, il se souvient avoir été **transfusé en 1986 (3)** à la suite d'un accident de la voie publique.

La sérologie des infections à VHB, VHC... et VIH sont négatives, en particulier absence d'AgHBs. Ce résultat constaté 5 semaines après le 1er dosage des transaminases **écarter définitivement (4)** une hépatite chronique virale.

Le médecin juge inutile de faire d'autres **recherches infectiologiques (5)** (CMV, EBV, toxoplasmose, herpès): d'une part, en raison de l'absence de contexte évocateur, d'autre part, du fait que ces infections ne se compliquent jamais d'hépatite chronique.

Il est proposé au patient une vaccination contre le VHB.

QUESTIONS TEST

- 1- Etes-vous d'accord pour écarter une hépatite virale aiguë sur le caractère faiblement élevé du taux des transaminases? 1 - Oui
- 2- Etes-vous d'accord avec le patient pour estimer qu'il existe ici un risque particulier d'hépatite à virus C en raison de la liberté de sa vie sexuelle? 2 - Non
- 3- Une transfusion reçue en 1986 a-t-elle exposé le patient à un risque élevé d'hépatite à virus C? 3 - Oui
- 4- Etes-vous d'accord pour dire que la sérologie négative des infections à VHB et à VHC écarte à peu près à 100 % l'hypothèse d'une hépatite chronique virale? 4 - Oui
- 5- Etes-vous d'accord pour demander devant une augmentation modérée inexplicquée des transaminases une sérologie des infections à: CMV, EBV, HSV, Toxoplasmose? 5 - Oui
- 6- Etes-vous d'accord pour dire qu'aucune des infections à CMV, EBV, HSV, toxoplasmose ne se complique jamais d'hépatite chronique? 6 - Oui

COMMENTAIRES

Question 1

Comment évolue, habituellement, le taux des transaminases au cours d'une hépatite virale aiguë?

Comment affirmer le caractère aigu d'une hépatite virale par les tests biologiques?

Au cours d'une hépatite aiguë commune, les transaminases s'élèvent généralement entre 10 et 100 fois la valeur normale à la phase pré-ictérique, restent élevées pendant l'ictère et diminuent progressivement au cours de la phase de guérison. Affirmer le caractère aigu d'une hépatite virale, revient à affirmer l'infection virale récente, c'est-à-dire à rechercher les anticorps IgM des virus A, B. Pour le virus C, cette situation est exceptionnelle et il n'existe pas de marqueur sérologique fiable d'infection récente. C'est le plus souvent rétrospectivement, chez un patient porteur d'anticorps antiVHC, d'un foie biologiquement et histologiquement normal, avec absence d'ARN du virus C dans le sang, que l'on pourra porter le diagnostic d'hépatite C aiguë dans le passé du patient.

Question 2

Quel est le risque de transmission sexuelle des hépatites à VHB, à VHC, et des autres hépatites virales ?

Pour les virus B (et D), ce risque est important, la transmission pouvant être hétérosexuelle ou homosexuelle. Ces virus sont présents dans les sécrétions génitales et la salive. Ce risque a fortement diminué dans les années 80 du fait du succès des campagnes d'immunisation. Néanmoins, la polémique relative à l'innocuité du vaccin a compromis l'efficacité des programmes de vaccination dans les années 90 et les conditions de reprise du risque sont réunies.

Pour le virus C, le risque de contamination sexuelle est minime, mais difficile à évaluer. Une étude portant sur des couples dont l'un des partenaires était porteur du virus n'a mis en évidence que dans 5 % des cas une contamination de l'autre partenaire. Pour une moitié de ces 5 %, il s'agissait de couples toxicomanes, et pour un certain nombre d'entre eux, le génotype du virus était différent. Si le risque sexuel existe, il est minime et dépend probablement de la charge virale du sujet contaminant.

Pour le virus A, la contamination se fait par voie digestive.

Question 3

Quel est le risque transfusionnel du VHC en 2002 en France ?

La contamination post-transfusionnelle par le virus de l'hépatite C était possible en 1986, date de la transfusion reçue par notre patient.

L'incidence des hépatites C post-transfusionnelles a considérablement chuté dans les différents pays ayant adopté des mesures d'éviction des donneurs "à risques" (transaminases à 2xN, présence de l'anticorps antiHBc, 1988) et porteurs des anticorps anti-VHC (1^{er} mars 1990). Le risque actuel, par unité de sang transfusé, est évalué dans une fourchette allant de 0,05 à 0,0017, ce risque augmentant significativement avec le nombre d'unités transfusées.

Cette persistance du risque s'explique en partie par la période de 1 à 3 mois suivant une contamination par le virus C, période pendant laquelle l'anticorps anti-VHC n'est pas encore présent dans le sérum. Ce risque est diminué par la recherche de l'ARN du virus C par PCR dans le sang des donneurs, mais le seuil de détection de cette technique laisserait encore persister un risque infinitésimal.

En ce qui concerne les produits dérivés (essentiellement le facteur VIII), le risque est de zéro depuis les traitements par les solvants-détergents.

Question 4

Quel est le délai d'apparition de la positivité des tests sérologiques après une contamination ? Existe-t-il des hépatites virales chroniques autres qu'à virus B ou C ?

La sensibilité du test ELISA de 3^e génération est de 99 à 100 % dans les populations immunocompétentes à forte prévalence d'infection. Chez les hémodialysés ou immunodéprimés, elle est plus faible, de 80 à 95 %. Au cours de l'hépatite aiguë C, ces tests ne se positivent qu'après une « fenêtre sérologique silencieuse » pouvant aller jusqu'à 8 semaines.

La détection de l'ARN viral C est le seul moyen de faire le diagnostic direct d'une affection active (les tests sérologiques ELISA ne donnent pas de reflet direct de l'infection). Comme la virémie est, en général, basse au cours de l'infection à VHC, seules les techniques d'amplification génomique permettent de détecter l'ARN du virus C (à l'opposé des techniques d'hybridation moléculaire classiques qui sont insuffisantes). La technique actuellement utilisée en pratique est la PCR (Polymerase Chain Reaction). Avec la réserve d'un seuil de détection qui, actuellement, est très bas, cette technique objective l'infection dès la contamination.

Outre les virus B et C, le virus D peut être cause d'hépatite chronique. Il s'agit d'un virus défectif qui ne peut infecter que les sujets porteurs du virus B, soit par coinfection soit par surinfection. Cette infection est l'apanage des toxicomanes intraveineux.

Question 5**Quand rechercher devant une hépatite (aiguë ou chronique) une infection à CMV, à EBV, à HSV ou à toxoplasme ?**

Ces infections ne sont recherchées que dans des contextes très particuliers :

- 1) **la mononucléose** sera évoquée devant une fièvre, une angine, des adénopathies et un syndrome sanguin mononucléosique. L'atteinte hépatique est constante mais généralement latente cliniquement
- 2) la primo-infection du sujet sain (adolescent ou adulte jeune) par le CMV est souvent asymptomatique, mais peut provoquer une fièvre modérée de 3 à 6 semaines, sans angine, mais avec quelques adénopathies, une hépatomégalie et une splénomégalie. L'atteinte du foie est constante. Chez le sujet immunodéprimé, il existe une fièvre et des atteintes multiviscérales, l'atteinte hépatique en général cliniquement asymptomatique
- 3) **au cours de la toxoplasmose** acquise, l'atteinte hépatique est rare
- 4) **quant à l'herpès**, c'est au cours des infections disséminées qu'il peut y avoir une atteinte hépatique. Cette situation survient principalement chez le nouveau-né ou chez l'adulte avec déficit immunitaire.

En dehors de ces contextes, la recherche de ces sérologies ne se justifiera que si aucune autre étiologie aux troubles biologiques hépatiques n'est retrouvée (Virus B, C, D, A; médicaments hépatotoxiques; alcool; maladie auto immune; trouble circulatoire; cirrhose de quelque origine que ce soit, stéatose de quelque origine qu'elle soit) surtout s'il existe un état d'immunodéficience. Enfin la recherche d'une infection à CMV est systématique dans les suites d'une transplantation hépatique.

POINTS FORTS

- Le risque de transmission sexuelle des hépatites à VHB et VHD est important.
- Le risque de transmission sexuelle des hépatite à VHC est très faible.
- Le risque actuel de transmission transfusionnelle d'une hépatite à VHC est aujourd'hui extrêmement faible, mais il persiste.
- Le délai de positivation du test ELISA après une contamination par le VHC est de quelques semaines (8 semaines au maximum).
- La détection de l'ARN viral C par PCR est positive tôt après la contamination (avec un seuil de détection très bas).

Augmentations des transaminases

4. Une persistance inexpliquée

PARCOURS

Quelques semaines plus tard, la persistance de l'augmentation (certes modérée) des transaminases, alors que l'abstinence alcoolique est totale, fait envisager un avis spécialisé.

Par ordre de fréquence, **les causes principales (1)** d'augmentation prolongée des transaminases sont **dans l'ordre (2)** les suivantes :

- 1- Hépatopathie alcoolique,
- 2- Hépatite virale chronique C ou B,
- 3- Hépatite toxique-médicamenteuse,
- 4- Cancer du foie primitif ou secondaire.

Une échographie montre une hépatomégalie modérée et régulière en raison d'une **stéatose (3)**.

Il n'y a pas de signe de cancer du foie primitif ou secondaire.

Le médecin juge inutile de confirmer le résultat par une **tomodensitométrie (4)** ou de demander une **endoscopie digestive (5)** haute pour écarter une hypertension portale.

Parmi les **causes métaboliques rares (6)**, il n'y a pas d'argument pour :

- une hémochromatose (**la sidérémie et la ferritinémie (7)** sont normales) ;
- une amyloïdose ;
- une maladie de Wilson ;

Il est demandé un avis spécialisé.

QUESTIONS TEST

- 1- Etes-vous d'accord avec cette affirmation que les 4 principales causes d'augmentation chronique et modérée des transaminases sont celles indiquées ci-après :
hépatopathie alcoolique, hépatite chronique virale B ou C, hépatite toxique, cancer du foie ? 1 - Non
- 2- Un cancer hépatique primitif ou secondaire peut-il être révélé par une augmentation des transaminases ? 2 - Non
- 3- L'échographie hépatique a-t-elle une bonne sensibilité dans l'affirmation d'une stéatose hépatique ? 3 - Oui
- 4- Etes-vous d'accord pour demander ici un scanner ? 4 - Non
- 5- Etes-vous d'accord pour demander ici une endoscopie digestive haute ? 5 - Non
- 6- Etes-vous d'accord pour dire que ces 3 causes métaboliques d'augmentation des transaminases sont peu fréquentes ?
- hémochromatose ;
- amyloïdose ;
- maladie de Wilson. 6 - Oui
- 7- Etes-vous d'accord pour dire que l'association d'une sidérémie normale et d'une ferritinémie normale écarte une hémochromatose ? 7 - Non

COMMENTAIRES**Question 1**

Quelles sont, par ordre de fréquence, les 10 premières causes d'augmentation des transaminases en France ? Existe-t-il des cas d'augmentation isolée prolongée des transaminases, qui restent sans explication, y compris après une biopsie hépatique ?

Les causes des augmentations aiguës importantes (> 10 N) des transaminases sont :

- les hépatites cytolytiques aiguës virales, toxique ou médicamenteuses ;
- les ischémiques hépatiques d'origine veineuse et/ou artérielle ;
- les obstructions brutales de la voie biliaire principale.

Les causes des hypertransaminasémies modérées et prolongées sont :

- l'alcool	50 %
- l'obésité, avec ou sans hypertriglycéridémie	22 %
- le VHC	16 %
- le VHB	3 %
- les causes a priori « indéterminées »	9 %

Dans le groupe indéterminé actuel doivent être recherchées des **causes peu connues**, souvent inapparentes : toxiques industriels ou domestiques, médicaments, phytothérapie prolongée souvent sauvage, maladies auto-immunes, thyroïdiennes, surrénaliennes ou cardiaques infra-cliniques, hémochromatose, maladies musculaires, notamment chez l'adolescent et toute autre cause de stéatose.

Question 2

Un cancer hépatique primitif ou secondaire peut-il être révélé par une augmentation des transaminases ?

Ces cancers sont presque toujours découverts lorsque la situation clinique du patient fait rechercher ce cancer : bilan d'extension d'un cancer digestif ou autre, surveillance d'une cirrhose. Dans ces cas, les moyens de découverte sont ceux de l'imagerie (échographie, scanner, IRM), et pour le cancer primitif le dosage de l'alpha-fœtoprotéine. Concernant les tests hépatiques biologiques, ils sont, en général, normaux si le cancer est de petite taille. S'il est volumineux ou s'il existe de nombreuses tumeurs, les 2 anomalies les plus fréquentes sont l'augmentation des phosphatases alcalines et de la gamma-GT. Les transaminases sont, en général, normales ou très légèrement augmentées.

Question 3

Quelle est la définition de la stéatose hépatique ? Comment l'affirmer ? Quelles sont ses causes ?

On désigne sous le nom de stéatose hépatique l'accumulation de graisses histologiquement visibles dans les cellules du foie. Dans la majorité des cas, il s'agit de triglycérides accumulés dans le cytoplasme des hépatocytes. Le diagnostic formel repose sur les renseignements fournis par la biopsie hépatique.

La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de stéatose a été évaluée à 90 % et sa spécificité à 80 %. L'hyperéchogénicité induite par la stéatose est le plus souvent homogène, mais se présente parfois sous forme de plages irrégulières pouvant prêter à confusion avec le diagnostic de métastases hépatiques quand apparaissent des lésions focales hyperéchogènes (stéatose isolée dans du foie sain) ou hypoéchogènes (foie sain résiduel entouré de stéatose). La tomodensitométrie, en quantifiant l'hypodensité hépatique permet alors de reconnaître la stéatose.

Causes des stéatoses :**I- Stéatoses à triglycérides****A) macrovésiculaire (gouttelettes de 1 à 10 µm)**

- a) stéatose éventuellement isolée
- alcool

- excès calorique
- court-circuit digestif
- nutrition parentérale
- maladie inflammatoire du tube digestif
- diabète
- carence protidique
- corticothérapie
- régénération hépatique (après hépatectomie partielle)
- affections métaboliques : abétalipoprotéinémie congénitale, glycogénose I
- b) stéatose associée à d'autres lésions hépatiques
- hépatite toxique et médicamenteuse
- hépatite chronique à virus C
- maladie de Wilson
- hépatite chronique auto-immune
- foie cardiaque
- galactosémie, fructosémie tyrosinémie
- B) *microvésiculaire (goutelettes < 1µm)*
- médicaments
- alcool (dégénérescence spumeuse)
- syndrome de Reye
- stéatose gravidique

II- Stéatoses à cholestérol, phospholipides, sphingolipides

Cholestérol

- maladie de Tangier
- maladie de Wolman
- maladie de Caroli-Schiff

Phospholipides

- hépatite au maléate de perhexiline

Sphingolipides

- maladie de Gaucher

Question 4

Quand demander une TDM hépatique devant une augmentation des transaminases ? La TDM est-elle plus sensible et/ou plus spécifique que l'échographie dans la recherche des hépatopathies ?

La TDM hépatique est essentiellement utilisée pour la détection des tumeurs hépatiques et leur surveillance après traitement ou non. Le motif déclenchant un tel examen n'est pratiquement jamais une élévation isolée des transaminases. Cet examen pourra, néanmoins, être demandé lorsque l'augmentation des transaminases a fait pratiquer une échographie montrant une image trompeuse de stéatose irrégulière. Au cours de l'hémochromatose la TDM met en évidence une hyperdensité hépatique, mais si un tel examen est pratiqué dans cette indication, c'est davantage pour s'assurer de l'absence de nodule hépatique que pour confirmer le diagnostic d'hémochromatose.

Question 5

Quand demander une endoscopie digestive haute dans l'exploration d'une augmentation des transaminases ? Que recherche-t-elle ?

Il n'y a aucune indication à demander un tel examen devant une augmentation isolée des transaminases. S'il existe des signes associés, cliniques, biologiques ou anamnétiques faisant suspecter l'existence d'une hypertension portale, l'endoscopie haute peut en apporter la preuve devant la constatation de varices œsophagiennes ou cardiostomales ou d'une gastrite en mosaïque.

Question 6

Quelle sont les causes métaboliques les moins rares d'augmentation des transaminases ?

L'hémochromatose est-elle une cause rare d'augmentation des transaminases ?

Ce sont les causes métaboliques les plus fréquentes de stéatose, à savoir le diabète, l'hypertriglycéridémie, la surcharge pondérale. L'hémochromatose est effectivement une cause relativement rare d'augmentation des transaminases, d'abord car il s'agit d'une maladie relativement rare (0,3 %).

Question 7

Quels sont les signes d'une hémochromatose ? Quelles sont les complications hépatiques d'une hémochromatose ? Quand et comment dépister une hémochromatose ?

Les signes de l'hémochromatose sont historiques : ils sont, en fait, le reflet des lésions viscérales engendrées par la surcharge en fer et se confondent donc avec les complications de la maladie : il s'agit d'une hépatomégalie due à une fibrose puis à une cirrhose hépatique avec hypertension portale et risque élevé de carcinome hépato cellulaire, d'une hyperpigmentation mélanique, d'arthropathie surtout métacarpophalangienne, de diabète, d'hypogonadisme, et d'une cardiomyopathie. Les causes de mort de ces patients étaient autrefois l'hémorragie digestive, le cancer du foie, l'insuffisance cardiaque ou le coma diabétique.

Le dépistage de cette affection est parfaitement justifié par l'existence d'une phase présymptomatique prolongée, l'existence d'un traitement simple efficace et peu coûteux. Ce dépistage repose en première intention sur la détermination du coefficient de saturation de la transferrine. Si celui-ci est élevé, il faut rechercher la mutation du gène HFE. L'existence d'un test génétique (mutation C282Y du gène HFE) permet de distinguer les homozygotes qui risquent la maladie et les hétérozygotes qui peuvent transmettre le gène (transmission autosomique récessive).

POINTS FORTS

- Les causes principales d'augmentation prolongée et modérée des transaminases sont par ordre de fréquence décroissante :
 - 1- l'alcool (50 % des cas),
 - 2- l'obésité (22 %),
 - 3- l'infection à VHC (16 %),
 - 4- l'infection à VHB (3 %),
 - 5- les causes indéterminées (9 %).
- Les anomalies hépatiques biologiques les plus fréquentes au cours d'un cancer du foie étendu sont l'augmentation de la gamma GT et des phosphatases alcalines (les transaminases sont normales ou peu augmentées).
- Il n'y a pas d'indication à demander une endoscopie digestive haute devant une augmentation isolée des transaminases, en première intention.
- Il n'y a pas d'indication à demander un scanner abdominal devant une augmentation isolée des transaminases, en première intention.

Augmentations des transaminases

5. On écarte une cause médicamenteuse

PARCOURS

Les médicaments sont aujourd'hui une **cause rare (1)** d'augmentation des transaminases par hépatite toxique. Ici le patient a certes depuis longtemps recours assez souvent à différents médicaments (antalgiques, « coupe-faims », diurétiques, benzodiazépines), mais ces médicaments ne sont **pas réputés (2-3-4)** pouvoir donner des hépatites toxiques.

De plus, les hépatites médicamenteuses sont **plus souvent (5)** aiguës que chroniques : bénignes, elles **n'évoluent presque jamais (6)**

vers une stéatose, a fortiori une fibrose ou une cirrhose.

Il n'y a pas d'argument ici pour une cause toxique autre (à part l'alcool).

QUESTIONS TEST

- | | |
|--|---------|
| 1- Etes-vous d'accord pour dire qu'aujourd'hui, en France, les médicaments sont une cause rare d'hépatite ? | 1 - Non |
| 2- Les antalgiques sont-ils réputés hépatotoxiques ? | 2 - Oui |
| 3- Les benzodiazépines sont-ils réputés hépatotoxiques ? | 3 - Non |
| 4- Les diurétiques sont-ils réputés hépatotoxiques ? | 4 - Non |
| 5- Etes-vous d'accord pour dire que les hépatites médicamenteuses sont plus souvent aiguës que chroniques ? | 5 - Oui |
| 6- Etes-vous d'accord pour dire que les hépatites médicamenteuses après l'arrêt de la prise du médicament n'évoluent presque jamais vers la chronicité ? | 6 - Oui |

COMMENTAIRES

Question 1

Quelle est l'épidémiologie des hépatites médicamenteuses en 2002 en France ?

Le meilleur reflet de cette épidémiologie est fourni par le fichier exhaustif bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables publié tous les ans dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique*.

La liste comporte plus de 1 150 dénominations communes internationales,

- 54,2 % concernent des atteintes biologiques ;
- 35 % des atteintes aiguës ;
- 8 % des atteintes chroniques ;
- 2,3 % des atteintes tumorales.

Les anti-infectieux (27 %), les médicaments utilisés en neuropsychiatrie (16 %) et en cardio-angiologie (11 %) sont

impliqués dans plus de la moitié des cas colligés.

Questions 2 - 3 - 4

Quels sont les facteurs pouvant favoriser la toxicité hépatique d'un médicament ? Comment affirmer l'origine médicamenteuse d'une hépatite ?

Les hépatites médicamenteuses relèvent de 2 processus physiopathologiques possibles : hépatotoxicité ou mécanisme immuno-allergique. En théorie, il apparaît impossible, du fait des études en phase 1, 2, 3 et 4 qu'une molécule hépatotoxique obtienne l'AMM. L'explication de l'existence de ces hépatites toxiques médicamenteuses vient du fait que ce sont les métabolites de la molécule qui se révèlent toxiques dans certaines conditions. Par ailleurs, le très grand nombre d'utilisations d'un médicament mis sur le marché peut faire apparaître une toxicité très rare passée inaperçue lors des expérimentations.

Quant aux lésions par mécanisme immuno-allergique, elles sont, par définition, imprévisibles, non reproductibles chez l'animal et non dose-dépendantes.

Le phénomène d'induction enzymatique produit par certaines molécules prises en association avec le médicament potentiellement hépatotoxique peut accentuer son métabolisme et provoquer ainsi un taux exagéré de métabolites toxiques (l'exemple classique est celui de la rifampicine, inducteur de la toxicité de l'isoniazide dans le traitement de la tuberculose). L'alcool, les barbituriques, certaines benzodiazépines sont des inducteurs enzymatiques.

L'hépatite médicamenteuse est un diagnostic d'élimination (absence de cause non médicamenteuse), d'interrogatoire (liste des médicaments et chronologie de leur prise), et de bibliographie (il existe un fichier exhaustif). Il n'existe pas de marqueur de certitude de diagnostic, et les difficultés sont :

- 1) qu'un médicament connu pour son hépatotoxicité n'est pas obligatoirement responsable de l'atteinte hépatique chez un malade donné,
- 2) qu'inversement, un médicament absent du fichier peut être responsable d'une atteinte hépatique, en particulier s'il s'agit d'un médicament récent,
- 3) que plusieurs médicaments peuvent avoir été administrés simultanément,
- 4) que la maladie pour laquelle le médicament a été administré peut être à l'origine de l'ictère ou des anomalies biologiques.

Question 5

Quelles sont les différentes formes histologiques et cliniques d'hépatite médicamenteuse ?

Des complications hépatiques graves sont-elles possibles ?

Sur le plan clinique, les hépatites médicamenteuses sont le plus souvent asymptomatiques, les anomalies étant purement biologiques. Dans un tiers des cas, elles peuvent avoir une symptomatologie clinique d'hépatite aiguë. Sur le plan biologique, ces hépatites médicamenteuses peuvent être cytolytiques, cholestatiques ou mixtes, quel qu'en soit leur mécanisme.

Si la plupart des hépatites médicamenteuses sont bénignes et régressent à l'arrêt du médicament, certaines peuvent évoluer sur le mode fulminant et d'autres peuvent évoluer vers l'hépatite chronique et la cirrhose.

Sur le plan histologique, l'hépatite médicamenteuse cytolytique est caractérisée par une nécrose plus ou moins étendue des hépatocytes, de topographie centro-lobulaire. La réaction inflammatoire à cellules mononuclées peut être absente (ce qui est très caractéristique) ou présente. La présence de polynucléaires éosinophiles dans cette réaction inflammatoire évoque un mécanisme immuno-allergique. En cas de forme cholestatique, l'histologie montre une cholestase sans lésion hépatocytaire, l'infiltrat inflammatoire se situe dans l'espace porte et montre parfois des lésions des canaux biliaires.

Question 6**Quelles sont les causes toxiques non médicamenteuses les plus fréquentes d'hépatite ?**

- L'alcool
- L'amanite phalloïde
- Produits industriels (affection professionnelles)
 - les hydrocarbures halogénés (solvants industriels inhalés ou ingérés).
 - les hydrocarbures aromatiques non halogénés
 - méthylènedianiline
 - diméthylformamide
 - tétrahydrofurane
 - 2-nitropropane
 - mélanges de solvants
 - chlorure de vinyle
 - arsenic
- Produits utilisés en milieu agricole
 - Paraquat (herbicide)
 - Insecticides organochlorés
- Plantes médicinales
 - Teucrium chamaedrys (germandrée petit chêne)
 - Atractylis gummifera (chardon à glu)
 - Larrea tridentata
 - Viscus album (gui)
 - Scutellaria (scutellaire)
 - Valeriana officinalis (valériane)
 - Cassia angustifolia (séné)
 - Préparation végétales chinoises

POINTS FORTS

- Il n'existe pas de marqueur biologique permettant une certitude sur l'origine médicamenteuse (ou toxique) d'une altération hépatique, que l'atteinte soit biologique ou histologique, aiguë ou chronique : l'hépatite médicamenteuse est donc un diagnostic d'élimination.
- En cas d'hépatite médicamenteuse, le médicament responsable (ou suspect) ne doit pas être réintroduit car il existe dans ce cas un risque d'hépatite cytolytique grave si le mécanisme en cause est immuno-allergique.

Augmentations des transaminases

6. Une biopsie hépatique est envisagée !

PARCOURS

Six mois plus tard, la situation est stable aux plans clinique et biologique. L'augmentation persistante et inexpliquée des transaminases, après l'arrêt de toute prise médicamenteuse et la poursuite de l'abstinence alcoolique, alors que persiste l'aspect de stéatose sur l'échographie, donc **le risque de cirrhose (1)** fait envisager **une biopsie hépatique (2)**. La biopsie hépatique aura **un intérêt diagnostique (3)** en montrant des aspects pouvant orienter vers telle ou telle étiologie (alcoolique, virale chronique, médicamenteuse, métabolique du type hémochromatose ou amylose etc..) et aura **un intérêt pronostique (4)**. La biopsie sera pratiquée par la voie habituelle, **transpariétale (5)**. Elle n'expose à **aucun risque grave significatif (6)**. Elle implique une **hospitalisation de 48 heures (7)**. Cependant, le réexamen du dossier montre qu'une des causes les plus fréquentes d'augmentation des transaminases, évidemment présente chez ce patient, avait été négligée jusqu'alors...

QUESTIONS TEST

- 1- Etes-vous d'accord pour dire que toute stéatose comporte un risque de cirrhose ? 1 - Non
- 2- Etes-vous d'accord pour envisager ici, après 6 mois d'observation, une biopsie hépatique ? 2 - Oui
- 3- Etes-vous d'accord pour dire que la biopsie aura ici un intérêt diagnostique (alors que les hypothèses citées ont déjà été écartées, et plus encore après 6 mois d'évolution : les origines alcoolique virale, médicamenteuse, hémochromatosique) ? 3 - Oui
- 4- Etes-vous d'accord pour dire au patient que la biopsie peut avoir ici un intérêt pronostique (alors que la situation reste cliniquement normale et stable sur le plan biologique) ? 4 - Oui
- 5- Etes-vous d'accord avec cette affirmation que la voie habituelle de la biopsie hépatique est encore aujourd'hui la voie transpariétale ? 5 - Oui
- 6- Etes-vous d'accord pour dire au patient que la biopsie n'expose à aucun risque grave ? 6 - Non
- 7- Etes-vous d'accord pour la durée d'hospitalisation de 48 heures indiquée ici en cas de biopsie hépatique transpariétale ? 7 - Non

COMMENTAIRES

Question 1

Quels sont les complications et les risques d'une stéatose hépatique ?

Ces risques dépendent du type (macro- ou microvésiculaire) et de la cause de la stéatose.

La stéatose macrovésiculaire est le plus souvent asymptomatique mais peut se manifester lorsqu'elle est importante par des douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, par une hépatomégalie lisse, ferme et éventuellement sensible ou exceptionnellement par un ictère. En cas d'origine alcoolique, son évolution est généralement favorable : elle régresse toujours en cas d'arrêt de l'intoxication. En cas de persistance de l'intoxication, ce sont les lésions d'hépatite alcoolique qui amènent à la fibrose puis à la cirrhose.

La stéatose macrovésiculaire non alcoolique décrite dans diverses circonstances (obésité, diabète, hypertension artérielle, prise de certains médicaments) a dans la plupart des cas une évolution bénigne, non progressive.

Néanmoins, certaines de ces stéatoses peuvent s'associer à une fibrose, voire une cirrhose, réunies sous le nom de « stéatohépatite non alcoolique » : il s'agit d'une hépatopathie métabolique d'origine multifactorielle, souvent accompagnée d'une surcharge en fer.

La stéatose microvésiculaire peut être gravissime, avec un pronostic fatal du à une grande insuffisance hépatocellulaire, comme dans la stéatose aiguë gravidique, le syndrome de Reye chez l'enfant, ou certaines stéatoses exceptionnelles d'origine médicamenteuse. L'alcool peut également entraîner exceptionnellement une stéatose microvésiculaire dont le tableau clinique ressemble à une hépatite alcoolique aiguë grave.

Une forme particulière grave de la stéatose alcoolique, qu'elle soit macro- ou microvésiculaire est le syndrome de Zieve, qui associe à la stéatose une hypertriglycéridémie, une hyperhémolyse et un ictère mixte.

Question 2

Quand envisager une biopsie hépatique devant une augmentation prolongée des transaminases ?

Le diagnostic précis d'une augmentation modérée et prolongée des transaminases nécessite une biopsie hépatique lorsque aucune orientation étiologique n'a été mise en évidence (clinique, biologique, sérologique, métabolique ou auto immune). Dans une étude faite en ce sens, chez des patients avec transaminases modérément élevées, non porteurs d'une maladie hépatique connue, sans consommation exagérée d'alcool, avec bilans biologiques métaboliques et sérologiques normaux, la biopsie hépatique a découvert les lésions suivantes (354 biopsies ont ainsi été réalisées) :

- stéatohépatite non alcoolique	34 %
- stéatose	32 %
- hépatite cryptogénique	9 %
- hépatite médicamenteuse	8 %
- foie normal	6 %
- hépatite alcoolique	3 %
- hépatite auto-immune	2 %
- sarcoïdose	2 %
- cirrhose biliaire primitive	1,5 %
- cholangite sclérosante primitive	1 %
- hémochromatose	1 %
- cirrhose biliaire secondaire	0,5 %
- amyloïdose	0,3 %
- glycogénose	0,3 %

Lorsque le diagnostic est porté par la clinique et les examens biologiques ou sérologiques, la biopsie reste nécessaire dans un certain nombre de cas, dans un but essentiellement pronostique :

- devant une stéatose évidente, pour rechercher des signes d'inflammation et de fibrose faisant redouter une évolution vers la cirrhose d'une stéatohépatite ;
- devant une hépatite chronique virale B et surtout C pour juger du score de fibrose et permettre ainsi d'apprécier la vitesse annuelle de fibrose de l'hépatite et de statuer sur la nécessité et sur l'urgence d'un traitement ;
- devant une hépatite médicamenteuse chronique, pour juger également du score de fibrose.

Question 3

Quels sont les principaux aspects histologiques évocateurs de telle ou telle cause d'hépatite chronique ?

En faveur de l'hépatite alcoolique, on retiendra : la ballonnisation hépatocytaire ou nécrose acidophile, l'infiltrat à polynucléaire neutrophile, les corps de Mallory (inclusions éosinophiles dans le cytoplasme des hépatocytes, une fine fibrose péricellulaire entourant les hépatocytes.

En faveur de l'hépatite chronique à virus C, l'inflammation portale et parfois périportale, la nécrose parcellaire, les

follicules lymphoïdes, la fibrose, une surcharge en fer dans 40 % des cas et une stéatose macrovésiculaire dans 38 à 70 % des cas.

En faveur de l'hépatite chronique à virus B, comme dans l'hépatite C, on retrouve l'inflammation portale et périportale, la nécrose parcellaire et la fibrose ; mais, en plus, peuvent exister des hépatocytes « en verre dépoli » c'est-à-dire à cytoplasme homogène correspondant à une forte quantité d'antigène HBs dans ces hépatocytes.

En faveur d'une hépatite médicamenteuse, la nécrose hépatocytaire de topographie centro-lobulaire.

Au cours de l'hépatite auto-immune, il existe un infiltrat inflammatoire intense associé à une nécrose hépatocytaire et parfois une fibrose.

Au cours de l'hémochromatose, la coloration de Perls affirme la surcharge en fer, reconnaît sa prédominance périportale, évalue la fibrose et recherche des nodules dépourvus en fer qui pourraient annoncer une transformation carcinomateuse.

Question 4

La biopsie hépatique a-t-elle un intérêt pronostique en montrant des aspects histologiques de pronostic défavorable (non soupçonnables par la clinique et la biologie) ?

Le risque de toute hépatite chronique est d'évoluer vers la cirrhose. Ce risque s'apprécie sur l'intensité de la fibrose constaté sur la biopsie hépatique, et peut-être sur le degré d'activité de l'hépatite. Ce degré d'activité se juge sur l'importance de l'infiltrat inflammatoire, le fait qu'il soit confiné à l'espace porte ou qu'il en franchisse la membrane, sur l'importance de la nécrose hépatocytaire.

Ces deux éléments s'apprécient selon un score (METAVIR)

- pour l'activité :

A0 : absence d'activité

A1 : activité minimale

A2 : activité modérée

A3 : activité importante

- pour la fibrose :

F0 : absence de fibrose

F1 : fibrose portale sans septa dans le lobule

F2 : fibrose portale avec quelques septa

F3 : fibrose portale avec nombreux septas ou septas porto-porte ou porto-centrolobulaire,

F4 : Cirrhose

Outre ces arguments pronostiques sur l'évolutivité de l'hépatite chronique, la biopsie permet le diagnostic du carcinome hépatocellulaire, guidée sur un nodule suspect à l'aide de l'imagerie (échographie ou TDM).

Question 5

Quels sont les avantages et les inconvénients comparés des 2 voies de la biopsie hépatique (transpariétale et transjugulaire) ?

En l'absence de contre-indication, la biopsie de foie est faite par voie transcutanée, en pleine matité hépatique, sur la ligne axillaire antérieure, après une infiltration locale de xylocaïne. Les contre-indications absolues sont : des troubles de la crase sanguine (taux de prothrombine inférieur à 50 %, plaquettes inférieures à 80 000, temps de saignement allongé, existence d'un syndrome de CIVD, kyste hydatique, ascite, infections locales (abcès sous-phrénique, angiocholite, infections pulmonaires ou pleurales de la base droite). Les contre-indications relatives sont : la cholestase extra-hépatique (risque de cholépéritoine et d'accidents infectieux), les tumeurs hépatiques hypervascularisées (risque d'hémopéritoine), l'amylose et le foie de stase (risque d'hémopéritoine), foie de petit volume non percutable.

En cas de contre-indication par trouble de la coagulation ou en cas d'ascite abondante, cette biopsie peut être réalisée par voie veineuse transjugulaire. L'inconvénient de cette méthode est la qualité du prélèvement histologique : 64 % seulement des prélèvements histologiques sont exploitables.

En cas de nécessité de ponctionner un endroit précis, ou de petit foie non percutable, la biopsie pourra se faire sous échographie ou sous scanner de manière à guider l'aiguille avec précision. Enfin, en cas de situation locale exposant à l'hémopéritoine (foie congestif, tumeur hypervascularisée), on pourra utiliser une aiguille fine.

Question 6

Quelles sont les complications mineures et graves de la biopsie hépatique par voie transpariétale et par voie transjugulaire ?

Voie transpariétale :

Complications mineures

- choc vagal ;
- douleurs de l'hypocondre droit ou de l'épaule droite pouvant durer un jour ou deux ;
- pneumothorax (ou hémithorax) ;
- hématome au lieu de ponction souvent asymptomatique
- fistule artério-veineuse intra-hépatique ;

Complications graves

- choléthorax ou cholépéritoine dont le risque est accru par une
- cholestase extra-hépatique ;
- hémorragie intra-péritonéale ;
- hémobilie ;
- choc anaphylactique par rupture d'un kyste hydatique ;
- globalement le risque de complication grave est de 1/1000 et le taux de mortalité de la biopsie hépatique est de 1/10000.

Voie transjugulaire :

Complications mineures

- hématome au point de ponction ;
- syndrome de Claude Bernard Horner transitoire ;
- pneumothorax en général asymptomatique ;
- crise de tachycardie supra-ventriculaires résolutives ;

Complications graves

- hémopéritoine par perforation de la capsule de Glisson.

Question 7

Quels sont les éléments de surveillance après une biopsie hépatique ?

Quelles indications donner au patient ?

Les complications de la biopsie hépatique surviennent le plus souvent dans les 3 heures qui suivent la biopsie.

Il est donc nécessaire d'exercer une surveillance d'au moins 3 à 4 heures portant sur l'appréciation de la douleur, la palpation et la percussion abdominale, l'état hémodynamique (pression artérielle, rythme cardiaque). Au moindre doute, une échographie abdominale sera pratiquée.

Habituellement, cette surveillance ne nécessite qu'une hospitalisation de jour. Dans certains cas, il est recommandé de garder les malades sous surveillance durant 24 heures (malade fragile, malade vivant seul, domicile éloigné). Le lendemain de la biopsie, une journée de repos sera conseillée.

POINTS FORTS

- La stéatose macrovésiculaire alcoolique régresse toujours avec l'arrêt de l'intoxication.
- La stéatose macrovésiculaire non alcoolique a le plus souvent une évolution bénigne.
- La stéatose microvésiculaire peut être mortelle dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.
- La biopsie hépatique a un intérêt pronostique au cours des stéatoses, des hépatites chroniques à VHB et VHC, des hépatites médicamenteuses chroniques, principalement en jugeant le score de fibrose et le score d'activité inflammatoire.
- Après une biopsie hépatique par voie transpariétale, et après le respect des contre-indications, le risque de complications graves, est de l'ordre de 1/1000 et le risque de décès est de l'ordre de 1/10 000. En cas de troubles importants de la coagulation ou d'ascite abondante, la biopsie hépatique peut être réalisée par voie tranjugulaire.

Augmentations des transaminases

7. Une obésité oubliée... !

PARCOURS

Effectivement, le médecin se rappelle que le patient présente une franche surcharge pondérale (92Kg ; 176cm soit IMC>35). Or l'obésité **est une cause fréquente (1)** d'augmentation des transaminases par le biais d'une **stéatose hépatique (2)**. Par ailleurs, le patient a **une hypercholestérolémie LDL (3), une hypertriglycéridémie (4)** ; cependant, il n'a **pas de diabète (5)**.

L'augmentation des transaminases et la stéatose sont donc (enfin) rapportées à l'obésité. Une cure amaigrissante est entreprise, fondée sur l'analyse des excès caloriques et des troubles comportementaux alimentaires. Malgré une baisse rapide de poids durant les premières semaines, le taux des transaminases non seulement ne baisse pas, mais **augmente encore (6)** à la troisième semaine !

Un an plus tard, l'IMC est à 25 ; le taux des transaminases s'est normalisé ; l'aspect de stéatose a régressé sur l'échographie.

QUESTIONS TEST

- | | |
|--|---------|
| 1- L'obésité est en France une cause fréquente d'augmentation des transaminases | 1 - Oui |
| 2- L'augmentation des transaminases au cours de l'obésité est toujours secondaire à une stéatose hépatique ? | 2 - Non |
| 3- L'hypercholestérolémie LDL est par elle-même une cause d'augmentation des transaminases ? | 3 - Non |
| 4- L'hypertriglycéridémie est par elle-même une cause d'augmentation des transaminases ? | 4 - Non |
| 5- Le diabète, type 1 ou type 2 est une cause possible d'augmentation des transaminases ? | 5 - Oui |
| 6- La cure amaigrissante d'une obésité peut-elle induire une augmentation des transaminases ? | 6 - Oui |

COMMENTAIRES

Question 1

Les transaminases sont-elles fréquemment augmentées dans l'obésité ? L'obésité est-elle l'une des causes fréquentes d'augmentation des transaminases ?

La surcharge pondérale correspond à un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 29,9 kg/m², et l'obésité à un IMC supérieur à 30 kg/m². Une stéatose hépatique est décelée à l'échographie dans 80 % des cas d'obésité. En France, 8 à 10 % des adultes sont obèses. Or la stéatose entraîne habituellement une augmentation modérée des transaminases, comme de la gamma GT. C'est dire que l'obésité est une cause fréquente d'augmentation des transaminases.

Question 2

Quels sont les mécanismes de l'augmentation des transaminases au cours de l'obésité ? Quelles sont les complications hépatiques de l'obésité ?

Les transaminases sont augmentées dans l'obésité par le biais de la stéatose. La stéatose résulte d'un déséquilibre entre la synthèse hépatocytaire des triglycérides à partir des acides gras et leur sécrétion hors de l'hépatocyte sous forme de lipoprotéines. Elle correspond donc à une accumulation de triglycérides. La constitution d'une stéatose résulte d'un ou de plusieurs des mécanismes suivants :

- augmentation de la synthèse des triglycérides par : a) une mobilisation accrue vers le foie des acides gras à partir du tissu adipeux ou des apports alimentaires ; b) augmentation de la synthèse des acides gras à partir de l'acétyl-coenzyme A ; c) diminution de l'oxydation mitochondriale des acides gras.
- diminution de la sécrétion des triglycérides par : a) inhibition de la synthèse des apoprotéines nécessaires à la formation des lipoprotéines ; b) altération du transport des lipoprotéines du réticulum endoplasmique vers la membrane plasmique

La stéatose de l'obésité est due à une augmentation de la synthèse des acides gras, essentiellement des triglycérides à partir du glucose en excès.

La stéatose isolée complique l'obésité dans 80 % des cas.

Dans 20 % des cas existe une stéatohépatite considérée comme une forme grave puisqu'elle peut évoluer vers la cirrhose dans 15 à 30 % des cas. La contribution de la stéatohépatite dans le développement des cirrhoses d'origine indéterminée a été récemment démontrée. L'obésité n'est pas la seule cause de stéatohépatite puisque cette hépatopathie a été constatée au cours du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle ou de l'hyperlipémie.

L'association de 2 ou plusieurs de ces facteurs aggrave la sévérité de l'atteinte hépatique. Il apparaît que l'insulinorésistance serait le facteur métabolique le plus important dans la pathogénie de la stéatohépatite.

Question 3

L'hypercholestérolémie LDL (ou HDL) peut-elle induire par elle-même des complications hépatiques ?

L'accumulation de cholestérol peut entraîner une stéatose dans 3 maladies génétiques très rares : la maladie de Tangier, la maladie de Wolman et la maladie de Caroli-Schiff (encore appelée cholestérolose hépatique ou « cholesterol ester storage disease »)

Question 4

L'hypertriglycéridémie peut-elle induire par elle-même des complications hépatiques ?

Oui. La stéatose résulte d'un déséquilibre entre la synthèse hépatocytaire des triglycérides à partir des acides gras et leur sécrétion hors de l'hépatocyte sous forme de lipoprotéines. Elle correspond donc à une accumulation de triglycérides. La constitution d'une stéatose résulte donc d'un ou de plusieurs des mécanismes suivants :

- augmentation de la synthèse des triglycérides par : a) une mobilisation accrue vers le foie des acides gras à partir du tissu adipeux ou des apports alimentaires ; b) augmentation de la synthèse des acides gras à partir de l'acétyl-coenzyme A ; c) diminution de l'oxydation mitochondriale des acides gras.
- diminution de la sécrétion des triglycérides par : a) inhibition de la synthèse des apoprotéines nécessaires à la formation des lipoprotéines ; b) altération du transport des lipoprotéines du réticulum endoplasmique vers la membrane plasmique.

Question 5

Le diabète peut-il induire des lésions hépatiques ?

Dans le diabète de type 1 (insulino-dépendant), la présence d'une stéatose est liée à la qualité du contrôle métabolique : moins de 20 % des malades dont le diabète est équilibré ont une stéatose, contre 50 % de ceux en acidocétose sévère.

Dans le diabète de type 2 (diabète gras non insulodépendant), la stéatose est observée dans plus de 50 % des cas, et son importance dépend de l'obésité associée, de la triglycéridémie, mais aussi du contrôle glucidique, même

chez l'obèse. Ce diabète est un facteur d'apparition de la stéatohépatite dont les lésions de fibrose peuvent évoluer vers la cirrhose dans 15 à 30 % des cas.

Question 6

La cure amaigrissante d'une obésité peut-elle s'accompagner d'une augmentation des transaminases, voire se compliquer de stéatose ? Par quel mécanisme ?

La stéatose est une complication classique de la malnutrition protéique, qu'elle soit carencielle (Kwashiorkor, anorexie mentale) ou digestive (maladie cœliaque, maladie de Crohn, gastrectomie ancienne). Un régime amaigrissant brutal, mal équilibré, comportant un déficit protéique peut parfaitement aggraver la stéatose d'un obèse et par là, augmenter le taux des transaminases.

Le mécanisme de cette lésion fait intervenir la diminution de synthèse des apoprotéines, ce qui limiterait la sécrétion des triglycérides sous forme de lipoprotéines avec pour conséquence, une accumulation des triglycérides dans les hépatocytes.

POINTS FORTS

- Une stéatose hépatique est observée à l'échographie chez 80 % des obèses.
- La stéatose entraîne habituellement une augmentation modérée des transaminases et de la gamma GT.
- La stéatose au cours de l'obésité est secondaire à une accumulation des triglycérides à partir du glucose en excès.
- La stéatose de l'obésité se complique dans 20 % des cas d'une hépatite qui peut évoluer vers la cirrhose dans 15 à 30 % des cas.
- Une stéatohépatite peut s'observer aussi chez les diabétique de type 2, en cas d'HTA ou d'hyperlipémie, tous contextes favorisant l'insulinorésistance.
- Une cure amaigrissante brutale de l'obésité peut aggraver transitoirement une stéatose préexistante (et augmenter les transaminases).