Transaminases: quand les doser – comment les interpréter?

Kathrin Overbeck-Rezaeian[a], Beat Helbling[b]
[a] Gastroenterologie & Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich
[b] Gastroenterlogie Bethanien, Gemeinschaftspraxis, Privatklinik Bethanien, Zürich

Quintessence

- Les hépatopathies sont la plupart du temps asymptomatiques.
- Des taux élevés de transaminases doivent toujours être explicités.
- Le dosage des transaminases est généralement efficace dans les hépatopathies. Chez les patients à risque, il faut cependant toujours rechercher une hépatite virale ou une NAFLD/NASH (hépatite stéatosique non alcoolique), même si leurs transaminases sont normales.
- L'anamnèse est utile pour dépister les hépatopathies médicamenteuses et alcooliques, mais ne peut ni les confirmer ni les exclure.
- Le dosage des sérologies virales, de la ferritine/saturation de la transferrine, de même que l'échographie abdominale font toujours partie des investigations de base.
- Pour le point de la situation, la confirmation du diagnostic, la détermination du traitement et du pronostic, d'autres examens de laboratoire, FibroScan et/ou biopsie de foie, sont des méthodes très utiles.

Des transaminases élevées peuvent refléter une atteinte hépatocellulaire ou une perturbation de l'écoulement de la bile. Les tests hépatiques augmentés soit sont diagnostiqués chez des patients dont l'anamnèse et les symptômes suggèrent déjà une pathologie du système hépatobiliaire, soit ils sont une découverte fortuite, souvent isolée, chez des patients chez lesquels les examens de laboratoire ont été effectués pour préciser des troubles aspécifiques, ou dans le cadre d'un check-up. Cette dernière situation est fréquente en pratique clinique. Elle met le médecin en face du devoir d'organiser les autres investigations adéquates chez un patient par ailleurs en bonne santé apparente – tout en évitant les examens aussi onéreux qu'inutiles d'une part, et de l'autre sans passer à côté d'hépatopathies potentiellement curables. Ce qui a une importance toute particulière, vu que de nombreuses hépatopathies chroniques restent très longtemps asymptomatiques et, en l'absence de traitement, peuvent être à l'origine d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire. Cet aperçu systématique a été rédigé dans le but d'aider le clinicien dans l'interprétation des tests hépatiques augmentés et la sélection des étapes diagnostiques suivantes adéquates.

Kathrin Overbeck-Rezaeian

Beat Helbling

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt financier ni personnel en relation avec leur article.

Fixation des normes

De manière à pouvoir correctement interpréter des résultats de laboratoire anormaux, il est important de bien comprendre comment sont fixées leurs normes. Ces normes (normal range) sont habituellement définies comme moyenne (mean) ±2 déviations standards d'une population de référence «normale», correspondant à une courbe de Gauss. Ce qui fait que 2,5% de la population «normale» ont des tests hépatiques «anormaux», et ceci sans pathologie aucune. Il faut cependant bien savoir que les normes des transaminases ont été fixées il y a env. 30–40 ans. A l'époque, il n'y avait notamment pas de dépistage des hépatites virales chez les donneurs de sang, et les hépatites stéatosiques non alcooliques étaient pratiquement inconnues (NAFLD = stéatose hépatique non alcoolique, NASH = stéatohépatite non alcoolique). Nous pouvons donc partir du principe que dans la population de référence supposée saine, de nombreuses personnes ayant des hépatopathies ont été prises, et que les normes supérieures des transaminases sont plutôt trop hautes.

Aperçu des tests hépatiques

En guise d'introduction, une brève récapitulation des caractéristiques des enzymes hépatiques les plus importants et des paramètres de synthèse hépatique.

Aminotransférases ALT et AST (GPT et GOT)

Une atteinte aiguë ou chronique des hépatocytes va de pair avec une ascension des aminotransférases. Ces enzymes catalysent le transfert de groupes aminés (alanine et aspartate) et ont donc une grande importance dans le cycle du citrate. L'alanine-aminotransférase (ALT = GPT) se trouve essentiellement dans les hépatocytes, elle est donc un marqueur très spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Sa demi-vie est de 47 heures. L'aspartate-aminotransférase (AST = GOT) se trouve non seulement dans le foie, mais dans de très nombreux autres organes tels que myocarde, musculature squelettique, reins, cerveau, pancréas, poumons, de même que dans les leuco- et érythrocytes. Sa demi-vie, de 16 heures, est donc nettement plus brève que celle de l'ALT.

Phosphatase alcaline (PA)

La phosphatase alcaline (PA) est un enzyme transportant des métabolites à travers les membranes cellulaires. Elle se trouve principalement dans le foie (à la surface de l'épithélium des voies biliaires) et l'os, mais aussi

dans le placenta, l'intestin et les leucocytes. La PA est physiologiquement élevée pendant la croissance et la grossesse. Pour faire la distinction entre ascension cholestatique ou osseuse, il faut doser la GGT – si cette dernière est normale, la genèse osseuse est fort probable.

Gamma-glutamyltransférase (GGT)
La gamma-glutamyltransférase (GGT) est un enzyme microsomal qui se trouve dans les hépatocytes et cellules épithéliales biliaires, mais aussi dans les cellules des tubes rénaux et le pancréas. La GGT est inductible par des médicaments (entre autres antiépileptiques, contraceptifs) et l'alcool. Une augmentation de la GGT n'est cependant pas spécifique, et sa valeur isolée dans le diagnostic d'abus d'alcool n'est que restreinte. Une augmentation isolée de la GGT ne mérite pas nécessairement d'examens complémentaires en l'absence de facteurs de risque d'hépatopathie.

Bilirubine
La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans le système réticulo-endothélial. La bilirubine non conjuguée, hydrosoluble, est transportée dans le foie, où elle est conjuguée par l'UDP-glucuronyltransférase avant d'être éliminée dans la bile. Il y a une hyperbilirubinémie non conjuguée soit en cas d'hyperproduction de bilirubine (hémolyse, érythropoïèse inefficace), soit de baisse de la captation de bilirubine ou de la conjugaison (mal. de Gilbert, syndrome de Crigler-Najjar, médicamenteuse). Une hyperbilirubinémie conjuguée est la plupart du temps le reflet d'une insuffisance hépatique (ascension de la bilirubine dès que le foie a perdu plus de 50% de sa capacité excrétrice) ou d'une obstruction biliaire. Une augmentation isolée de la bilirubine conjuguée peut se voir dans les syndromes de Dubin-Johnson ou de Rotor, deux rares pathologies congénitales sans grande valeur de maladie.

Mesure de l'INR/Quick
Les facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K sont produits dans le foie, et leur demi-vie est d'env. 2 jours. L'INR est ainsi une mesure de la fonction de synthèse du foie des jours précédents, pour autant que la résorption de la vitamine K n'ait pas été perturbée. Dans les pathologies cholestatiques, l'INR ne peut donc être utilisé comme paramètre fonctionnel du foie fiable qu'après injection intraveineuse de vitamine K.

Albumine
L'albumine, également produite par le foie, est une protéine d'une durée de vie d'env. 3 semaines, qui reflète ainsi la fonction hépatique au cours des semaines ayant précédé son dosage.

Quand doser quel test hépatique?

Symptômes généraux
Les symptômes généraux tels qu'apathie, fatigue et baisse de forme peuvent être des indices d'une hépatite aiguë, ou alors d'une hépatopathie chronique ou d'une cirrhose. Il est ici recommandé de doser d'abord les transaminases (ALT et PA) et un paramètre de synthèse hépatique (INR).

Douleurs abdominales et/ou ictère
En présence de douleurs abdominales et/ou d'ictère, il s'agit probablement d'un problème des voies biliaires tel que cholécystite, cholangite, cholédocholithiase, ou d'une tumeur. En plus des transaminases, il faut doser les paramètres cholestatiques et inflammatoires, et effectuer une échographie abdominale. Si les voies biliaires sont dilatées, et avec un diagnostic de forte suspicion, une ERCP sera prévue pour extraire la lithiase, ou une imagerie plus détaillée (scanner, MRCP si question de strictures des voies biliaires ou tumeur).

Patients asymptomatiques
Chez les personnes asymptomatiques, il n'y a pas de recommandation générale sur le dosage de routine des tests hépatiques à titre de dépistage. Chez les patients ayant un profil de risque d'hépatite B ou C (tab. 1), des facteurs prédisposants à une stéatose hépatique alcoolique ou non alcoolique (obésité, syndrome métabolique), ou une anamnèse familiale positive (hépatite B, hémochromatose, maladies auto-immunes), les transaminases doivent être dosées même en l'absence de tout symptôme. Il est cependant important de savoir qu'env. 20% des patients ayant une NAFLD/NASH (stéatose hépatique) et jusqu'à 40% de ceux ayant une hépatite C ou B chronique ont des transaminases dans leurs normes malgré une fibrose hépatique significative. En cas de suspicion étayée, il faut donc effectuer en plus une échographie, avec évt une biopsie hépatique (question de stéatose, NAFLD/NASH), ou doser les sérologies adéquates (anti-HCV, antigène Hbs/IgG anti-Hbc).
Aux Etats-Unis, un dépistage dit VHC est effectué depuis 2012 chez toutes les personnes nées entre 1945 et 1965, vu qu'elles ont le pourcentage le plus élevé d'infections à VHC chroniques non décelées (à cause des injections intraveineuses de drogues dans les années 1960 et 1970). Le lancement d'un tel dépistage en Suisse pour les personnes nées entre 1955 et 1975 (à cause de la vague d'infections quelque peu plus tardive) est actuellement discuté.

Interprétation des tests hépatiques augmentés

Les enzymes, le niveau d'ascension et le contexte clinique donnent de précieuses indications pour l'interprétation et la suite des investigations.

Tableau 1
Facteurs de risque d'hépatite C, B, D chronique.

Injections de drogues intraveineuses actuelles ou anciennes
Transfusions sanguines avant 1992
Tatouages, piercings dans des conditions non stériles
Provenance de ou voyages dans des régions endémiques (Europe de l'Est, Asie, Afrique)
Anamnèse familiale
Né entre 1955 et 1975

Enzymes

Hépatiques: dans une atteinte hépatocellulaire, ce sont d'abord l'ALT et l'AST qui sont élevées, les paramètres de cholestase peuvent être normaux, légèrement ou modérément augmentés. Un quotient AST/ALT >2 témoigne d'une atteinte éthylotoxique (De Ritis), et ALT > AST parle pour une NAFLD/NASH ou une hépatite virale.

Cholestatique: dans les hépatopathies cholestatiques, les paramètres PA, GGT et bilirubine sont plus élevés que l'ALT et l'AST. En cas d'obstruction aiguë des voies biliaires, ce sont les transaminases et la bilirubine qui réagissent en premier lieu, vu leur cinétique plus rapide, les autres paramètres cholestatiques (PA, GGT) n'augmentant que plus tardivement.

Niveau d'ascension enzymatique

Discret/modéré (>2 à maximum 10 fois les normes): les enzymes sont augmentés à ce niveau dans la plupart des hépatopathies chroniques (hépatite B ou C chronique, NASH/NAFLD, hépatopathies héréditaires). L'hépatite éthylotoxique elle aussi ne produit classiquement pas des ascensions plus marquées des tests hépatiques. La plupart des ascensions médicamenteuses des transaminases ou paramètres cholestatiques se situe également dans ce domaine. Dans la cirrhose, les enzymes hépatiques sont même dans leurs normes ou très légèrement augmentés seulement, du fait que de très nombreux hépatocytes ont déjà été détruits.

Elevé (>10 à 20 fois les normes): il s'agit alors d'une nécrose hépatique aiguë. Les étiologies les plus fréquentes sont ischémie (état de choc, cardiogène), hépatite virale aiguë ou obstruction biliaire aiguë. Les graves intoxications (par ex. champignons) ou une hépatite auto-immune aiguë sont plus rares.

Anamnèse et contexte clinique

Une anamnèse approfondie est souvent la clé du diagnostic et permet d'éviter les examens inutiles. Elle doit porter sur les points figurant au tableau 2. A titre d'aide d'orientation pour une ascension discrète à modérée des tests hépatiques, les 3 étapes suivantes sont recommandées:

1. Répéter les tests 4 semaines plus tard: l'ascension des transaminases n'a-t-elle été que passagère (par ex. médicamenteuse, alcool, réaction secondaire d'une infection virale banale)?
2. Rechercher les hépatopathies fréquentes par examens de laboratoire et échographie:
   – Hépatite virale: ag Hbs, IgM/IgG anti-HBc et anti-VHC; si ag Hbs, toujours rechercher les anticorps anti-hépatite D; chez les patients immunosupprimés aussi la sérologie de l'hépatite E.
   – NAFLD/NASH: intolérance au glucose, dyslipidémies, signes échographiques de stéatose hépatique?
   – Hémochromatose: ferritine, saturation de la transferrine.
   – Echographie: signes de cirrhose, volume de la rate comme témoin d'une hypertension portale, dilatation des voies biliaires, néoplasie?
3. Rechercher les rares étiologies en suivant le contexte clinique:
   – Hépatite auto-immune: doser d'abord les IgG, et si elles sont augmentées: ANA, anti-musculature lisse, anti-LKM-1.
   – PBC (si augmentation des enzymes cholestatiques): AMA, anti-M2, évt biopsie hépatique.
   – PSC (si augmentation des enzymes cholestatiques, pathologies intestinales inflammatoires chroniques): p-ANCA, évt MRCP/ERCP.
   – Mal. de Wilson (chez patients <40 ans, symptômes neurologiques): céruloplasmine.
   – Manque d'alpha-1-antitrypsine (emphysème early-onset): alpha-1-antitrypsine.
   – Cœliaquie (troubles digestifs): IgA, anti-transglutaminase, anti-endomysium, évt œsophagogastroduodénoscopie avec biopsies duodénales.
   – Anomalie de la fonction thyroïdienne: TSH, T3, T4.
   – Hépatite A toujours, E pratiquement qu'en cas d'hépatite aiguë.

Après ces 3 étapes successives restent 3 diagnostics par exclusion fréquents: ascensions médicamenteuses des tests hépatiques, hépatopathies alcooliques et stéatoses hépatiques. Les médicamenteuses (drug-induced liver injury, DILI) montrent des augmentations non spécifiques. Plus de 1000 médicaments ou toxines peuvent les provoquer. Les médicaments typiques de la pratique courante en médecine de famille sont par ex. AINS, Marcoumar, INH, amoxicilline-acide clavulanique et amiodarone. En règle générale, il faut changer de classe de substances pour les traitements chroniques. Pour les traitements de plus brève durée, ce sont l'indication du traitement médicamenteux, l'évolution de l'effet indésirable dans le temps et l'importance de l'atteinte hépatique qui en déterminent la poursuite. La règle est qu'en cas de grave effet indésirable aigu (ALT >5 fois, PA >2 fois, bilirubine >2 fois les normes, augmentation de l'INR), les médicaments doivent être arrêtés.

Les hépatopathies alcooliques peuvent être suspectées par l'anamnèse et les enzymes (par ex. AST > ALT), mais ne doivent jamais être diagnostiquées avant d'avoir exclu d'autres étiologies. L'hépatopathie alcoo-

Tableau 2
Anamnèse en cas de tests hépatiques augmentés.

Médicaments, phytothérapie, médecine traditionnelle chinoise	
Compléments alimentaires, anabolisants	
Alcool	Questionnaire CAGE
Facteurs de risque d'hépatite virale chronique (tab. 1)	
Anamnèse familiale	Hémochromatose ou mal. de Wilson dans la fratrie Hépatite B et/ou C chez la mère Carcinome hépatocellulaire dans la parenté (surtout sur hépatite B)
Maladies associées à des augmentations des tests hépatiques	Syndrome métabolique: NAFLD, NASH Cœliaquie Troubles de la fonction thyroïdienne Cardiaques: foie de stase, infarctus du myocarde Maladies intestinales inflammatoires chroniques: PSC Emphysème (étiologie non précisée, early onset): manque d'alpha-1-antitrypsine

lique accompagne souvent d'autres hépatopathies, surtout virales.
La stéatose hépatique est elle aussi un diagnostic par exclusion fréquent, qui ne se distingue de l'hépatopathie alcoolique que par l'anamnèse et les facteurs de risque. Le résultat de l'échographie de la stéatose hépatique n'est pas spécifique de l'étiologie de la graisse dans le foie. La biopsie hépatique ne permet certes pas de faire la distinction entre stéatose alcoolique ou métabolique, mais bien de donner le pronostic. La stéatose hépatique sans inflammation a un bon pronostic, alors que la stéatohépatite (alcoolique [ASH] ou non alcoolique [NASH]) peut évoluer vers une cirrhose.

Quand adresser le patient au spécialiste?

Le patient doit être adressé au spécialiste pour évaluation dans les situations suivantes:
- En cas de diagnostic incertain pour d'autres examens, y c. biopsie hépatique.
- Pour estimer le stade de l'hépatopathie (degré de fibrose, activité inflammatoire) et du même fait le pronostic par FibroScan (méthode échographique non invasive de mesure du degré de fibrose) ou biopsie.
- En cas de prévision de traitement compliqué (par ex. hépatites C ou B chronique, hépatite auto-immune).
- En cas d'hépatopathies génétiquement transmises, hémochromatose, mal. de Wilson, manque d'alpha-1-antitrypsine), pour traitement et conseil génétique.
- En cas d'augmentation marquée (>10–20 fois leurs normes) et rapide des tests hépatiques et de suspicion d'insuffisance hépatique aiguë (INR augmentant rapidement en quelques heures/jours): hospitalisation.

Remerciement
Le Dr Stefan Zinnenlauf, spécialiste en Médecine interne générale, Zurich, a lu le manuscrit et l'a annoté de précieuses remarques sur l'importance pratique. Qu'il en soit ici cordialement remercié!

Correspondance:
Dr Beat Helbling
Gastroenterologie Bethanien
Gemeinschaftspraxis Magen, Darm, Leber, Galle
Privatklinik Bethanien
Toblerstrasse 51
CH-8044 Zürich
beat.helbling[at]hin.ch
www.gastrobethanien.ch