Les maladies hépatiques :

ne sautez pas trop vite aux conclusions

Gilles Pomier-Layrargues, MD

Présenté à la conférence intitulée *Mise à jour en gastro-entérologie* de l'Université de Montréal, le 10 octobre 2003

Le cas d'Éric

Éric, un étudiant âgé de 17 ans, vous consulte pour fatigue et l'apparition d'un ictère conjonctival qu'il a constaté récemment. À l'interrogatoire, on ne retrouve pas de facteur de risque pour une hépatite virale. Il ne fume pas, boit de façon occasionnelle et ne prend aucun médicament. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de maladie hépatique.

L'examen clinique est sans particularités, à l'exception d'un ictère conjonctival léger.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- Bilirubine totale 62 µmol/L
- Aspartate aminotransférase (AST) 28 unités internationales (UI)/L
- Alanine-aminotransférase (ALT) 31 UI/L
- Phosphatases alcalines 185 UI/L
- Antigène de surface (HBsAg) et anti-HBs négatifs
- Anticorps contre l'antivirus de l'hépatite C (HCV) négatif
- Anticorps contre l'antivirus de l'hépatite A (HAV) positif

Vous ne devez pas conclure qu'il s'agit d'une hépatite A cholestatique. En effet, des tests supplémentaires vous permettront de conclure que ce patient n'a pas de maladie du foie. En fait, la bilirubine indirecte est élevée de façon préférentielle (55 µmoles/L), les gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) sont normales (25 UI/L) et les immunoglobulines M (IgM) anti-HAV sont négatives. Il s'agit donc de la maladie de Gilbert chez un adolescent encore en phase de croissance osseuse qui a été autrefois en contact avec le virus de l'hépatite A.

Ce cas illustre donc que l'interprétation de tests biologiques doit être faite en tenant compte du contexte clinique et qu'il ne faut pas sauter trop vite aux conclusions.

Depuis l'introduction des tests hépatiques dans le bilan biochimique de routine, il est fréquent de dépister des anomalies du bilan hépatique parfois isolées, parfois accompagnées de symptômes suggestifs d'une maladie hépatique précise.

Il faut toujours se rappeler qu'un test biologique étiqueté comme anormal peut être observé chez 5 % des personnes normales. Devant toute anomalie biochimique isolée, il convient donc de répéter le test.

Si l'anomalie est confirmée, l'interrogatoire, l'examen clinique et un ensemble de tests biochimiques permettront le plus souvent d'obtenir un diagnostic précis. Dans certains cas cependant, aucune explication ne peut être trouvée et il faudra discuter de l'indication d'une biopsie hépatique.

Comment procéder à l'évaluation initiale?

L'anamnèse

Il faudra particulièrement rechercher les éléments suivants : l'âge, le métier, la consommation d'alcool, de médicaments ou de produits naturels, les habitudes sexuelles, des transfusions antérieures, des voyages, la présence de tatouages et des antécédents familiaux de maladie hépatique.

L'examen physique

On recherchera la présence d'ictère, de stigmates d'hépatopathie chronique (angiomes stellaires, érythème

Tableau 1
L'élévation modérée des transaminases

Causes fréquentes
- Stéatose ou stéatose hépatite non alcoolique
- Abus d'alcool
- Toxicité médicamenteuse ou aux produits naturels
- Hépatite chronique B
- Hépatite chronique C
- Hémochromatose

Causes rares
- Hépatite auto-immune
- Maladie de Wilson
- Déficit en alpha1-antitrypsine

Causes non hépatiques
- Maladies musculaires
- Maladies thyroïdiennes
- Maladie cœliaque
- Insuffisance surrénalienne

palmaire), une hépatomégalie ou une splénomégalie ainsi que des signes d'hypertension portale ou de rétention hydrosodée (ascite, œdèmes des membres inférieurs).

Le bilan biologique

Le bilan biochimique devrait inclure les analyses suivantes : glycémie à jeun, azote uréique du sang, créatinine, électrolytes, cholestérol, triglycérides, albumine, bilirubine totale et directe, aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), phosphatases alcalines, formule sanguine complète, rapport normalisé international (RIN) et électrophorèse des protéines.

Selon le contexte, on recherchera les marqueurs sérologiques de maladie hépatique : anticorps antimitochondries (AMA), anticorps antinucléaires (ANA), anticorps anti-muscles lisses (SMA), anticorps antimicrosomiaux (LKM), fer, saturation de la transferrine, ferritine, alpha-antitrypsine et céruloplasmine. On devrait également rechercher, si nécessaire, des anomalies biochimiques en faveur d'une cause non hépatique d'élévation des transaminases : dosage de l'hormone thyréotrope (TSH) pour les maladies thyroïdiennes, des anticorps antigliadine ou des anti-transglutaminases pour la maladie cœliaque, mesure des créatine-kinases pour les maladies musculaires.

Au terme de ce bilan, dans la majorité des cas, un diagnostic peut être posé, éventuellement confirmé par une biopsie du foie.

Le **Dr Pomier-Layrargues** est professeur titulaire et directeur du programme de gastro-entérologie, et hépatologue, CHUM, Hôpital Saint-Luc. Il s'intéresse particulièrement aux complications de la cirrhose.

Quelles sont les causes d'une élévation des transaminases?

Les causes principales sont énumérées au tableau 1.

1. Stéatose ou stéatose hépatite non alcoolique

Il s'agit d'une maladie fréquente, probablement sous-estimée, associée à l'obésité, à

Questions et réponses

1. **L'emploi des statines est-il contre-indiqué chez les patients avec stéatose hépatique?**

   Non

2. **Doit-ont traiter les hépatites C avec un bilan hépatique normal?**

   Non

3. **L'augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases est-elle spécifique aux maladies hépatiques?**

   Non

4. **Quel est le meilleur test diagnostique de l'hémochromatose?**

   Le génotype HFE

5. **La stéatose hépatique non alcoolique peut-elle mener à une cirrhose?**

   Oui

l'hyperlipémie et au diabète. Le diagnostic est habituellement évoqué sur les facteurs de risque, une élévation modérée des transaminases et de la phosphatase alcaline, un aspect hyperéchogène du foie à l'échographie et l'absence de marqueurs sérologiques de maladie hépatique. La perte de poids permet le plus souvent de normaliser le bilan hépatique.

Tableau 2
Les causes de l'élévation isolée ou prédominante de la phosphatase alcaline

Cholestase extra-hépatique
- Cholélithiase
- Néoplasie
- Pancréatite chronique
- Cholangite sclérosante
- Cholangiopathie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Cholestase intra-hépatique
- Médicaments
- Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante
- Ductopénie
- Nutrition parentérale
- Sarcoïdose
- Néoplasie

Tableau 3
Les causes de l'augmentation des GGT

- Maladies hépatobiliaires
- Maladies pancréatiques
- Alcool
- Médicaments
- Dystrophie musculaire
- Hyperthyroïdie
- Obésité
- Hyperlipidémie
- Diabète
- Prophyrie cutanée tardive
- Infarctus du myocarde
- Maladies neurologiques
- Cancer
- Post-radiothérapie

2. Alcoolisme

Le diagnostic est soupçonné d'après l'interrogatoire. Sur le plan biochimique, l'élévation des transaminases est le plus souvent modérée et il y a une forte élévation de la gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT). Le rapport AST/ALT est habituellement supérieur à 2.

3. Toxicité médicamenteuse

De très nombreux médicaments sont potentiellement hépatotoxiques ainsi qu'un nombre croissant de « produits naturels ». Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont les antibiotiques, les anticonvulsivants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les dérivés des statines, les antituberculeux et le méthotrexate. Il est aussi possible d'obtenir la liste des produits naturels avec une hépatotoxicité reconnue.[1] Pour incriminer un médicament, il faut que les anomalies biochimiques apparaissent après l'introduction du médicament et qu'elles disparaissent après l'arrêt de celui-ci. Une biopsie hépatique peut être requise si la poursuite du médicament soupçonné est cruciale pour le patient. En raison des risques, la réintroduction du médicament n'est que très rarement indiquée.

4. L'hépatite chronique B

Elle se caractérise par un contexte épidémiologique de transmission. Par définition, la présence d'une cytolyse indique que le virus est en réplication

active. Ceci est démontré par la présence de l'antigène E et de l'ADN du virus de l'hépatite B (HBV). Dans certains cas, la multiplication d'un virus « *mutant pre-core* » est soupçonnée si l'antigène E est négatif, mais l'ADN de l'HBV positif. En effet, ce virus mutant ne peut exprimer l'antigène E.

5. L'hépatite chronique C

Il existe, dans ce cas aussi, un contexte évocateur. L'infection active par le virus de l'hépatite C se caractérise par une cytolyse, la présence d'anticorps antivirus de l'hépatite C et la positivité de l'acide ribonucléique (ARN) viral dans le sang.

6. L'hémochromatose génétique

Il s'agit d'une maladie dont la prévalence est probablement sous-estimée, car la fréquence estimée de l'homozygotisme de la mutation associée à l'hémochromatose est de l'ordre de 2 à 5 sur 1 000.

Le diagnostic d'hémochromatose est évoqué par une augmentation de la saturation de la transferrine et de la ferritine associées à la présence de la mutation C282Y homozygote. La biopsie hépatique n'est utile que pour rechercher la présence d'une cirrhose. Elle n'est pas indiquée s'il n'y a pas d'hépatomégalie, les AST sont normales et la ferritine inférieure à 1 000 µg/L car, dans ce cas, il n'y a jamais de cirrhose.

7. L'hépatite auto-immune

Le contexte clinique est souvent évocateur (jeune femme ou d'âge moyen, manifestations autoimmunes associées). La présentation peut être celle d'une cytolyse modérée chronique; parfois, elle

À retenir...

- Les examens hépatiques et radiologiques seront demandés en fonction du contexte clinique, le plus souvent évocateur à la suite de l'interrogatoire et de l'examen physique.
- Lorsque le diagnostic n'est pas évident, il faut évaluer la possibilité de contrôler les tests quelques mois plus tard.
- L'indication d'une biopsie hépatique doit être soigneusement pesée en raison des risques associés à cette technique.
- Il faut s'assurer que l'examen histologique du foie se traduira par un suivi médical particulier (dépistage de l'hépatome en cas de cirrhose, par exemple) ou permettra un traitement dont l'efficacité est reconnue.

peut être découverte lors d'un épisode aigu avec insuffisance hépatique. La présence d'autoanticorps (ANA, SMA, LKM), d'une hypergammaglobulinémie et d'une biopsie compatible confirment le diagnostic.

8. La maladie de Wilson

Il s'agit d'une maladie très rare, mais il est important de l'identifier, car elle se traite efficacement et il faut effectuer un dépistage familial. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'une cytolyse chronique, sans cause évidente, chez un jeune patient. Il est confirmé par une diminution de la céruloplasmine sérique, par la présence d'anneau de Kayser- Fleisher à l'examen ophtalmologique, par une excrétion urinaire de cuivre augmentée et par une biopsie compatible avec une concentration élevée du cuivre dans le foie.

9. Le déficit en alpha1-antitrypsine

Cette maladie peut être responsable d'une cytolyse chronique pouvant évoluer vers la cirrhose. Le dosage d'alpha1-antitrypsine est effondré et la biopsie hépatique est caractéristique. L'analyse génétique confirme le diagnostic.

L'hyperbilirubinémie isolée

On doit tout d'abord demander la mesure de la bilirubine conjuguée et non conjuguée.

1. L'hyperbilirubinémie non conjuguée

Il peut s'agir d'une hémolyse dont le diagnostic repose sur un bilan hématologique approprié.

La maladie de Gilbert est fréquente (2 à 3 % de la population). Elle se caractérise par une hyperbilirubinémie isolée secondaire à un déficit en glycuronyl transférase qui permet la conjugaison de la bilirubine. L'ictère est souvent accentué en cas de maladie intercurrente ou de période de jeûne.

La maladie de Crigler Najjar est très rare. Il s'agit d'une maladie néonatale (type 1) ou de l'adulte (type 2) secondaire à un déficit grave en glycuronyl transférase.

2. Hyperbilirubinémie conjuguée

Elle est observée dans deux maladies héréditaires très rares : la maladie de Dubin Johnson où il y a un déficit d'excrétion de la bilirubine conjuguée et la maladie de Rotor où il y a un déficit de captation de la bilirubine conjuguée par l'hépatocyte. Dans les deux cas, la phosphatase alcaline est normale.

Et l'élévation isolée ou prédominante de la phosphatase alcaline?

La première étape est de confirmer que la phosphatase alcaline est d'origine hépatique en mesurant le taux de GGT ou en réalisant une électrophorèse des isoenzymes de la phosphatase alcaline.

Les causes d'élévation prédominante de la phosphatase alcaline sont énumérées au tableau 2. Il peut s'agir d'une cholestase extrahépatique avec obstacle localisé ou multiple sur les voies biliaires extra-hépatique et/ou intrahépatiques. Le diagnostic s'appuie sur le contexte clinique, l'échographie abdominale et, le plus souvent, sur l'opacification des voies biliaires par voie rétrograde ou transhépatique. La lithiase biliaire et les néoplasies constituent les causes les plus fréquentes.

La cholestase intrahépatique peut être reliée à des médicaments, à la cirrhose biliaire primitive ou à une infiltration néoplasique. Les autres causes sont plus rares. La cirrhose biliaire primitive est évoquée par l'association d'une cholestase chez une femme d'âge moyen, d'augmentation des immunoglobulines M (IgM), des AMA positifs et d'une biopsie hépatique caractéristique.

La présence d'une cholestase dans le cadre d'une maladie inflammatoire du tube digestif doit faire évoquer le diagnostic de cholangite sclérosante qui sera confirmée par l'opacification des voies biliaires.

L'augmentation isolée des GGT

Il est de plus en plus fréquent de devoir évaluer un patient en excellent état chez qui un bilan de santé a mis en évidence une augmentation des GGT.

Celle-ci n'a que peu de signification lorsqu'elle est isolée. Elle est non spécifique, comme le démontre le tableau 3 énumérant les causes possibles de cette anomalie.

S'il n'y a aucune preuve de maladie hépatique et que l'élévation est isolée, il convient d'ignorer ce test et, surtout, de ne pas le répéter. *Clin*

Référence

1. Pittler, NH, Ernst, E : Systematic review: Hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther 18(5):451, 2003.

Lectures suggérées

1. Angulo, P : Non alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346(16):1221, 2002.
2. Daniel, S, Ben-Menachem, T, Vasudevan, G, et coll. : Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol 94(10):3010, 1999.
3. American Gastroenterological Association : American Gastroenterological Association medical statement – Evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 123(4):1364, 2002.

www.stacommunications.com

Cet article est disponible en ligne.
Visitez *Le Clinicien*.