

Anomalies biologiques hépatiques

Objectif 2e cycle module 11 N° 83. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique. Interpréter des anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

1. Utilisation pratique du bilan biologique sanguin hépatique

<u>Bilan sanguin hépatique de diagnostic positif (hépatite aiguë ou chronique)</u>	
ALAT, ASAT	+++
Ph Alc	+
GGT	±
Bili	+
TP	++
Electrophorèse protides	+

Situations biologiques fréquentes :

GGT ↗

ALAT, ASAT ↗ : cytolysse → hépatite

Ph Alc ↗ préférentielle : cholestase (plus rare)

1er bilan hépatique de diagnostic étiologique d'hépatite aiguë

IgM anti HBc	++
Ag Hbs	+
IgM anti VHA	+++
Ac anti VHC	+

2e bilan hépatique de diagnostic étiologique d'hépatite aiguë

Ac anti VHC	+++
Ac anti VEB	++
Ac anti Herpes 1 et 2	+
Ac anti CMV	±

3e bilan hépatique de diagnostic étiologique hépatite aiguë (niveau approfondi)

Auto-Ac (liste ci-dessous)	+
Céruloplasmine (jeune < 35 ans)	++

1er bilan hépatique diagnostic étiologique d'"hépatite" chronique

Cholestérol, triglycérides, glycémie	+++
Ag Hbs	++
Ac anti VHC	++
Coefficient saturation transferrine	++
Ferritine	+

2e bilan hépatique diagnostic étiologique "hépatite" chronique (niveau approfondi)

Céruloplasmine, cuivre urinaire (jeune < 35 ans) ¹	+
Auto Ac (anti-noyaux, muscle lisse ² , mitochondrie ³)	+

¹ Maladie de Wilson

**Causes des perturbations chroniques des tests hépatiques,
en pratique : augmentation GGT 1 à 5 N, ALAT 1 à 5 N (++)**

Causes	GGT \uparrow	Transaminase(s) \uparrow	Difficulté Δ
Surpoids	souvent isolée	ALAT > ASAT	0
Alcoolisme	isolée ou non	ASAT 1,5 N > ALAT \perp	++
Cholestérol, triglycérides, glycémie \uparrow	souvent isolée	ALAT (<2N) > ASAT	+
Médicaments	souvent isolée	ALAT ou ASAT	+++
VHC, VHB	jamais isolée	ALAT > ASAT	0
Hémochromatose	jamais isolée	ALAT > ASAT	+
Ensuite : ...			voir spécialiste

Conduite à tenir devant une GGT \uparrow isolée (détaillée plus loin)

Clinique: alcoolisme, surpoids (BMI >25), foie ferme, médicaments

Biologie: cholestérol, triglycérides, glycémie, TSH ?

Echographie: si AEG ou signes abdominaux

Causes : très souvent des lésions hépatiques mineures (stéatose)

Conduite à tenir devant une cytolyse

Bilan : idem GGT (précédent)

+ Ag Hbs, Ac anti VHC, Coefficient saturation transferrine, Ferritine

En règle générale, toute transaminase anormale (> 1 N) justifie d'être expliquée (++)

Quand demander des transaminases ?

Fatigue persistante inexpliquée même apparemment psychique, alcoolisme, surpoids, foie ferme, médicaments ou toxiques au potentiel hépatotoxique notoire, cholestérol ou triglycérides ou glycémie anormaux, facteur de risque viral : transfusion, drogue IV (+ sérologies VHC ++, VHB,...)

Conduite à tenir devant une Ph Alc \uparrow

Si GGT \uparrow : cholestase

Si ALAT ou ASAT \uparrow : hépatopathie

Si isolée :

- 5' nucléotidase \uparrow : cholestase
- sinon origine osseuse probable en dehors de la grossesse

² Hépatite auto-immune

³ CBP : cirrhose biliaire primitive

Bilan hépatique diagnostique étiologique "hépatite" chronique avec cholestase

Echographie (infiltration : tumeur...)	++
Ac anti mitochondrie (CBP)	+

Conduite à tenir devant une hyperferritinémie (détaillée plus loin)

Bilan biologique sanguin :

- Martial : ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine (fer : inutile)
- Hépatopathie ? : ALAT, ASAT, GGT
- Inflammation ? : CRP
- Hyperhémolyse : réticulocytes, haptoglobine, bilirubine
- Marqueurs de fibrose : TP
- Hémochromatose génétique ? : mutation HFE : C282Y, H63D (onéreux, en 2^e ligne)

Diagnostic étiologique :

Causes	CST ⁴	Transaminases	Difficulté Δ
Inflammation	Normal ou \searrow	Souvent normales	0 ⁵
Alcoolisme	Normal ou \nearrow	Parfois \nearrow ASAT 1,5 N > ALAT \perp	++
Hyperhémolyse	Souvent \nearrow	Parfois \nearrow : ASAT 1,5 N > ALAT \perp	++
NASH ⁶	Normal	Parfois \nearrow	+
Hépatopathies ⁷	Souvent \nearrow	Toujours \nearrow	0
Hémochromatose	Souvent \nearrow	Parfois \nearrow ALAT > ASAT	+

Ensuite : ...

voir spécialiste

⁴ Coefficient de saturation de la transferrine

⁵ Sauf pour la cause : ++

⁶ Stéato-hépatite non alcoolique

⁷ En dehors de la NASH

2. Conduite à tenir devant une élévation isolée de la γ -GT

Introduction

La découverte d'une élévation isolée ou prédominante de l'activité sérique de la gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT) est une situation fréquemment rencontrée, entraînant trop souvent la réalisation d'investigations coûteuses et parfois invasives pour une rentabilité diagnostique faible. En pratique, la démarche diagnostique doit être rigoureuse. Il convient d'abord d'authentifier cette élévation de l'activité sérique de la γ -GT ainsi que son caractère isolé ou prédominant, d'en connaître les causes de variation physiologique avant d'engager, si nécessaire, le bilan étiologique.

Causes

De nombreuses conditions sont susceptibles d'entraîner des variations physiologiques de la valeur de la γ -GT (tableau 1). De plus, la courbe de distribution des valeurs de la γ -GT a un caractère nettement asymétrique aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Cependant, la mesure de l'activité sérique de la γ -GT est comprise entre 10 et 40 UI/L chez 95% des adultes normaux.

Lors de la découverte d'une augmentation de l'activité sérique de la γ -GT, il faut d'abord l'authentifier par 2 examens biochimiques réalisés à 2 à 3 mois d'intervalle ainsi qu'affirmer son caractère isolé ou prédominant avant d'envisager les hypothèses étiologiques (figure 1).

Parmi les principales causes d'augmentation de l'activité sérique de la γ -GT il faut évoquer l'intoxication chronique par l'alcool. Cependant, compte tenu du manque de spécificité de l'activité sérique de la γ -GT, ce diagnostic ne peut être affirmé à la faveur de cette seule anomalie et devra être étayé par l'interrogatoire, l'examen clinique et d'autres anomalies biologiques. En cas de doute diagnostique, un test de sevrage, s'il est positif, pourra conforter ce diagnostic. Une élévation de la γ -GT, lorsqu'elle est imputable à une intoxication chronique par l'alcool régresse d'environ 50% en 15 jours en cas de sevrage en alcool. Il faut préciser également que l'intoxication alcoolique aiguë n'augmente pas l'activité sérique de la γ -GT. Une élévation de l'activité sérique de la γ -GT liée à une consommation excessive en alcool doit faire envisager l'existence de lésions hépatiques dues à l'alcool et conduire éventuellement à la réalisation d'autres examens (taux de prothrombine, échographie hépatique, ponction biopsie hépatique...).

La constatation d'une augmentation isolée ou prédominante de l'activité sérique de la γ -GT doit systématiquement faire évoquer une prise d'un médicament inducteur enzymatique. Cette anomalie est en règle générale modérée (de 2 à 5 fois la limite supérieure de la normale), transitoire, réversible à l'arrêt du traitement. Elle n'expose pas à la survenue de lésions hépatiques et ne doit pas conduire à la prescription d'examens complémentaires dès lors qu'elle disparaît à l'arrêt du médicament en cause.

Une exposition chronique à certains toxiques peut également être responsable d'une élévation isolée de l'activité sérique de la γ -GT dans le cadre d'une induction enzymatique (dérivés des hydrocarbures, chlorure de vinyle, paraquat...). Il convient alors d'être prudent et de s'assurer de l'absence d'élévation associée des transaminases pouvant faire évoquer l'existence de lésions hépatiques.

Les autres causes d'élévation de l'activité sérique de la γ -GT les plus souvent rencontrées sont d'origine nutritionnelle comme l'obésité, l'hypertriglycéridémie, le diabète, la nutrition parentérale ou plus rarement la malnutrition. En cas d'obésité, il faut savoir qu'une perte pondérale de 10% du poids total suffit le plus souvent à normaliser l'activité sérique de la γ -GT. L'hyperthyroïdie est fréquemment associée à une élévation isolée de la

γ -GT. Compte tenu du caractère ubiquitaire de cette enzyme, de nombreuses autres pathologies extra-hépatiques sont susceptibles d'être associée à une élévation de son activité (pathologie pancréatique, cardiaque ischémique, neurologique, certaines parasitoses, nombreux cancers, polyarthrite rhumatoïde...). Enfin, il faut rappeler que dans les séries académiques, plus de 5% des élévations de la γ -GT restent inexplicables et que ce nombre est probablement sous estimé en pratique clinique compte tenu de l'absence d'exhaustivité du bilan étiologique généralement réalisé (tableau 2).

Conclusions

La spécificité de l'augmentation isolée de la γ -GT est faible. C'est un motif fréquent d'alerte, source de nombreuses consultations spécialisées voire de prescriptions d'examens coûteux et vulnérants parfois inutiles. Le principal point devant une élévation de la γ -GT est d'affirmer son caractère isolé ou prédominant sur au moins 2 dosages, et notamment d'affirmer l'absence d'anomalie des transaminases ou du taux de prothrombine. La démarche diagnostique doit donc se faire par étape compte tenu du peu de spécificité de l'augmentation de l'activité sérique de la γ -GT.

Tableau 1 : Principaux facteurs de variation de la gamma-glutamyl transpeptidase (\pm)

Facteurs de variation	Variations observées
<i>Variations préanalytiques et analytiques :</i>	
Garrot	+ 20 % après 10 min de pose
Anticoagulants	Citrate oxalate : - 10 à -15 %
Médicaments	Doxépine : - 19 %
Variations analytiques	2 à 5 %
<i>Variations biologiques :</i>	
Age :	
Nouveau-nés	6 à 10 fois valeurs adultes
Homme > 45 ans :	+ 20 à 100% par rapport 18-25 ans
Femme > 55 ans	+ 20 à 100% par rapport 18-25 ans
Grossesse	- 25 %
Sexe :	
Homme par rapport à femme	+ 10 à 60 % selon âge
Surcharge pondérale :	
De 40 kg hommes	+ 140 %
De 40 kg femmes	+ 40 %
Xénobiotiques	
Alcool	1 à 20 fois les valeurs physiologiques
Médicaments	jusqu'à 400 %
Café	- 15 à -25 % chez les grands consommateurs
Facteurs ethniques :	
Maghreb, Proche Orient	- 20 à - 30 % par rapport à la France

Figure 1 : Conduite à tenir devant une élévation de la gamma-glutamyl transpeptidase.
PAL : phosphatases alcalines (++)

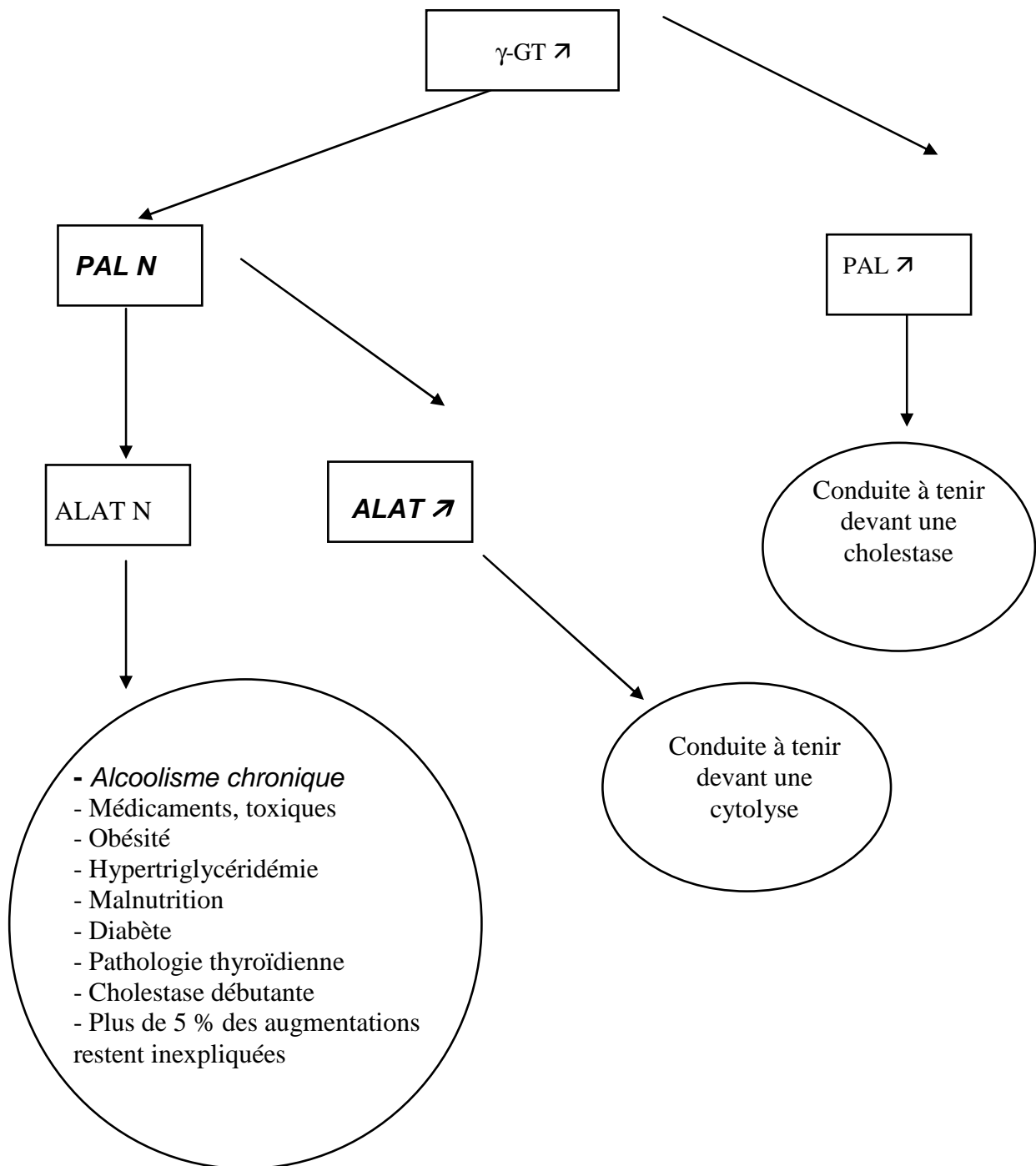


Tableau 2 : Démarche diagnostique en cas d'élévation isolée ou prédominante de la gamma-glutamyl transpeptidase

Diagnostic	Investigation
1^{ère} étape. Hypothèses étiologiques Alcoolisme chronique Prise de médicament inducteur enzymatique Exposition à un toxique Syndrome polymétabolique	Clinique Interrogatoire, signes cliniques d'alcoolisme Interrogatoire Interrogatoire, enquête professionnelle Examen clinique, BMI > 25 et si suspicion de stéato-hépatite : échographie, ...
2^{ème} étape. Si doute sur alcoolisme chronique : Alcoolisme chronique	biologie Autres marqueurs biologiques, test sevrage et si suspicion d'hépatopathie alcoolique : échographie, PBH...
3^{ème} étape. Si recherche étiologique négative : 1/ Syndrome polymétabolique : Diabète Hypertriglycémie 2/ Causes endocriniennes : Hyperthyroïdie	biologie Glycémie à jeun, hémoglobine glyquée Bilan lipidique, a. urique Bilan thyroïdien
4^{ème} étape. Si recherche étiologique négative : Envisager une hépatopathie cholestatique débutante	biologie Recherche d'une éventuelle cirrhose biliaire primitive (anticorps anti-mitochondrie, dosage des gamma-globulines) et éventuelle PBH

3. Conduite à tenir devant une hyperferritinémie

Concepts clés

- S'assurer de l'augmentation en réalisant au moins 2 dosages.
- La principale question est de savoir s'il existe une surcharge viscérale en fer.
- La variable biologique la plus déterminante est le coefficient de saturation de la transferrine.
- Le principal diagnostic étiologique est l'hémochromatose génétique mais c'est une cause relativement rare.

Il s'agit d'une cause de plus en plus fréquente de consultation. La principale question posée par la découverte d'une hyperferritinémie est de savoir s'il existe une surcharge viscérale en fer.

La conduite à tenir présentée ici sera essentiellement centrée sur la biologie, c'est pourquoi nous ne détaillons pas la description clinique des affections causales.

En premier lieu, il convient de déterminer à partir de quelle définition une augmentation de la ferritinémie doit faire l'objet d'un bilan étiologique approfondi. Il convient de s'assurer de l'augmentation en réalisant au moins 2 dosages dont l'intervalle de temps sera inversement proportionnel à l'augmentation de la ferritine. Dans le tableau 1 figurent les valeurs des limites supérieures à la normale, sachant qu'il s'agit d'extrêmes assez éloignées de la médiane notamment pour la femme qui se situe à 30 mg/l (ou µg/dl).

L'expérience clinique montre que les spécialistes avertis ont une opinion clinique, rapidement dès le premier contact avec le patient en particulier en cas d'alcoolisme et/ou d'obésité.

Les causes d'hyperferritinémie peuvent être distinguées en causes fréquentes et causes rares listées dans le tableau 2.

La conduite à tenir repose essentiellement sur un arbre décisionnel à partir d'examens biologiques présentés dans la figure 1. La variable biologique la plus déterminante est le coefficient de saturation de la transferrine.

Le principal diagnostic étiologique est l'hémochromatose génétique. Son diagnostic génomique passe essentiellement par la recherche de la mutation C 282 Y. La recherche de la mutation H 63 D n'est utile qu'en cas d'hétérozygotie C 282 Y. L'ensemble des hémochromatoses génétiques est présenté dans le tableau 3.

D'un point de vue pratique, nous présentons les bilans biologiques à réaliser sous la forme d'une séquence à 4 étapes dans le tableau 4. Bien entendu, il ne s'agit que d'un canevas qui pourra être modifié selon les éléments cliniques et la disponibilité du patient.

Figure 1. Augmentation de la ferritinémie : conduite à tenir (+++).

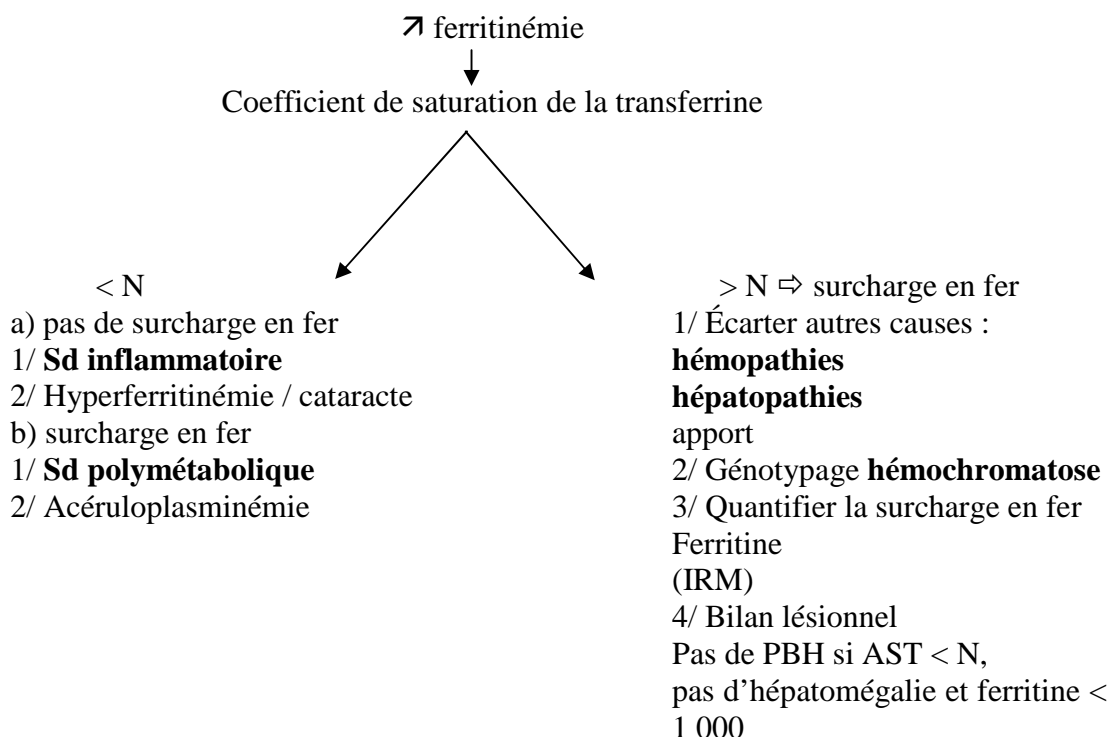


Tableau 1. Valeurs limites supérieures de la normale

	Ferritinémie (µg/l)	Coefficient de saturation de la transferrine (%)
♂	300	60
♀	200	40

Tableau 2. Causes d'hyperferritinémie

Fréquentes :

Inflammation
Alcoolisme
Hémochromatose génétique HFE1
Syndrome polymétabolique
Apports en fer (transfusions surtout)
Hépatopathies avec cytolysé dont VHC et alcool
Hémopathies avec cytolysé

Rares :

Hyperferritinémie – cataracte
Hémochromatose génétique HFE 2 à 4 + méditerranéenne
Porphyrémie cutanée tardive
Acéruloplasminémie
Hyperthyroïdie
Dopage (EPO)
Carcinome hépato-cellulaire

Tableau 3. Génotype hémochromatose génétique (HG). Seule HG 1 est fréquente. (±)

Chromosome	Gène	Protéine	Diagnostic	Hémochromatose
6	C 282 Y +/+ H 63 D Ø	HFE	HG classique	HG 1
6	C 282 Y +/- H 63 D +/-		Hétérozygote composite	HG 1
1	?	?	HG juvénile	HG 2
7	Exon 6	Récepteur 2 transferrine	HG sicile	HG 3
?	?	ferroportine	HG, anémie	HG 4
?	?	?	HG méditerranéenne	HG 5

Ø : à ne pas rechercher

Tableau 4. Bilan biologique séquentiel (++)

Étapes	Variables	
1	Ferritine	
2	CST, CRP	
	CST < N	CST > N
3	Cholestérol, triglycérides, glycémie, uricémie	NG : Ht, GR, Hb, réticulocytes, haptoglobine, bilirubine libre, ALT, AST, TP
4	Céruloplasmine, insuline à jeun	α FP Gène HFE1

CST : coefficient de saturation de la transferrine