

# **UNE HYPERTRANSAMINASEMIE CHRONIQUE**

**Jean-François CADRANEL (1), Thierry THEVENOT (2),**

(1) Service d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition - Centre Hospitalier Laennec –  
Boulevard Laennec,- BP 72 - 60109 CREIL CEDEX

(2) Service d'Hépatologie et de Soins Intensifs Digestifs - Hôpital Universitaire Jean Minjoz-  
Boulevard Fleming - 25030 BESANÇON



## **Observation :**

En avril 2002, une femme de 58 ans pesant 55 kg pour 1,55 m (IMC 22,9 Kg/m<sup>2</sup>) a été vue en consultation pour une augmentation asymptomatique des transaminases fluctuant entre 1,5 et 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) évoluant depuis neuf mois (7 prélèvements). L'activité sérique de la gammaglutamyl transpeptidase (Gamma GT) et des phosphatases alcalines était normale. L'échographie abdominale était sans particularité. Elle avait été transfusée de deux culots globulaires en 1970 lors d'un accouchement hémorragique. Une séroconversion du cytomégalovirus, accompagnée d'anomalies des tests hépatiques et associée à des troubles du transit résolutifs, avait été diagnostiquée par la mise en évidence d'IgM anti-CMV et en avril 2001. La fibroscopie œso-gastro-duodénale avait mis en évidence une bulbite érythémateuse traitée par omeprazole (en l'absence d'*Helicobacter pylori* sur les biopsies antrales) et une coloscopie avec biopsies iléales était normale. La numération formule sanguine était normale, les réticulocytes à 50 000/mm<sup>3</sup>, les CPK normales.

## **Question 1 : Devant cette augmentation isolée chronique des transaminases, proposez-vous :**

1. de préciser par l'interrogatoire la consommation d'alcool prise par la patiente ?
2. une électrophorèse des protides et une recherche d'anticorps anti-noyaux, anti-muscle lisse, anti-microsomes de foie et de rein, et anti-mitochondries ?
3. une recherche d'antigène HBs, d'anticorps anti-HBc et d'anticorps anti-VHC ?
4. une glycémie à jeun et un bilan lipidique ?
5. un bilan martial ?

## **Réponse : 1, 2, 3, 4, 5.**

## **Commentaire :**

Cette patiente âgée de 58 ans présente une élévation chronique et isolée des transaminases puisqu'une augmentation des transaminases avec activité normale de la gamma GT et des phosphatases alcalines a été documentée à plusieurs reprises dans les neuf mois précédents (1).

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'élévation des transaminases a été récemment évaluée à 7,9 %. Dans 31 % des cas, il existait une consommation excessive d'alcool, une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou des signes de surcharge en fer ; dans les autres cas (69 %), l'élévation des transaminases était significativement associée à la surcharge pondérale ou à d'autres critères du syndrome métabolique suggérant qu'une proportion élevée de ces malades était atteinte de stéatose ou de stéato-hépatite non alcoolique (2). On ne dispose pas de données précises en France.

### **Suite de l'observation - 1 :**

La consommation déclarée d'alcool chez cette patiente était inférieure à 30 g par semaine, l'indice de masse corporelle, la glycémie à jeun, le bilan lipidique et le bilan martial étaient normaux. L'électrophorèse des protéides était normale et la recherche d'anticorps anti-tissus et anti-noyaux négative. Chez cette patiente transfusée en 1970, la sérologie de l'hépatite C et la recherche de l'antigène HBs étaient négatives. Il existait des anticorps anti-HBs et anti-HBc témoignant d'un contact antérieur avec le virus de l'hépatite B. La normalité de l'électrophorèse des protéides et l'absence d'anticorps anti-tissu rendaient peu probable une hépatite auto-immune. En l'absence de syndrome inflammatoire, un déficit en  $\alpha 1$  antitrypsine était peu vraisemblable. Le dosage de l' $\alpha 1$  antitrypsine a été réalisé et était normal. Malgré l'âge de la patiente, un bilan cuprique a été réalisé : la cuprurie des 24H et la céruloplasmine étaient normales.

On se trouvait donc à ce stade de l'observation dans le cadre d'une élévation chronique inexpliquée des transaminases (Tableau 1), puisque qu'une consommation excessive d'alcool, un syndrome métabolique, une hépatite B ou C dans une forme classique, une hépatite auto-immune, un déficit en  $\alpha 1$  antitrypsine, une hémochromatose génétique et une maladie de Wilson étaient éliminés par les explorations appropriées.

Une augmentation des transaminases expliquée par une atteinte extra-hépatique (hyperhémolyse, atteinte musculaire) était écartée par la normalité de l'hémoglobine, des réticulocytes et des CPK. Une macro ASAT pouvait être éliminée, l'augmentation des transaminases portant sur les ASAT et les ALAT (1, 3).

### **Question 2 : Quelles sont, parmi les causes suivantes, les causes habituelles mais occultes d'élévation chronique des transaminases :**

1. hépatite auto-immune séronégative ?
2. hépatite virale B ou C occulte ?
3. maladie de Wilson ?
4. consommation modérée d'alcool ?
5. consommation chronique modérée de paracétamol ?

**Réponse : 1, 2, 3, 4, 5.**

### **Commentaires : suite de l'observation - 2**

#### **1. Hépatite auto-immune séronégative**

Le diagnostic d'hépatite auto-immune, facile lorsque l'ensemble des critères est présent, peut être un diagnostic plus difficile dans les formes séronégatives.

Une hépatite auto-immune séronégative est cependant d'autant plus probable qu'il s'agit d'une hépatite sévère ou à début aigu, que des affections auto-immunes sont associées chez le patient ou sa

famille, que des marqueurs de risque d'auto-immunité sont présents (HLA A1/B8/DR3/DR4 ou déficit en C4) (1, 4).

Les patients ayant une hépatite cryptogénique sévère ne se distinguent de ceux ayant une hépatite auto-immune que par une augmentation des immunoglobulines moins fréquente (75 % versus 97 %).

Chez cette patiente, l'absence d'antécédent familial ou de maladie auto-immune, le caractère modéré des symptômes, l'élévation des transaminases modérée, la stricte normalité des gammaglobulines et le dosage du complément normal permettait pratiquement d'éliminer une hépatite auto-immune dont le diagnostic aurait pu être écarté de façon formelle mais académique par la réalisation d'une ponction biopsie du foie.

## **2. Hépatite virale occulte**

La probabilité d'une infection par le virus de l'hépatite B chez cette patiente aux antécédents transfusionnels est faible, mais du fait de la présence d'anticorps anti-HBs et anti-HBc, la recherche de l'ADN du virus B par une technique sensible (PCR Roche® seuil à 300 copies/ml) a été réalisée et était négative.

Une infection occulte par le virus de l'hépatite B est définie en l'absence d'antigène HBs par la mise en évidence par PCR de l'ADN du virus B chez des malades n'ayant pas d'antigène HBs (5-7). L'ADN du virus B est détectable chez 10 % des malades considérés comme guéris selon les critères sérologiques habituels, présentant des anticorps anti-HBc et des anticorps anti-HBs positifs, chez 20 à 30 % des malades ayant un anticorps anti-HBc isolé et chez moins de 5 % des malades n'ayant qu'une trace sérologique de l'infection par le virus B (8).

Cependant, dans plusieurs de ces études existent probablement des biais de recrutement et dans l'étude multicentrique française s'étant intéressée aux cytolyses chroniques inexplicées, la fréquence des infections B occulte était très faible (9) puisque deux patients sur 272 (0,7 %) avaient un ADN du VHB positif. Chez ces deux patients, la biopsie hépatique ne montrait aucun argument en faveur d'une hépatite chronique, mais dans un cas une stéatose et dans l'autre une stéato-hépatite. Les patients ayant une hépatite B occulte se caractérisent par une charge virale très basse à moins de  $10^4$  copies/ml, une activité histologique minimale. L'ensemble de ces résultats suggère qu'une infection B occulte peut coïncider avec une hépatite d'autre origine ou qu'il s'agit chez ces patients d'une phase très tardive d'une infection par le virus B (1, 5-8).

Une infection occulte par le virus B doit être envisagée devant une augmentation persistante et isolée des transaminases non expliquée par une cause habituelle ou inhabituelle lorsque l'anticorps anti-HBc est présent, en particulier en l'absence d'anticorps anti-HBs.

L'existence d'une infection par le virus de l'hépatite C est exceptionnelle lorsque la sérologie de l'hépatite C est négative en l'absence de cas d'immunodépression sévère et serait mise en évidence par la positivité de l'ARN du VHC (négatif dans cette observation).

### **3. Maladie de Wilson**

Une maladie de Wilson peut être évoquée chez un malade de plus de 50 ans et, chez 10 % des patients environ (1) l'anneau de Kayser-Fleischer manque, la céruloplasmine est normale et la cuprurie des 24H non augmentée. Il faut cependant rappeler que la maladie de Wilson est une maladie rare dont la prévalence est de 1/25000 naissances en France.

### **4. Consommation modérée d'alcool – Prise chronique de paracétamol**

La consommation modérée d'alcool était très faible chez cette patiente puisqu'elle était inférieure à 30 g/semaine. Il faut noter qu'une consommation d'alcool comprise entre 0 et 50 g/jour triple le risque de cirrhose chez une femme (1). Du fait de la consommation très modérée d'alcool chez cette patiente, nous n'avons pas évoqué ce diagnostic et ne l'avons pas soumise à une abstinence totale.

Enfin, une consommation à doses modérées de 1 à 3 g/jour de paracétamol au long cours (11) peut s'accompagner d'une augmentation chronique des transaminases. L'interrogatoire n'a pas retrouvé chez cette patiente de consommation chronique de paracétamol.

**Question 3 : Devant cette élévation chronique inexplicée des transaminases, quelles sont les causes inhabituelles d'élévation chronique à évoquer chez cette patiente :**

1. insuffisance surrénale lente ?
2. maladie cœliaque ?
3. dysthyroïdie ?
4. insuffisance rénale chronique ?

**Réponse : 1, 2, 3.**

**Commentaire : suite de l'observation – 3.**

Les causes inhabituelles d'élévation chronique des transaminases figurent dans le Tableau 2.

#### **1. Hyperhémolyse – Atteintes endocriniennes**

Une hyperhémolyse était écartée chez cette patiente par la normalité de l'hémoglobine et des réticulocytes. Une dysthyroïdie était éliminée par la normalité de la TSH. L'insuffisance surrénale lente a été éliminée par le dosage du cortisol à 8H et à 16H et par le test au Synacthène® immédiat. En effet, devant une suspicion d'insuffisance surrénale lente, qui peut être révélée uniquement par une

élévation chronique des transaminases, la sensibilité du test au Synacthène® immédiat est meilleure que celle du dosage du cortisol à 8H et à 16H (12).

## 2. Maladie cœliaque

Le diagnostic de maladie cœliaque (MC) a été posé chez cette patiente devant la mise en évidence d'anticorps anti-endomysium de type IgA au 1/320, des anticorps antigliadine de type IgA et IgG à 30 UI/ml et à 50 UI/ml respectivement. Les anticorps antitransglutaminase tissulaire de type IgA étaient présents à 40 UI/ml. La fibroscopie digestive haute initiale n'avait pas comporté de biopsie duodénale. Le diagnostic de maladie cœliaque a été confirmé par la mise en évidence sur les biopsies duodénales d'une atrophie villositaire subtotalaire avec population très inflammatoire, noyaux très denses représentés par des éléments lymphoplasmocytaires et par des polynucléaires éosinophiles. Il n'existait pas de lésion suspecte de malignité qu'elle soit carcinomateuse ou lymphomateuse.

Une élévation chronique inexplicée des transaminases peut être la seule manifestation d'une maladie cœliaque asymptomatique (13, 14).

Deux études récentes regroupant près de 200 malades ayant une élévation chronique des transaminases inexplicée, montraient qu'une part importante pouvait être liée à une MC (14-16). Dans une étude italienne (15), la prévalence de la MC était de 9,3 % chez les patients présentant une élévation chronique des transaminases inexplicée alors qu'elle n'était que de 0,5 % dans la population italienne et de 0,3 % dans le groupe témoin de malades ayant une maladie chronique du foie. Dans une autre étude italienne, une prévalence de 9 % de MC était retrouvée chez des patients ayant une élévation chronique des transaminases non expliquée par les étiologies habituelles, virales, auto-immunes, alcooliques ou génétiques (16).

Ainsi, devant une élévation inexplicée des transaminases, la recherche d'une MC devrait être effectuée avant d'autres maladies plus rares puisque la prévalence de la maladie de Wilson est de 1/25000, celle du déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine de 1/1500, celle de la MC étant de 1/359 en France (17). Il ne semble pas exister de différence significative chez les patients ayant une MC avec et sans augmentation des transaminases en ce qui concerne le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle, le degré de dénutrition ni celui de l'atrophie villositaire.

Le dépistage de MC à l'aide d'un dosage sérique des anticorps anti-endomysium (AEM) et/ou antigliadine est maintenant recommandé devant toute cytolyse chronique inexplicée (13). La prévalence de l'hypertransaminasémie dans la MC est aux alentours de 40 %.

### Question 4 : Parmi les assertions suivantes, quelles sont celles qui sont exactes ?

Cette élévation des transaminases est liée à :

1. des lésions non spécifiques régressant après régime sans gluten dans 15 %
2. une hépatite auto-immune dans 10 %
3. une cirrhose biliaire primitive dans 5 %
4. une cholangite sclérosante dans 5 %

## Réponses : 3, 4

### Commentaires :

#### 1. Foie et maladie cœliaque (Tableau 3) :

Plusieurs études ont déterminé la présence d'une hypertransaminasémie dans la maladie cœliaque chez l'adulte, la prévalence varie entre 15 et 42 % dans les études prospectives et 36 et 61 % dans les études rétrospectives. Les différences entre ces études pourraient être liées au fait que les plus récentes diagnostiquaient la MC chez les malades a- ou pauci-symptomatiques, grâce à la détection des anticorps antigliadine et des AEM ; ces malades avaient probablement moins de signes biologiques et de malabsorption et étaient également diagnostiqués avant la survenue de la perturbation des tests biologiques hépatiques (14). L'évolution est caractérisée par une normalisation du taux de transaminases sous régime sans gluten. Lorsque les transaminases restent élevées, une non compliance au régime sans gluten doit être suspectée surtout si les anticorps AEM restent positifs avec la persistance d'une atrophie villositaire sur les biopsies duodénales. Lorsque la cytolyse hépatique régresse sans toutefois se normaliser complètement après six mois de régime sans gluten et malgré une disparition des anticorps AEM, on suspectera une pathologie hépatique associée (16).

Si on s'intéresse aux études réalisées après la découverte du virus de l'hépatite C, une normalisation des transaminases est observée dans 88,5 % après trois à douze mois de régime sans gluten. Chez les patients présentant une absence de normalisation des transaminases malgré un régime sans gluten, une hépatite virale B ou C a été observée dans 39 %, une non compliance au régime sans gluten dans 22 %, une hépatite auto-immune dans 11 % et des causes variables dans 28 %. Bien que le mécanisme exact de l'hypertransaminasémie au cours de la MC soit pour l'essentiel inconnu, une perméabilité intestinale accrue responsable d'une augmentation de toxines dans la circulation portale est le mécanisme le plus souvent évoquée (14).

L'association cirrhose biliaire primitive (CBP) et maladie cœliaque pourrait ne pas être fortuite et de nombreux auteurs estiment qu'il est important de dépister une CBP en cas de MC et inversement de dépister une MC en cas de CBP avérée. En effet, les caractéristiques suivantes de ces deux maladies permettent un dépistage systématique de l'une quand l'autre est présente : des symptômes parfois absents ou non spécifiques, une prévalence relativement élevée de la maladie, des tests de dépistage sensibles, spécifiques et non invasifs et surtout un traitement efficace reconnu. Ainsi, certains malades ayant une CBP avancée et mis sur une liste de transplantation se sont vus retirés de cette liste parce que le diagnostic de MC fut porté, permettant de débiter le régime sans gluten et de stopper la dégradation des tests hépatiques (18). L'association de ces deux maladies n'est pas surprenante car elles ont des caractéristiques communes, en particulier une réponse lymphocytaire T déficiente et à une association à d'autres maladies auto-immunes. Moins de 15 cas d'association d'hépatite auto-immune-MC ont été rapportés dans la littérature. Un lien par le biais d'un haplotype HLA commun a

été évoqué pour expliquer cette association probablement fortuite. Quelques cas d'associations de cholangite sclérosante primitive-maladie cœliaque ont été rapportés (14).

Plusieurs études ont rapporté une prévalence de MC de 1 à 2 % chez les patients ayant une hépatite chronique C posant la question d'une atteinte auto-immune extra-hépatique (14). Une étude (19) a rapporté une prévalence de 1,2 % de MC dans une population de malades infectés par le virus de l'hépatite C. D'autres études ont été discordantes et dans une série de cas bien explorée rapportée récemment (20), les patients atteints d'hépatite C ayant une MC avaient des facteurs de risque d'infection par le virus de l'hépatite C. Dans une étude multicentrique française, réalisée au sein de l'ANGH (21) chez 624 patients consécutifs, la prévalence de la MC chez les patients atteints du virus de l'hépatite C était de 0 % (IC 95 % 0-0,59 %).

Au cours de la maladie cœliaque, une stéatose hépatique liée à une dénutrition peut être observée (14). Enfin, quelques cas de thrombose des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) survenant surtout chez des sujets originaires du Maghreb ont été décrits en association avec la maladie cœliaque (14, 22).

### **Suite de l'observation – Diagnostic final :**

Trois mois après l'institution d'un régime sans gluten, la patiente avait repris 3 kg, les transaminases s'étaient strictement normalisées (ALAT 10 UI/l (N < 30 UI/l) ASAT 8 UI/L (N < 30 UI/l) et sont restées normales jusqu'en 2007. Six mois, 12 mois et 3 ans après l'institution du régime sans gluten, les biopsies duodénales étaient strictement normales.

### **Diagnostic final :**

Elévation chronique des transaminases en rapport avec une maladie cœliaque régressive après régime sans gluten.

Tableau 1. Critères devant être négatifs ou normaux pour définir le caractère inexplicé d'une élévation chronique des transaminases

- 
1. Consommation d'alcool < 50 g/j
  2. Indice de masse corporelle, glycémie, HDL-cholestérol
  3. Antigène HBs
  4. Anticorps anti-VHC
  5. Coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie
  6. Anticorps anti-noyaux, anti-muscle lisse, anti-microsomes de foie et de rein
  7.  $\alpha$ 1 antitrypsinémie
  8. Céruloplasminémie, cuprurie des 24H
- 

D'après Barbare JC (3) et Valla D (1)

Tableau 2. Causes inhabituelles d'élévation chronique des transaminases

AFFECTION	TEST DIAGNOSTIQUE
Hyperhémolyse	NFS, réticulocytes, haptoglobine
Atteintes musculaires	CPK
Macro-ASAT	Electrophorèse
Hyper ou hypothyroïdie	TSH
Insuffisance surrénale	Test au Synacthène®
Maladie cœliaque	Anticorps anti-endomysium
Anorexie mentale, boulimie	
Réalimentation, nutrition parentérale	

D'après Barbare JC (3) et Valla D (1)

Tableau 3. Principales causes d'anomalies des tests hépatiques au cours de la maladie cœliaque.

---

Augmentation des transaminases	<u>40 %</u>
Hépatite auto-immune	≈ 5 %
Cirrhose biliaire primitive	≈ 5 %
Cholangite sclérosante	≈ 5 %
Lésions non spécifiques	25 %

---

Compilation d'après Valla D (Journée d'Hépatologie de Beaujon, 2003) et Thévenot T (14).

## REFERENCES

1. Valla DC. Augmentation chronique inexplicée des transaminases. *Hepato-Gastro* 2003;10:257-263.
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967
3. Barbare J.C. Elévation chronique des transaminases : que faire quand on n'a rien trouvé ? *Post U* 2004;Paris:31-46.
4. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
5. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-540.
6. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection and liver disease : fact or fiction ? *J Hepatol* 2001;34:471-473.
7. Chemin I, Zoulim F, Merle P, Arkhis A, Chevallier M, Kay A et al. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001;34:447-454.
8. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult" ? *Hepatology* 2001;34:194-203.
9. de Lédinghen V, Ratzu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006;45:592-9.
10. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Qmith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46:415-9.
11. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;132:1624-6.
12. Roblin X, Boudemaghe T, Le Gall S, Esterni JP, Pellissier L. Use of the Synacthene test in the assessment of aminotransferase elevation. *J Hepatol* 2002;36:139-40.
13. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
14. Thévenot T, Mathurin P, Di Martino V, N'Guyen-Khac E, Canva-Delcambre V, Campin G et al. Maladie cœliaque et atteinte hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:28-42.
15. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
16. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
17. Cougnoux S, Ocmant A, Cottel D, Mascart F, Geboes K, Cortot A et al. Prevalence of adult coeliac disease in northern France. (abstract). *Gut* 2000;47 (Suppl III):A196.
18. Neuberger J. PBC and the gut: the villi atrophy, the plot thickens. *Gut* 1999;44:594-5.
19. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue : another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:138-45.
20. Thévenot, Boruchowicz A, Henrion J, Nalet B, Moindrot H; ANGH. Celiac disease is not associated with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52:1310-2.
21. Thévenot T, Denis J, Jouannaud V, Renou C, Cruzet J, Labadie H et al. Prévalence de la maladie cœliaque au cours de l'hépatite chronique virale C : résultat final d'une étude prospective multicentrique. (abstract) *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:1084.
22. Marteau P, Cadranet JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC. Association of hepatic vein obstruction and celiac disease in North African subjects. *J Hepatol* 1994;20:650-3.

