

Tests biologiques hépatiques

V. Bertrand



Points clés

- Le degré de gravité d'une maladie hépatique n'est pas corrélé au degré d'augmentation des transaminases.
- Une fibrose hépatique ou une cirrhose peuvent être observées avec des transaminases normales.
- Devant une augmentation des transaminases, il faut vérifier qu'il ne s'agit pas d'une atteinte musculaire ou d'une hémolyse.
- Il n'y a normalement pas de bilirubine conjuguée dans le sang.
- Une baisse du taux de prothrombine peut être due à une carence en vitamine K, une insuffisance hépatique ou une consommation périphérique.
- L'alphafoetoprotéine est très élevée chez le nouveau-né ; son taux rejoint le taux adulte progressivement vers 6 mois.

Quand demander des « tests biologiques hépatiques » ?

Des tests biologiques hépatiques sont indiqués dans le cadre :

- d'un bilan pour ictère, hépatomégalie, asthénie, prurit, maladie métabolique ;
- d'une surveillance de traitement hépatotoxique ;
- de certaines maladies chroniques (par exemple maladies inflammatoires du tube digestif).

Le « bilan hépatique » peut être normal même en cas de cirrhose.

Une perturbation du « bilan hépatique » n'est pas toujours due à une maladie hépatique.

À l'inverse, de nombreux facteurs peuvent le perturber sans qu'il y ait une hépatopathie sous-jacente (par exemple des médicaments hépatotoxiques).

Le tableau 2.1 rappelle les principaux examens utilisés en pratique courante.

Cytolyse

En cas de destruction (« lyse ») des hépatocytes, apparaissent d'abord les enzymes membranaires (gamma-glutamyl transférases [GGT], phosphatases alcalines [PAL]), puis les enzymes cytoplasmiques (dont lactate déshydrogénase [LDH], aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT]).

Transaminases

L'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT pour *serum glutamic-pyruvic transaminase*) et l'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT pour *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*) ont des valeurs normales dépendant de chaque laboratoire. Toutefois, elles ont été récemment redéfinies à moins de 38 UI (unités internationales) pour les ALAT et moins de 68 UI pour les ASAT [1].

Les deux enzymes sont présentes dans le muscle et le foie, les ASAT dans les globules rouges.

Les ALAT sont plus spécifiques du foie, et ont une demi-vie plus longue.

Quand les deux enzymes sont élevées, il convient de vérifier qu'il ne s'agit pas d'une atteinte musculaire (dosage de la créatine kinase).

Le degré d'augmentation est corrélé à la cause de la nécrose hépatocytaire, mais pas à la gravité de l'hépatopathie.

Cytolyse importante

Une cytolysé importante (plus de 10 fois la normale) est due à :

- une affection aiguë ;
- une hépatopathie chronique décompensée.

Il faut rechercher une insuffisance hépatique (taux de prothrombine et facteur V). Les causes les plus fréquentes sont : virus (hépatites A et E, hépatite B aiguë), toxiques (médicaments, champignons), hépatite auto-immune, maladie de Wilson, hépatite hypoxique (foie cardiaque, « foie de choc »).

Cytolyse modérée

En cas de cytolysé modérée (moins de 10 fois la normale), il faut déterminer son caractère chronique ou non, et donc contrôler le taux à distance (après quelques semaines).

Tableau 2.1. Principaux tests hépatiques utilisés en pratique courante.

Examen biologique	Normes	Principales anomalies
ASAT ALAT	< 68 UI/l < 38 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> – Cytolyse > 10 fois la normale : virus (hépatites A et E, hépatite B aiguë), toxiques (médicaments, champignons), hépatite auto-immune, maladie de Wilson, hépatite hypoxique – Cytolyse < 10 fois la normale : virus, hépatite auto-immune, toxiques, déficit en alpha-1-antitrypsine, maladies métaboliques, maladie cœliaque, cholestases chroniques, stéatohépatite non alcoolique, migration de calcul biliaire
Bilirubine totale	< 17 μ mol/l	<ul style="list-style-type: none"> – Bilirubine uniquement libre : hémolyse ; maladie de Gilbert, maladie de Crigler-Najjar – Présence de bilirubine conjuguée : anomalie de synthèse, d'excrétion ou de drainage biliaire, nécrose hépatocyttaire, syndromes de Dubin-Johnson ou Rotor, maladie infiltrante du foie
Acides biliaires	0-10 μ mol/l	Taux élevé dans toutes les cholestases, sauf les défauts de synthèse des acides biliaires primaires.
Gamma-glutamyl transférase (GGT)	Nouveau-né : 24-313 UI/l 8-12 ans : 8-28 UI/l Adolescence : – garçon < 50 UI/l – fille < 38 UI/l	<ul style="list-style-type: none"> – GGT élevées : obstruction ou inflammation biliaire, migration de calcul biliaire, médicaments inducteurs enzymatiques, alcool, granulomatoses, etc. – cholestase avec GGT normales : cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC), défaut de synthèse des acides biliaires, syndrome ARC
Taux de prothrombine (TP)	70-100 %	Baisse du TP : insuffisance hépatique, carence en vitamine K, consommation des facteurs
Albumine	35-50 g/l	Albumine diminuée : insuffisance hépatique, hémodilution, dénutrition, entéropathie exsudative, syndrome néphrotique, brûlures ou eczéma étendus, inflammation, CDG syndrome
Ammoniémie	Nouveau-né : < 100 μ mol/l Enfant : < 50 μ mol/l	Hyperammoniémie : insuffisance hépatique aiguë ou chronique, shunt portosystémique congénital ou acquis, anomalie génétique du cycle de l'urée, aciduries organiques

Les causes les plus fréquentes sont les suivantes : virus (cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, hépatites chroniques B et C, etc.), hépatite auto-immune, toxiques, maladies métaboliques (maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine et de nombreuses anomalies enzymatiques), maladie cœliaque, cholestases chroniques, stéatohépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis* [NASH]), migration de calcul biliaire.

Les ASAT peuvent être élevées isolément en cas d'hémolyse. Il peut aussi s'agir d'un défaut de clairance de l'enzyme fixée aux immunoglobulines (macro-transaminasémie) [2].

Exploration de la fonction biliaire et de ses troubles (cholestase)

La bile contient 97 % d'eau, 1,1 % d'acides biliaires, 0,12 % de phospholipides, 0,1 % de cholestérol, 0,04 % de bilirubine conjuguée et des électrolytes [3]. La cholestase traduit une perturbation du flux biliaire.

Bilirubine

Bilirubine libre

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine, conjuguée dans l'hépatocyte par l'UDP-glycuronyltransférase (UGT1A1), excrétée au pôle biliaire. Le taux sérique normal est inférieur à 17 μmol .

L'ictère conjonctival est visible au-delà de 40 à 50 $\mu\text{mol/l}$.

Il n'y a pas de bilirubine conjuguée dans le sang (moins de 5 μmol), sauf chez le nouveau-né (« cholestase physiologique ») – moins de 20 μM (explorer au-dessus).

Causes d'hyperbilirubinémie libre isolée

Une hyperbilirubinémie libre peut être secondaire à :

- une hémolyse (diagnostiquée sur une hyperréticulocytose) ;
- ou à un défaut de conjugaison de la bilirubine par l'UGT1A1.

Si l'activité de l'UGT1A1 est diminuée : il s'agit d'une « maladie » de Gilbert, qui concerne 10 % de la population [4], et qui est bénigne. La bilirubinémie est généralement entre 30 et 100 $\mu\text{mol/l}$, plus élevée en cas de jeûne ou d'infection intercurrente (circonstance fréquente de découverte).

Si l'activité de l'UGT1A1 est absente : il s'agit d'une maladie de Crigler-Najjar, où le risque d'ictère nucléaire est majeur. La bilirubinémie est à plus de 200 $\mu\text{mol/l}$.

Causes d'hyperbilirubinémie conjuguée

Les causes sont nombreuses :

- anomalie de synthèse, d'excrétion ou de drainage biliaire (cholestase) ;

- nécrose hépatocytaire ;
- rares syndromes de Dubin-Johnson ou Rotor (le reste du bilan est normal) ;
- maladie infiltrante du foie (rare).

Acides biliaires

Les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique) sont synthétisés puis conjugués dans l'hépatocyte, sécrétés dans la bile, déconjugués et déshydroxylés en acides biliaires secondaires (acides désoxycholique et lithocholique), réabsorbés dans l'iléon terminal, et recaptés par l'hépatocyte ; c'est le cycle entérohépatique.

Leur taux sérique est normalement très bas. Il est élevé dans toutes les cholestases, sauf en cas de défaut de synthèse des acides biliaires primaires ; un dosage sanguin et urinaire par spectrométrie de masse permet de confirmer le diagnostic (présence d'acides biliaires anormaux).

Phosphatases alcalines (PAL)

Ce sont des enzymes membranaires ubiquitaires (présentes dans les ostéoblastes, entérocytes, hépatocytes, cellules épithéliales biliaires, reins, placenta).

Leur taux sérique est corrélé à l'activité hépatique et osseuse, et il est donc élevé chez l'enfant.

Une élévation importante des PAL sans cholestase ou avec une cholestase modérée peut être due à :

- une carence en vitamine D ;
- une hyperphosphatasie aiguë transitoire bénigne.

Gamma-glutamyl transférases (GGT)

Ce sont des glycoprotéines membranaires ubiquitaires (épithélium biliaire, hépatocytes, reins, pancréas, intestin, etc.), peu spécifiques mais sensibles.

Leur taux sérique est variable selon l'âge : élevé chez le nouveau-né (médiane 56 à 90 UI, de 24 à 313 UI), ils se normalisent vers l'âge de 6 mois, le taux étant de 8 à 28 UI entre 8 et 12 ans. À l'adolescence se mettent en place les normes de l'adulte : homme moins de 50 UI, femme moins de 38 UI.

Des GGT élevées peuvent révéler une obstruction ou une inflammation biliaire, une migration de calcul biliaire, ou encore être dues à des médicaments inducteurs enzymatiques, l'alcool, des granulomatoses, etc.

Une cholestase avec GGT normales peut être le signe d'une cholestase intrahépatique progressive familiale (*progressive familial intrahepatic cholestasis* [PFIC]), ou d'un défaut de synthèse des acides biliaires.

Exploration des fonctions de synthèse des protéines

Le foie synthétise 15 % des protéines de l'organisme (albumine, alpha-1-antitrypsine, alpha- et bêta-globulines, céruloplasmine, protéine C réactive [CRP], facteurs de coagulation, transferrine, ferritine, etc.).

Facteurs de coagulation

- Les facteurs I (fibrinogène), II, V, VII, IX, X et XI sont synthétisés dans l'hépatocyte.
- La synthèse des facteurs II, VII, IX et X dépend de la vitamine K.
- Le taux de prothrombine (TP en pourcentage de la normale), ou le temps de Quick (en secondes), reflète l'activité des facteurs I, II, V, VII et X.
- La baisse du TP met en évidence : un défaut de synthèse (insuffisance hépatique), ou une carence en vitamine K (par défaut d'apport, ou par défaut d'absorption en cas de cholestase), ou une consommation anormale des facteurs de coagulation (coagulation intravasculaire disséminée, consommation dans une splénomégalie).
- En cas d'insuffisance hépatique, on observe une baisse de tous les facteurs, le VII en premier (demi-vie la plus courte : 4 à 6 heures), le V en dernier (demi-vie la plus longue : 24 heures).
- En cas de consommation anormale, étant donné leur demi-vie, la cinétique de diminution des facteurs est inverse : le V diminue en premier, et le VII en dernier ; les plaquettes sont souvent aussi abaissées.

Électrophorèse des protéines

Cet examen permet la mesure de l'albumine (normalement 35-50 g/l) et des globulines.

- Une albumine basse peut être le signe : d'une insuffisance hépatique (tardivement car la demi-vie est longue : 21 jours), d'une hémodilution, d'une fuite digestive (entéropathie exsudative), rénale (syndrome néphrotique), cutanée (brûlure, eczéma sévère), d'une dénutrition, d'une inflammation, d'un CDG syndrome (anomalie de glycosylation des protéines).
- La diminution des α_1 -globulines révèle un déficit en α_1 -antitrypsine (90 % des α_1 -globulines).
- Les α_2 -globulines sont abaissées dans la maladie de Wilson (céruloplasmine), et élevées dans les syndromes inflammatoires.
- Les gammaglobulines sont augmentées dans les syndromes inflammatoires, les hépatites auto-immunes et cholangites sclérosantes, le sida.

Exploration du catabolisme protéique

L'ammoniac est produit par la dégradation des protéines dans le côlon. Il arrive au foie par voie portale, puis est transformé par le foie en urée, qui est éliminée dans les urines.

Les causes d'hyperammoniémie sont :

- une insuffisance hépatique aiguë ou chronique ;
- une anastomose (ou shunt) portosystémique congénitale, ou acquise, qui peut être une anastomose spontanée secondaire à l'hypertension portale, ou avoir été créée chirurgicalement ;
- une anomalie génétique du cycle de l'urée (déficit en ornithine transcarbamy-lase), et autres anomalies du métabolisme protéique (aciduries organiques).

Autres examens utiles

Les autres examens qui peuvent nous aider à préciser le diagnostic ou le pronostic d'une atteinte hépatique sont les suivants :

- alpha-fœtoprotéine (AFP) :
 - c'est une protéine fœtale : son taux est très élevé chez le nouveau-né (très supérieur à 1000 µg/l) ; le taux « adulte » est atteint vers 6 mois,
 - un taux élevé peut être dû à : un hépatoblastome, une tyrosinémie, un hépatocarcinome, des tumeurs germinales, une régénération hépatique après résection ou nécrose aiguë ;
- glycémie : une glycémie basse peut être due à une insuffisance hépatique, une anomalie du métabolisme glucidique (glycogénose) ;
- cholestérol :
 - un taux élevé peut être retrouvé en cas de cholestase chronique, par défaut d'excrétion biliaire et de rétrocontrôle et dans les déficits en lipase acide lysosomale,
 - un taux normal ou bas peut être retrouvé en cas de malnutrition, de cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC), de défaut de synthèse des acides biliaires ;
- syndrome inflammatoire, évalué par la vitesse de sédimentation et le taux des gammaglobulines :
 - il est majeur en cas d'hépatite auto-immune et de cholangite sclérosante,
 - il est modéré en cas de cirrhose ;
- les signes d'hypersplénisme dépendent de la taille de la rate : on observe d'abord une thrombopénie, puis une diminution des leucocytes (toutes les lignées), puis une anémie.

Références

- [1] Bussler S, Vogel M, Pietzner D, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (ALT, AST, GGT): effects of age, sex, BMI and pubertal stage. *Hepatology* 2017;19. [Epub ahead of print].
- [2] Vajro P, Lofrano MM, Fontanella A, Fortunato G. Immunoglobulin complex AST ("macro-AST") in an asymptomatic child with persistent hyper-transaminasemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:458-60.
- [3] Albers CJ, Huizenga JR, Krom RA, et al. Composition of human hepatic bile. *Ann Clin Biochem* 1985;22:129-32.
- [4] Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014;146: 1625-38.