



**HAL**  
open science

**Faibles perturbations des transaminases en médecine générale : analyse des pratiques et étude prospective descriptive des principales étiologies dans la région annécienne de mars à octobre 2010**

Christophe Reynier

► **To cite this version:**

Christophe Reynier. Faibles perturbations des transaminases en médecine générale : analyse des pratiques et étude prospective descriptive des principales étiologies dans la région annécienne de mars à octobre 2010. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00633920

**HAL Id: dumas-00633920**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00633920v1>**

Submitted on 19 Oct 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

---

**Faibles perturbations des transaminases  
en médecine générale :**  
**Analyse des pratiques et étude prospective descriptive des  
principales étiologies dans la région annécienne  
de mars à octobre 2010**

---

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 11 février 2011

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

Christophe REYNIER

Né le 22 février 1979 à Annecy

Devant le jury composé de :

Président du jury :	V. LEROY	Professeur Universitaire
Directeur de la thèse:	F. HELUWAERT	Praticien Hospitalier
Juges:	JP. BAGUET	Professeur Universitaire
	PY. BENHAMOU	Professeur Universitaire



# Remerciements

---

Je dédie cette thèse,

A mes parents, avec toute mon affection et ma reconnaissance pour votre aide depuis toujours et vos encouragements si précieux... Un grand merci pour votre générosité et votre soutien indéfectible au cours de mes études et de l'élaboration de ce travail.

A mes beaux-parents, pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité. Merci pour votre bienveillance et ces grands moments de détente passés chez vous avant la dernière ligne droite !

A ma petite sœur Aurélie, pour toute la tendresse que l'on se porte, tous ces merveilleux souvenirs partagés, pour ton aide précieuse et généreuse, pour tes conseils toujours avisés.

A Kévin, grand sorcier de l'informatique, qui n'a pas hésité une seconde à abréger ses nuits pour terminer la mise en page de ce document. Merci pour ton aide apportée au cours de l'élaboration de ce travail.

A mes beaux-frères et belles sœurs : vous m'avez accueilli avec tant de gentillesse et de générosité ! Grâce à vous, j'ai découvert les joies de la famille nombreuse !

A mes grands-parents maternels, pour leurs encouragements depuis toujours et leur tendre affection. A mes grands-parents paternels, partis trop tôt... votre générosité et votre dévouement pour les autres seront toujours des exemples pour moi.

A Max et Carole, pour votre soutien de tous les instants et votre présence attentionnée qui m'ont aidé à aller jusqu'au bout ! Merci pour votre amitié si sincère.

A mes amis, pour tous les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir ! Merci pour votre présence et votre écoute dans les périodes de doutes...

A Clément, mon adorable filleul.

A Maryline, ma douce, ta tendre présence à mes côtés est un bonheur de tous les instants...

Je tiens à remercier

Monsieur le Professeur Leroy pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, et pour m'avoir encadré dans mon tout premier stage pratique hospitalier. Vous m'avez fait découvrir l'hépatogastroentérologie dès le début de mon cursus. Merci pour votre accueil et pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail à l'occasion de notre rencontre. Soyez assuré de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur Benhamou, pour la qualité de votre enseignement tout au long de mes études et pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Baguet, pour m'avoir enseigné votre discipline avec passion et rigueur au cours de mes études. Mon passage dans votre service m'a beaucoup appris. Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Dr Frédéric Heluwaert. Je n'aurais pas pu rêver meilleur encadrement pour réaliser ma thèse ! Merci pour ta disponibilité, ta générosité, ton aide précieuse de tous les instants et ces six mois de stage dans ton service qui restent pour moi une période essentielle de mon cursus.

Je tiens à remercier également

Le Docteur Jérôme Jund du Service d'Informatique et d'Etudes Médicales, pour son accueil toujours sympathique, son amicale collaboration et son aide précieuse à l'élaboration des résultats.

Tous les médecins généralistes qui m'ont donné un peu de leur temps pour répondre aux enquêtes et faciliter le recueil de mes données.

Mme Eliane Gaud, documentaliste à l'hôpital d'Annecy, Jean-Hugues et Antoine de la bibliothèque Universitaire pour leur aide précieuse dans la collecte des publications.

Les visiteurs médicaux qui m'ont aidé à organiser les soirées de formation médicale continue.

Mme Claire Amoudruz, et l'imprimerie UBERTI-JOURDAN, pour leur grande disponibilité et pour leur grand professionnalisme.



# Liste des professeurs et praticiens hospitaliers

---

Université Joseph Fourier  
Faculté de Médecine de Grenoble  
Domaine de La Merci 38700 La Tronche

Doyen de la Faculté de Médecine :  
Monsieur le Professeur Bernard SELE

## Professeurs des Universités – Praticiens hospitaliers

<b>ALBALADEJO</b>	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE
<b>ARVIEUX-BARTHELEMY</b>	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE
<b>BACONNIER</b>	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
<b>BAGUET</b>	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE
<b>BALOSSO</b>	Jacques	RADIOTHERAPIE
<b>BARRET</b>	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE
<b>BAUDAIN</b>	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BEANI</b>	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE-PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE
<b>BENHAMOU</b>	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION-EDUCATION THERAPEUTIQUE / DIABETOLOGIE
<b>BERGER</b>	François	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>BLIN</b>	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE
<b>BOLLA</b>	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE
<b>BONAZ</b>	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>BOSSON</b>	Jean-Luc	DEPARTEMENT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE
<b>BOUGEROL</b>	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>BRAMBILLA</b>	Elisabeth	DEPARTEMENT ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>BRAMBILLA</b>	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE
<b>BRICHON</b>	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE
<b>BRIX</b>	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE
<b>CAHN</b>	Jean-Yves	CANCEROLOGIE
<b>CARPENTIER</b>	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE
<b>CARPENTIER</b>	Françoise	CLINIQUE URGENCE
<b>CESBRON</b>	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE
<b>CHABARDES</b>	Stephan	CLINIQUE DE NEUROCHIRURGIE
<b>CHABRE</b>	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION-EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE
<b>CHAFFANJON</b>	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
<b>CHAVANON</b>	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE
<b>CHUQUET</b>	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
<b>CHIROUSSEL</b>	Jean-Paul	ANATOMIE
<b>CINQUIN</b>	Philippe	DEPARTEMENT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES
<b>COHEN</b>	Olivier	DELEGATION - HC FORUM
<b>COUTURIER</b>	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE
<b>CRACOWSKI</b>	Jean-Luc	LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
<b>DANEL</b>	Vincent	SAMU
<b>DE GAUDEMARIS</b>	Régis	DEPARTEMENT MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
<b>DEBILLON</b>	Thierry	CLINIQUE REA. ET MEDECINE NEONATALE
<b>DEMONGEOT</b>	Jacques	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
<b>DESCOTES</b>	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE
<b>DYON</b>	J.François	SURNOMBRE
<b>ESTEVE</b>	François	ESRF GRENOBLE INSTITUT NEUROSCIENCES
<b>FAGRET</b>	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE
<b>FAUCHERON</b>	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE
<b>FAVROT</b>	Marie Christine	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE
<b>FERRETTI</b>	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>FEUERSTEIN</b>	Claude	GEN
<b>FONTAINE</b>	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE
<b>FRANCO</b>	Alain	CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP
<b>FRANCOIS</b>	Patrice	DEPARTEMENT DE VEILLE SANITAIRE
<b>GARNIER</b>	Philippe	SURNOMBRE
<b>GAUDIN</b>	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE
<b>GAY</b>	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE
<b>GIRARDET</b>	Pierre	SURNOMBRE
<b>GUIDICELLI</b>	Henri	SURNOMBRE
<b>HALIMI</b>	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION

HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE ET IRM
LANTUEJOU	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE ET IRM
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE-PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE ET URGENCE
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE
MAITRE	Anne	MEDECINE DU TRAVAIL EPSP / DEPARTEMENT DE BIOLOGIE INTEGREE
MALLIEN	J. Michel	SURNOMBRE
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE
MORAND	Patrice	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE
MOREL	Françoise	SURNOMBRE
MORO-SIBILOT	Denis	SURNOMBRE
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASQUIER	Basile	SURNOMBRE
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL ET EXERCICE
PERENNOU	Dominique	SERVICE DE REEDUCATION
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE
PIOLAT	Christian	CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
RAMBEAUD	J. Jacques	CLINIQUE UROLOGIE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L.
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L.
SEIGNEURIN	Daniel	DEPARTEMENT ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
SEIGNEURIN	Jean- Marie	DEPARTEMENT AGENTS INFECTIEUX
SELE	Bernard	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE
SOTTO	Jean-Jacques	SURNOMBRE
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
TOUSSAINT	Bernard	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

## Maitres de conférence universitaires – Praticiens hospitaliers

<b>BOTTARI</b>	Serge	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE INTEGREE
<b>BOUTONNAT</b>	Jean	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
<b>BRENIER-PINCHART</b>	M.Pierre	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>BRICAULT</b>	Ivan	CLINIQUE DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BRIOT</b>	Raphaël	SAMU
<b>CALLANAN-WILSON</b>	Mary	GENETIQUE LAB
<b>CARAVEL</b>	Jean-Pierre	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CRACOWSKI</b>	Jean-Luc	LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
<b>CROIZE</b>	Jacques	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / MICROBIOVIGILANCE
<b>DEMATTEIS</b>	Maurice	CLINIQUE DE PHYSIOLOGIE SOMMEIL ET EXERCICE
<b>DERANSART</b>	Colin	GIN
<b>DETANTE</b>	Olivier	CLINIQUE DE NEUROLOGIE
<b>DROUET</b>	Christian	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
<b>DUMESTRE-PERARD</b>	Chantal	IMMUNOLOGIE
<b>EYSSERIC</b>	Hélène	CLINIQUE DE MEDECINE LEGALE
<b>FAURE</b>	Anne-Karen	BIOLOGIE DE LA PROCREATION
<b>FAURE</b>	Julien	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION
<b>GARBAN</b>	Frédérie	UNITE CLINIQUE THERAPIE CELLULAIRE
<b>GAVAZZI</b>	Gaëtan	CLINIQUE MEDECINE INTERNE GERIATRIQUE
<b>GRAND</b>	Sylvie	CLINIQUE DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>HENNEBICQ</b>	Sylviane	BIOLOGIE DE LA PROCREATION
<b>HOFFMANN</b>	Pascale	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>JACQUOT</b>	Claude	CLINIQUE ANESTHESIE
<b>LABARERE</b>	José	DEPARTEMENT VEILLE SANITAIRE
<b>LAPORTE</b>	François	DEPARTEMENT BIOLOGIE INTEGREE
<b>LARDY</b>	Bernard	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
<b>LARRAT</b>	Sylvie	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX
<b>LAUNOIS-ROLLINAT</b>	Sandrine	CLINIQUE DE PHYSIOLOGIE SOMMEIL ET EXERCICE
<b>MALLARET</b>	Mario-Reine	UNITE HYGIENE HOSPITALIERE
<b>MOREAU-GAUDRY</b>	Alexandre	DEPARTEMENT INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES
<b>MOUCHET</b>	Patrick	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE
<b>PACLET</b>	Mario-Hélène	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
<b>PALOMBI</b>	Olivier	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE
<b>PASQUIER</b>	Dominique	DEPARTEMENT DE CYTOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE
<b>PELLETIER</b>	Lauren	CENTRE D'INNOVATION BIOLOGIQUE
<b>PAYSANT</b>	François	CLINIQUE DE MEDECINE LEGALE
<b>RAY</b>	Pierre	BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION
<b>RENVERSEZ</b>	J.Charles	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE INTEGREE / BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIALLE</b>	Vincent	LABORATOIRE TIMC
<b>SATRE</b>	Véronique	GENETIQUE CHROMOSOMIQUE
<b>STANKE-LABESQUE</b>	Françoise	LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
<b>STASIA</b>	Mario-Josè	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
<b>TAMISIER</b>	Renaud	CLINIQUE DE PHYSIOLOGIE SOMMEIL ET EXERCICE
<b>WEIL</b>	Georges	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE



# Sommaire

---

Sommaire .....	1
Table des Figures .....	4
Table des Tableaux .....	4
Table des Annexes .....	5
Introduction .....	6
1. Généralités et données bibliographiques.....	9
1.1. Rappels physiologiques .....	10
1.1.1. Définition biochimique et répartition.....	10
1.1.2. Modifications des valeurs liées à l'âge et au sexe .....	11
1.1.3. Autres facteurs modifiant l'activité des transaminases.....	11
1.1.4. Sensibilité et spécificité des transaminases.....	12
1.1.5. Définition de la « normalité » .....	12
1.1.6. Caractérisation d'une élévation des transaminases.....	14
1.1.7. Autres enzymes et éléments du bilan hépatique .....	14
1.2. Données épidémiologiques .....	17
1.2.1. Prévalence de transaminases élevées dans la population.....	17
1.2.2. Une situation de plus en plus fréquente en médecine générale .....	18
1.2.3. Une exploration étiologique parfois insuffisante.....	18
1.2.4. Des difficultés diagnostiques .....	19
1.3. Perturbations légères et modérées des transaminases : étiologies fréquentes .....	20
1.3.1. Obésité et syndrome métabolique .....	20
1.3.2. Alcool.....	22
1.3.3. Hépatite virale Chronique B et C.....	23
1.3.4. Hépatite médicamenteuse .....	28
1.3.5. Hémochromatose génétique.....	31
1.4. Autres étiologies .....	36
1.4.1. Causes dysimmunitaires.....	37
1.4.2. Causes génétiques .....	38
1.4.3. Causes toxiques.....	40

1.4.4.	Autres causes virales .....	41
1.4.5.	Causes hépatiques diverses .....	41
1.4.6.	Causes musculaires .....	43
1.4.7.	Causes endocriniennes .....	43
1.4.8.	Causes diverses .....	44
1.4.9.	Hypertransaminasémies de cause indéterminée.....	45
1.5.	Transaminases faiblement augmentées: comment explorer ? .....	47
1.5.1.	Données consensuelles de la littérature .....	47
1.5.2.	Sujets à discussion dans la littérature.....	49
1.5.3.	Algorithmes décisionnels de la littérature.....	52
2.	Objectifs de l'étude .....	55
2.1.	Objectifs principaux.....	56
2.2.	Objectifs secondaires .....	56
3.	Matériel et méthode.....	57
3.1.	Population et terrain d'étude.....	58
3.1.1.	Population étudiée.....	58
3.1.2.	Terrain d'étude.....	60
3.2.	Déroulement de l'étude.....	60
3.2.1.	Recueil des données .....	60
3.2.2.	Analyse des données .....	61
3.3.	Données recueillies .....	62
3.3.1.	Questionnaire 1 : étude des pratiques médicales .....	62
3.3.2.	Questionnaire 2 : étude étiologique .....	64
3.4.	Bibliographie .....	66
4.	Résultats .....	67
4.1.	Questionnaire initial : enquête sur les pratiques professionnelles .....	68
4.1.1.	Caractéristiques de la population .....	68
4.1.2.	Recherche des facteurs de risque .....	69
4.1.3.	Attitude diagnostique .....	71
4.1.4.	Bilan étiologique.....	72

4.1.5.	Pertinence de l'échographie abdominale .....	76
4.1.6.	Tests statistiques .....	76
4.2.	Etude des étiologies d'hypertransaminasémie inférieure à 5 fois la normale .....	77
4.2.1.	Données générales .....	77
4.2.2.	Description de la population .....	79
4.2.3.	Variables du bilan hépatique.....	84
4.2.4.	Echographie abdominale.....	87
4.2.5.	Fibroscan et Biopsie.....	88
4.2.6.	Diagnostics présomptifs.....	88
4.2.7.	Avis hépato-gastro-entérologique.....	95
5.	Récapitulatif.....	98
5.1.	Questionnaire d'évaluation des pratiques.....	99
5.2.	Etude étiologique .....	100
6.	Discussion .....	102
6.1.	Questionnaire 1 : étude des pratiques .....	103
6.1.1.	Principaux résultats et implications majeures.....	103
6.1.2.	Critique de la méthodologie.....	108
6.2.	Questionnaire 2 : étude étiologique .....	110
6.2.1.	Principaux résultats et implications majeures.....	110
6.2.2.	Critique de la méthodologie.....	119
6.2.3.	Performance du bilan proposé .....	121
6.2.4.	Stéatopathie dysmétabolique : problématiques et perspectives.....	122
	Conclusion.....	125
	Glossaire.....	128
	Annexes.....	131
	Bibliographie.....	149
	Serment d'Hippocrate .....	162

## Table des Figures

Figure 1. Distribution des ALAT dans une population (d'après Johnston DE, Special considerations in interpreting liver function tests, American Family Physician, 1999 <sup>(3)</sup> ) .....	13
Figure 2. Incidence de l'élévation des ALAT chez des hommes regroupés en huit groupes selon leur degré d'obésité. Comparaison entre patients buveurs et non buveurs, d'après Nomura et al <sup>(26)</sup> .....	22
Figure 3. Evolution de l'hémochromatose en 5 stades cliniques de sévérité croissante d'après l'HAS en 2005 <sup>(88)</sup> (d'après Brissot et al. 2004 <sup>(91)</sup> ) .....	34
Figure 4. Éléments standard de prise en charge de l'hémochromatose selon l'HAS (2005) <sup>(92)</sup>	35
Figure 5. Stratégie de dépistage de l'hémochromatose selon l'ANAES (2004) <sup>(15)</sup> .....	36
Figure 6: Recherche des facteurs de risque d'hépatopathie et du statut vaccinal VHB en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique).....	71
Figure 7. Bilan biologique étiologique proposé par les médecins interrogés en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique).....	73
Figure 8. Sérologies virales demandées en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique) .....	74
Figure 9. Bilan général et martial demandé, en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique) .....	75
Figure 10. Répartition des réponses concernant la pertinence d'une échographie abdominale (N=68) .....	76
Figure 11. Répartition des médecins en fonction du nombre de patients inclus par médecin (N=28) .....	78
Figure 12. Répartition des patients par commune d'exercice des médecins (N=74).....	78
Figure 13. Répartition géographique des patients inclus par commune d'exercice (en légende le nombre de patients inclus pour chaque commune concernée) .....	79
Figure 14. Répartition du nombre de facteurs de risque par patient et par sexe, en effectifs (N=74) .....	82
Figure 15. Répartition des patients en fonction du nombre de leurs traitements, en effectifs (N=74).....	83
Figure 16. Distribution des diagnostics de stéatopathie dysmétabolique (N=56).....	90

## Table des Tableaux

Tableau 1: Principaux médicaments incriminés à l'origine d'hypertransaminasémie. D'après Vital Durand D., Hypertransaminasémies modérées. Auteurs du livre : Rousset H, Vital Durand D, Dupond JL, Pavic M. Diagnostics difficiles en médecine interne. Edition Maloine. Novembre 2008 <sup>(31)</sup> .....	30
Tableau 2: Etiologies en biopsie des patients présentant une élévation asymptomatique des transaminases sans étiologie retrouvée après une première évaluation non invasive : résultats de 4 études prospectives .....	46
Tableau 3: Répartition des médecins ayant répondu à l'enquête par âge et par sexe .....	68
Tableau 4: Distribution des demandes complémentaires associées au choix de contrôle des transaminases avec bilan hépatique "élargi" .....	72
Tableau 5. Recherche d'auto-immunité, de céruloplasmine et d'alpha-1-antitrypsine.....	75

Tableau 6. Distribution des patients en fonction du sexe et de l'indice de masse corporelle (IMC), N=74.....	80
Tableau 7. Répartition des facteurs de risque d'hépatopathie et du vaccin VHB par sexe .....	81
Tableau 8. Principaux traitements des patients par famille de médicaments. Le nombre de patients concernés est représenté en effectifs et en pourcentages de l'effectif total (N=74) ...	84
Tableau 9. Distribution par sexe des diagnostics évoqués (N=74) .....	89
Tableau 10. Répartition par sexe des diagnostics évoqués pour les patients présentant une seule atteinte (N=42) .....	89
Tableau 11. Répartition par sexe des diagnostics associés à la stéatopathie dysmétabolique (N=56) .....	90
Tableau 12. Etiologie médicamenteuse évoquée : répartition par famille de médicaments (N=21) .....	93
Tableau 13. Comparaison des variables des populations adressées à un hépato-gastro-entérologue versus non adressées.....	97
Tableau 14. Comparaison de la répartition des IMC de notre étude avec la population Française (données de l'étude ObEpi <sup>(16)</sup> ) .....	111

## Table des Annexes

Annexe 1. Algorithme décisionnel de l'association américaine de gastro-entérologie (2002) face à une faible perturbation des transaminases (inférieure à 5 fois la norme) .	132
Annexe 2. Algorithme diagnostic initial pour un patient présentant de faibles élévations d'aminotransférases selon Giannini et al (2005) <sup>(10)</sup> .....	133
Annexe 3. Algorithme décisionnel d'exploration d'une élévation des ALAT selon Limdi et al (2003) <sup>(9)</sup> .....	134
Annexe 4. Stratégie diagnostique devant une hypertransaminasémie selon Vital-Durand et al <sup>(31)</sup> .....	135
Annexe 5. Examens biologiques susceptibles d'orienter la recherche étiologique d'une hypertransaminasémie modérée selon Vital-Durand et al <sup>(31)</sup> .....	135
Annexe 6. Démarche diagnostique devant une augmentation modérée et prolongée des transaminases selon Imbert et al <sup>(20)</sup> .....	136
Annexe 7. Algorithme d'exploration d'une élévation des ALAT proposé par MUSANA et al <sup>(119)</sup> .....	137
Annexe 8. Questionnaire 1 : Etude des pratiques .....	138
Annexe 9. Questionnaire 2 : Etude étiologique .....	142

# Introduction

---

Le dosage des transaminases sériques est une prescription biologique fréquente en médecine générale. Ces tests sont pratiqués non seulement pour des patients suspects de maladie hépatique, mais aussi pour des patients asymptomatiques. Ils sont régulièrement utilisés pour des bilans de santé, des bilans d'assurance, ou lors d'hospitalisations sans rapport avec une pathologie hépatique<sup>(1)</sup>. Ces examens sont aujourd'hui facilement accessibles et leur usage de plus en plus fréquent, entraînant de nombreuses découvertes fortuites d'anomalies biologiques. La constatation d'une faible perturbation des transaminases pose régulièrement au médecin généraliste le problème des choix d'investigations. En effet les diagnostics possibles sont nombreux, de gravité et de potentiel évolutif variables.

Le bilan étiologique d'une cytolyse aiguë avec élévation franche des transaminases, supérieure à 10 fois la norme, est bien standardisé<sup>(2)</sup>. En revanche, une faible perturbation peut être le témoin d'une pathologie hépatique ou métabolique rare, dont le diagnostic est souvent plus difficile à établir. Elle peut aussi révéler une hépatopathie chronique, susceptible d'évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire<sup>(3)</sup>.

Plusieurs études de prévalence ont été menées de 1985 à 2000 sur des populations de donneurs de sang, dans l'ouest de l'Europe et aux Etats-Unis<sup>(4) (5) (6) (7)</sup>. En France, les dernières études datent de 1987<sup>(4)</sup> et 1993<sup>(5)</sup>. Elles ont permis d'identifier les étiologies les plus fréquentes d'une élévation chronique des transaminases. Parmi elles, les hépatites virales B et C, l'alcool, l'obésité, la toxicité médicamenteuse et l'hémochromatose étaient les principales causes de pathologies hépatiques chroniques. Dans la plupart des cas, le diagnostic de ces hépatopathies permet de proposer un traitement curatif étiologique ou d'améliorer le pronostic. Cependant, les résultats de ces études faites sur donneurs de sang ne peuvent être extrapolés qu'avec prudence en population générale.

Différents algorithmes décisionnels ont été publiés pour proposer une démarche diagnostique adaptée devant une hypertransaminasémie. Depuis le guideline de l'association Américaine de Gastro-entérologie (AGA)<sup>(1)</sup>, les attitudes proposées par les différents auteurs au cours des 10 dernières années<sup>(8) (9) (10) (11)</sup> n'ont pas permis de retenir un algorithme consensuel. La Haute Autorité de Santé (HAS), la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) ou l'European Association for the Study of the Liver (EASL), n'ont encore édité aucune recommandation à ce sujet.

Concernant l'exploration des faibles perturbations, les divergences d'opinion portent essentiellement sur le choix des investigations à réaliser en première et seconde intention. Si certaines publications incitent à réaliser d'emblée un bilan étiologique minimal <sup>(10)</sup>, d'autres suggèrent un contrôle à distance afin d'éliminer les erreurs de laboratoire et les cytolyses transitoires <sup>(12) (13)</sup>. En l'absence de référentiel précis, on peut s'interroger sur l'attitude des médecins généralistes face à cette situation fréquente : ces faibles perturbations sont-elles toujours explorées et par quels examens ? Notre première étude a cherché à décrire les pratiques des médecins généralistes face à une faible perturbation des transaminases.

A ce jour, l'alcool reste une cause fréquente, qui doit être recherchée systématiquement. Les hépatites virales B et C semblent sous-diagnostiquées puisque près de 50% des sujets porteurs ne connaissent pas leur statut sérologique <sup>(14)</sup>. L'hémochromatose est encore trop souvent diagnostiquée à un stade tardif <sup>(15)</sup>. Par ailleurs, l'augmentation récente de la prévalence de l'obésité dans la population française <sup>(16)</sup> suggère une fréquence accrue des stéatopathies dysmétaboliques, comme on l'observe aux Etats-Unis <sup>(17)</sup>. En s'appuyant sur les étiologies curables les plus fréquemment retrouvées dans la littérature, nous avons proposé un bilan systématique de première intention. Nous avons pour objectif de tester la validité de ce bilan en pratique courante et de confirmer son utilité en analysant les principales étiologies des faibles perturbations des transaminases en situation de soins primaires.

# 1. Généralités et données bibliographiques

---

## 1.1. Rappels physiologiques

Les transaminases sont les enzymes les plus spécifiques de la cytolysse hépatique<sup>(18)</sup>. La définition de la cytolysse hépatique est anatomo-pathologique. Cela va de la perméabilité membranaire jusqu'à la nécrose, lésion la plus grave, en passant par l'œdème et l'apoptose. En pratique courante, la cytolysse est définie par l'élévation de l'activité sérique des transaminases. Sur le plan biochimique, les transaminases sont deux enzymes cytosoliques qui assurent le transfert de groupements aminés à partir de l'alanine et de l'acide aspartique, pour former les acides pyruvique et oxaloacétique.

### 1.1.1. Définition biochimique et répartition

**L'alanine aminotransférase (ALAT)**, anciennement dénommée « sérum glutamo-pyruvique transférase (SGPT), est présente essentiellement dans les hépatocytes, dans le cytoplasme, et accessoirement dans les muscles et le rein. Il n'y a pas d'iso-enzymes spécifiques d'un tissu donné. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 45 heures<sup>(19)</sup>.

**L'aspartate aminotransférase (ASAT)**, anciennement dénommée « sérum glutamo-oxaloacétique transférase (SGOT)» a une distribution beaucoup plus large, dans le foie (dans les mitochondries à 90%), mais aussi dans le cœur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau. Il n'y a pas d'iso-enzymes spécifiques d'un tissu donné. Le dosage sanguin estime la partie cytoplasmique de cette enzyme, soit environ 10% du total<sup>(20)</sup>. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 17 heures. Cette différence de demi-vie entre ALAT et ASAT explique que les ASAT se normalisent plus rapidement que les ALAT dans les situations aiguës<sup>(19)</sup>. La méthode de dosage utilisée en France est généralement spectrophotométrique à +30°. Le taux normal se situe pour la plupart des laboratoires français entre 5 et 30 UI/l pour les ALAT et entre 5 et 25 UI/l pour les ASAT<sup>(21)</sup>.

### 1.1.2. Modifications des valeurs liées à l'âge et au sexe

Chez l'adulte, les transaminases sont nettement plus élevées chez les hommes que chez les femmes et varient avec l'âge <sup>(22)</sup>. Jusqu'à l'âge de 15 ans, l'activité de l'ASAT est légèrement supérieure à celle de l'ALAT. Ce rapport s'inverse après 15 ans pour les hommes et environ 20 ans pour les femmes <sup>(19)</sup>. A l'âge adulte, l'activité de l'ASAT est légèrement inférieure à celle de l'ALAT, jusqu'à l'âge de 60 ans où les activités tendent à s'équilibrer.

Il convient donc de se référer à des normes de laboratoire établies en fonction de l'âge et du sexe. La limite supérieure varie peu entre l'âge de 25 et 60 ans. Un ajustement à l'âge des références de laboratoire n'est donc pas nécessaire pour cette population, qui comprend la plupart des patients porteurs de pathologie hépatique chronique <sup>(19)</sup>. Dufour et al recommandent d'utiliser des normales hautes différentes en fonction du sexe, mais également pour les enfants et les adultes âgés de plus de 60 ans. En pratique, les laboratoires n'adaptent pas leurs normes sauf en fonction de l'âge.

### 1.1.3. Autres facteurs modifiant l'activité des transaminases

D'autres facteurs doivent être considérés dans l'interprétation des transaminases : la variabilité intra-individuelle circadienne est de 16% pour les ALAT et de 18% pour les ASAT <sup>(23)</sup>. La variabilité au cours de la journée peut atteindre 45% pour les ALAT en cas d'hépatopathie chronique <sup>(24)</sup>. La variation d'un jour à l'autre peut atteindre 10 à 15% d'amplitude <sup>(19)</sup>. On retrouve également l'augmentation de l'IMC (indice de masse corporelle) comme facteur de variabilité, dans la mesure où il peut augmenter le taux des ASAT et des ALAT jusqu'à 50 % <sup>(22) (25) (26)</sup>. L'exercice physique peut augmenter le taux d'ASAT lorsqu'il est intense <sup>(19)</sup>.

L'hémolyse augmente les transaminases de façon prédominante sur les ASAT <sup>(27)</sup>. Les pathologies musculaires induisent une augmentation des ASAT supérieure à celle des ALAT. Un mauvais conditionnement des échantillons avant l'analyse en laboratoire entraîne des variations, notamment en cas de conservation à température ambiante. Ces erreurs sont minorées par une conservation au froid (moins de 4% de variation à 7 jours pour les ALAT). Pour les ASAT, les résultats sont augmentés en cas de retard d'analyse, et ce quel que soit le

mode de conservation <sup>(28)</sup>. Certains traitements peuvent interférer avec la mesure du laboratoire pour des raisons purement chimiques, sans qu'il n'y ait aucun lien avec une atteinte hépatique. C'est le cas de hautes concentrations de paracétamol, d'érythromycine, de vitamine C <sup>(21)</sup> ou d'acide amino-salicylique (Pentasa®) dans le sérum testé <sup>(29)</sup>. Enfin, la marge d'erreur du laboratoire dans la mesure des transaminases est respectivement de 20% pour les ALAT et 15 à 20% pour les ASAT <sup>(19)</sup>.

#### **1.1.4. Sensibilité et spécificité des transaminases**

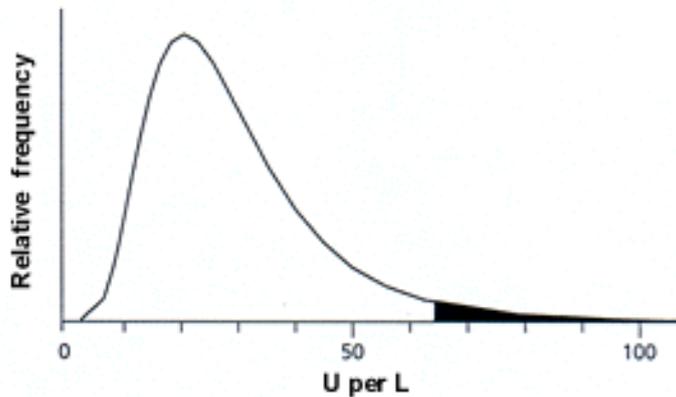
Du fait de ces différentes causes de variabilité, les transaminases sont considérées comme peu spécifiques de cytolyse hépatique, bien qu'elles soient très sensibles <sup>(18)</sup>. Ce sont en effet les marqueurs biologiques les plus spécifiques d'une atteinte hépatique et de la nécrose hépatocytaire <sup>(30)</sup>. La spécificité est plus marquée pour les ALAT, conséquence de leur distribution essentiellement hépatique dans l'organisme <sup>(21) (29)</sup>. Il est établi que la spécificité hépatique augmente avec des taux plus élevés des transaminases <sup>(18) (31)</sup>.

Lorsque les transaminases sont utilisées en association avec les autres tests disponibles du bilan hépatique (GGT, PAL), la sensibilité et la spécificité augmentent pour la détection d'une pathologie hépatique <sup>(32)</sup>. Cependant, le degré d'élévation des transaminases n'est pas corrélé avec l'importance de la nécrose hépatocytaire trouvée lors d'une biopsie hépatique. Il n'y a qu'une faible corrélation entre le degré d'augmentation et la gravité des lésions histologiques <sup>(1) (8) (20) (33)</sup>. Une diminution rapide de leur taux lors d'une hépatite aiguë peut être en rapport avec une diminution du nombre d'hépatocytes viables, et s'avérer de très mauvais pronostic <sup>(30)</sup>.

#### **1.1.5. Définition de la « normalité »**

Les valeurs physiologiques et leur intervalle de distribution (2,5-97,5) sont fournis par le laboratoire, en fonction de la technique et de la population de référence <sup>(34)</sup>. Deux méthodes permettent de définir les valeurs normales des transaminases dans une population de référence « en bonne santé ». On peut éliminer 2,5% de sujets ayant des valeurs basses et 2,5% des sujets ayant des valeurs hautes. On peut aussi exclure les sujets ayant plus de deux déviations standard en plus ou en moins de la médiane.

Par définition, 5% des sujets de la population de référence ont des valeurs physiologiques en dehors des normes de laboratoire. 2,5% ont des valeurs supérieures à la norme. Par ailleurs, la distribution typique des niveaux d'ALAT et d'ASAT ne suit pas une courbe de Gauss classique et symétrique, mais plutôt une courbe logarithmique qui s'effile et s'allonge du côté des valeurs hautes<sup>(3)(34)</sup> (figure 1).



*Figure 1. Distribution des ALAT dans une population (d'après Johnston DE, Special considerations in interpreting liver function tests, American Family Physician, 1999<sup>(3)</sup>)*

Trois notions se dégagent de ce constat :

- certains sujets en bonne santé peuvent avoir une augmentation modérée de l'activité des transaminases tout en ayant un foie histologiquement normal.
- Il est possible que certains sujets utilisés pour l'échantillonnage de laboratoire présentent une maladie hépatique occulte, bien que présumés sains (hépatite C, stéatose hépatique)<sup>(35)</sup>.
- La valeur normale est arbitraire puisqu'il s'agit d'une courbe continue. Le choix de la valeur normale haute est fondamental. Un abaissement de la valeur normale augmente la sensibilité mais diminue la valeur prédictive positive, puisque davantage de sujets sains auront des valeurs anormales<sup>(36)</sup>. A l'inverse un seuil plus élevé augmente la valeur prédictive positive mais diminue la sensibilité. L'abaissement des normales hautes et notamment des ALAT est un sujet récemment très discuté dans la littérature<sup>(35)(36)(37)</sup>.

### 1.1.6. Caractérisation d'une élévation des transaminases

La grande variabilité des techniques et des normes retenues en fonction des laboratoires incite à exprimer les résultats des transaminases en multiples de la normale plutôt qu'en valeur absolue <sup>(19)</sup>. La valeur est notée 5N pour une augmentation de 5 fois la norme haute. Cette méthode permet de minimiser les variations entre les laboratoires <sup>(19)</sup> et de caractériser la perturbation en « légère », « modérée » et « sévère ».

Différents cut-off existent dans la littérature. On peut retenir la définition de perturbation légère pour des valeurs de 1 à 5 fois la normale, de perturbation modérée pour des valeurs de 5 à 15 fois la normale, et des perturbations sévères pour des valeurs supérieures à 15 fois la normale, en référence à la classification de l'American Gastroenterological Association <sup>(1)</sup>. D'autres normes placent à 3 la limite entre léger et modéré <sup>(30)</sup>, d'autres encore placent à 10 <sup>(10) (21)</sup> ou à 20 <sup>(30)</sup> la différence entre modérée et sévère.

Les élévations des transaminases sont volontiers classées en fonction de leur caractère aigu ou chronique. On définit la chronicité par une persistance au-delà de 6 mois <sup>(1) (13) (31) (38)</sup>. Les augmentations sévères des transaminases sont en général le fait des hépatites aiguës. Les élévations plus modérées ou légères sont considérées comme chroniques lorsqu'elles persistent au-delà de 6 mois.

### 1.1.7. Autres enzymes et éléments du bilan hépatique

Si les transaminases sont des marqueurs de cytolyse, elles sont peu spécifiques de la fonction hépatique et de la gravité de l'atteinte. D'autres paramètres biologiques sont utiles dans l'interprétation du bilan hépatique, afin de faire la différence entre cytolyse et cholestase, et d'évaluer plus précisément la fonction hépatique.

#### a) Phosphatases alcalines et gamma glutamyl-transpeptidases.

Les phosphatases alcalines (PAL) et les gamma glutamyl-transpeptidases (GGT) sont les marqueurs habituels de cholestase <sup>(30)</sup>, qui est définie par l'atteinte des mécanismes d'excrétion biliaire. Les phosphatases alcalines augmentent en cas de cholestase, mais également au cours de la croissance, de la grossesse et en cas de lésions osseuses <sup>(30) (32)</sup>.

L'activité sérique de la GGT est peu spécifique, mais très sensible de cholestase (30). Elle peut être élevée dans toutes les maladies hépatobiliaires mais aussi dans l'alcoolisme chronique, après la prise de médicaments inducteurs, au cours de maladies non digestives, de l'obésité, de l'hyperlipémie, du diabète ou quelquefois sans cause décelable. En pratique, son élévation atteste de l'origine hépatique d'une élévation des phosphatases alcalines<sup>(9)</sup>. Les PAL et les GGT sont toutes les deux élevées dans 90% des cas lors d'une cholestase<sup>(3)</sup>.

ASAT, ALAT, GGT et PAL permettent de classer les perturbations du bilan hépatique en cholestase ou cytolysé, selon la prédominance de l'anomalie. Une prédominance sur les transaminases signe une cytolysé hépatique, alors qu'une franche prédominance sur les GGT et PAL est plutôt indicateur de cholestase<sup>(38)</sup>. Aucune de ces anomalies ne renseigne sur l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire qui nécessite un dosage du taux de prothrombine (TP), de l'albumine, la bilirubine et du facteur V<sup>(32)</sup>.

## **b) Bilirubine**

La bilirubine est un produit de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine. Son excrétion de l'organisme est réalisée de façon prédominante par sécrétion dans la bile<sup>(1)</sup>. La bilirubine est insoluble et nécessite une transformation chimique par le foie avant son excrétion pour être solubilisée : la glucurono-conjugaison. Elle est présente sous deux formes dans le sérum :

- une forme directe qui correspond à la forme conjuguée (soluble)
- une forme indirecte qui correspond à la forme non conjugué (non soluble<sup>(32)</sup>).

Les normes de la bilirubine représentent la balance entre la production (dégradation de l'hémoglobine) et son élimination hépatique<sup>(9)</sup>.

Plusieurs pathologies primitives ou acquises peuvent entraîner une augmentation de la bilirubine comme une hémolyse, la maladie de Gilbert, une obstruction des canaux biliaires, une cholestase intra-hépatique, une hépatite ou une cirrhose<sup>(1)</sup>. Le dosage de bilirubine est un élément important de l'analyse d'un bilan hépatique perturbé : c'est un marqueur de cholestase mais aussi d'insuffisance hépatocellulaire. Son taux augmente dans la cirrhose (score de Child-Pugh). C'est un marqueur tardif de défaillance hépatique, car 10% de tissu hépatique sain suffisent à maintenir des taux normaux de bilirubine<sup>(39)</sup>.

### c) TP, facteur V, albuminémie.

Ces tests biologiques sont plus spécifiques de la fonction hépatique <sup>(32)</sup>. Ils servent à évaluer la gravité d'une pathologie hépatique. Le TP est un marqueur spécifique de la fonction hépatique <sup>(1)</sup>, en absence de carence en vitamine K ou de traitement anti-coagulant. Il est un indicateur important pour interpréter un bilan hépatique anormal, particulièrement dans les situations à risque d'évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire <sup>(1)</sup>.

Le TP est le reflet de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation I, II, V, VII, et X <sup>(19)</sup>. C'est le rapport entre temps de Quick d'un témoin sain et le temps de Quick du sujet. Lorsque le TP est normal, il est proche de 100%. Il est considéré comme pathologique s'il est inférieur à 70%. Il peut varier rapidement : à titre d'exemple, en cas de carence il peut se normaliser en 6 heures suite à un apport de vitamine K. Il ne devient anormal que lorsque 80% de la capacité de synthèse hépatique est altérée <sup>(3)</sup>. Le TP fait le pronostic dans les hépatites aiguës, mais il est aussi associé au pronostic des hépatites chroniques. C'est un des trois paramètres biologiques du score d'évolution de la cirrhose (score de Child-Pugh), avec l'albumine et la bilirubine.

Le facteur V est un facteur de coagulation non vitamine K dépendant, synthétisé par le foie. Il est donc un reflet plus spécifique que le TP de la fonction hépatocellulaire, surtout dans les situations de carence en vitamine K ou de prise d'anticoagulants oraux.

L'albumine est un marqueur de la fonction hépatique moins spécifique <sup>(32)</sup>. C'est la protéine la plus abondante du sérum. Bien qu'elle soit synthétisée uniquement par le foie, une diminution de son taux ne reflète pas seulement une pathologie hépatique <sup>(32)</sup> ; elle peut aussi être le marqueur d'une perte de protéine (syndrome néphrotique, entéropathie, brûlure), d'un catabolisme protéique, d'une corticothérapie ou d'une malnutrition <sup>(39)</sup>. Du fait de sa demi-vie longue (21 jours), elle est davantage un marqueur de pathologie chronique que de pathologie aiguë. L'albumine est un marqueur pronostic de la cirrhose <sup>(19)</sup> (score de Child-Pugh).

## 1.2. Données épidémiologiques

### 1.2.1. Prévalence de transaminases élevées dans la population

Par définition, 2,5% de la population devrait présenter une augmentation des transaminases. L'étude de grandes séries de donneurs de sang, en France ou à l'étranger, a permis d'approcher une mesure de la prévalence. Il existe une grande variabilité des mesures faites par les différentes études de la littérature. Elles retrouvent une fréquence d'hypertransaminasémie comprise entre 1 et 5%, avec des extrêmes atteignant 0,5% et 7,9%. Ces différences s'expliquent par le choix de critères d'inclusion différents et selon la population étudiée.

Ainsi une étude parue en 2003 aux Etats Unis, menée par J. Clark et al auprès de 20050 américains de 1988 à 1994, retrouvait une prévalence de 7.9% d'hypertransaminasémie dans la population étudiée <sup>(17)</sup>. L'étude de Kundrotas et al réalisée entre 1988 et 1989 sur 19877 donneurs de sang parmi des recrues de l'armée de l'air américaine retrouvait une prévalence de 0.5% <sup>(6)</sup>. Cet écart d'estimation est lié à la valeur seuil retenue dans chaque étude et à la prévalence des infections virales, de l'obésité et de l'alcoolisme dans les populations concernées <sup>(31)</sup>. Il est probable que les moyennes d'âge et la prévalence de maladie hépatique ne peuvent pas être identiques entre un échantillon de la population des Etats-Unis, et un échantillon de donneurs sanguins parmi les jeunes recrues de l'armée de l'air.

En Espagne, l'étude de Lozano et al retrouvait en 1998 une prévalence de 4,8% pour la population masculine et 2% pour la population féminine <sup>(7)</sup>. En France, aucune étude récente de grande envergure de ce type n'a évalué la prévalence de ces hypertransaminasémies ni la répartition des causes retrouvées. L'étude de Driss publiée en 1989 sur 1100 donneurs de sang parisiens retrouvait 2.7% d'augmentation d'ALAT, mais 4.8% si on prenait en compte les élévations d'ALAT et ASAT <sup>(4)</sup>. L'étude de Dao et al (1993) <sup>(5)</sup> retrouvait 1% de sujets présentant des ALAT supérieures à 1,5 fois la normale dans le Calvados <sup>(40)</sup>. La plupart de ces études de prévalence ont été réalisées sur des populations de donneurs de sang. On ne peut extrapoler ces résultats à la population générale qu'avec prudence.

## 1.2.2. Une situation de plus en plus fréquente en médecine générale

Le dosage des transaminases sériques est l'une des prescriptions biologiques les plus fréquentes, en raison des informations diagnostiques qu'elle peut fournir dans des circonstances cliniques très variées <sup>(41)</sup>. L'automatisation des bilans biologiques hépatiques a rendu ces examens facilement accessibles. Il s'ensuit une augmentation de leur usage et du nombre de découvertes fortuites d'anomalies du bilan hépatique, pour des patients suspects de maladie hépatique, mais aussi en routine pour des patients asymptomatiques. Toute la difficulté est de définir quels patients investiguer, pour dépister précocement des hépatopathies chroniques curables, sans multiplier pour autant les examens complémentaires inutiles.

## 1.2.3. Une exploration étiologique parfois insuffisante

Certains patients diagnostiqués en centre hospitalier pour des hépatites virales B ou C présentent des perturbations des transaminases depuis plusieurs années, parfois suivies en médecine générale sans avoir été investiguées de façon exhaustive. Une étude rétrospective de Sherwood <sup>(41)</sup>, réalisée en Angleterre en 1995, portait sur 933 patients ambulatoires ayant présenté des tests hépatiques anormaux (ASAT, ALAT, GGT ou PAL à au moins 2 fois la normale). Parmi ces patients, 531 avaient eu ce bilan pour une maladie hépatique connue et étaient déjà suivis. Pour les 342 restants, 38 avaient eu des contrôles normaux à distance, et 157 étaient identifiés comme ayant eu des examens complémentaires partiels ou insuffisants.

La reprise du bilan de ces 157 patients avait abouti à retrouver 97 patients qui avaient une hépatopathie chronique (101 avaient eu une biopsie hépatique pour l'étude). 42 sujets avaient une hépatopathie alcoolique (dont 23 une cirrhose), 26 avaient une stéatopathie dysmétabolique (dont 11 avaient une fibrose significative en biopsie), 2 avaient une hépatite B, 6 une hépatite C, et 4 une hémochromatose. Cette étude montrait que des bilans hépatiques perturbés sont parfois négligés et insuffisamment explorés. Un bilan exhaustif des perturbations persistantes du bilan hépatique permet de diagnostiquer des pathologies d'évolution potentiellement graves.

#### 1.2.4. Des difficultés diagnostiques

Les causes des élévations aiguës et élevées des transaminases (supérieures de 10 à 15 fois la normale selon les référentiels) ne posent pas de problème diagnostique, car le champ est limité et bien répertorié. Celui des hypertransaminasémies légères (moins de 5 fois la norme) est beaucoup plus vaste. En effet de nombreuses maladies hépatiques chroniques et extra-hépatiques peuvent être responsables d'une augmentation légère des transaminases. Si parfois les pathologies associées sont bénignes, d'autres justifient d'être dépistées du fait de leur potentiel évolutif péjoratif.

Aucune recommandation officielle n'a été publiée en France sur le sujet, ni par la Haute Autorité de Santé (HAS) ni par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Aux vues de la littérature, les publications sont pourtant nombreuses à proposer des algorithmes décisionnels. Des évaluations coût-efficacité ont été réalisées<sup>(13) (42)</sup>, mais laissent souvent la décision finale à la situation clinique et aux convictions du praticien. Pour aborder ce sujet, il convient de définir quelles sont les étiologies retrouvées face à une perturbation légère à modérée des transaminases.

## 1.3. Perturbations légères et modérées des transaminases : étiologies fréquentes

Les étiologies d'une élévation modérée et prolongée des transaminases sont nombreuses. Parmi elles, 5 doivent être particulièrement recherchées, du fait de leur fréquence, de leur potentiel évolutif péjoratif, et de leur caractère curable en cas de dépistage précoce.

### 1.3.1. Obésité et syndrome métabolique

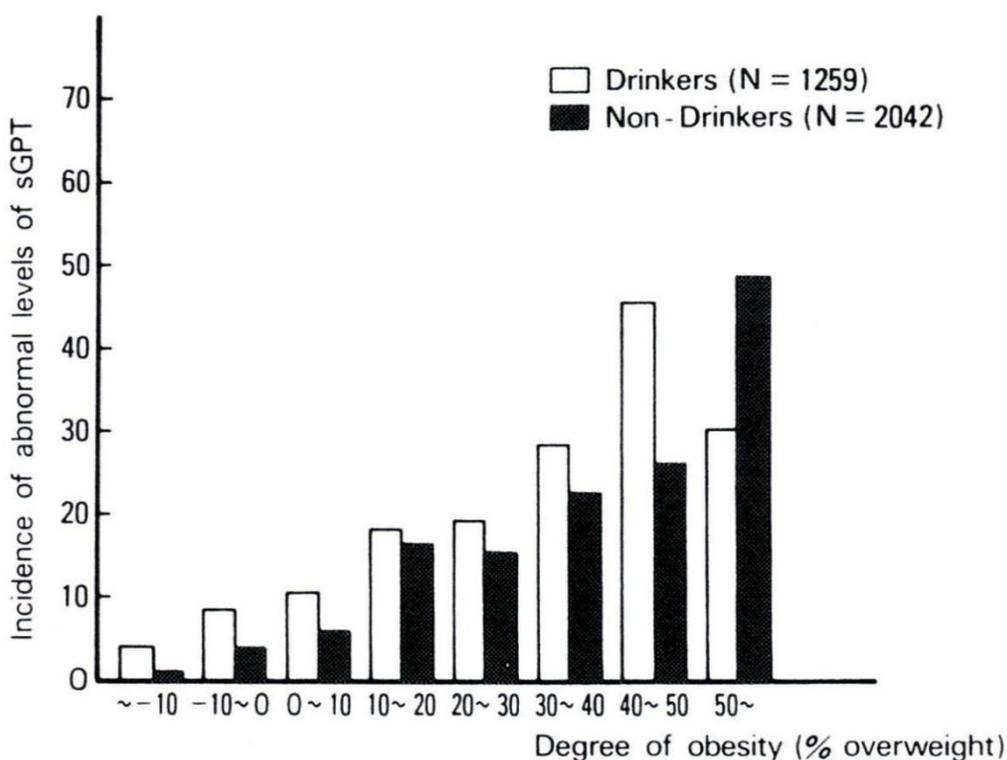
L'obésité mais aussi une prise de poids récente, peuvent être responsables d'une élévation des ALAT, liée à une stéatose hépatique. Dans les sociétés occidentales, elle constitue désormais la cause principale des anomalies modérées des transaminases <sup>(22)</sup>. L'étude de Nomura et al a montré que 24% des sujets obèses et non alcooliques avaient des ALAT supérieures à la norme, contre 5% des sujets contrôles sobres et de poids normal <sup>(26)</sup>. Cette anomalie s'accroît avec la surcharge pondérale et peut atteindre une fréquence de 50% dans l'obésité pathologique (Figure 2). En général l'élévation des transaminases est prédominante sur les ALAT, ce qui peut être une aide diagnostique <sup>(20) (31)</sup>.

L'étude de Kariv et al, réalisée sur des effectifs importants, a établi que le taux d'ALAT est corrélé de façon significative au sexe masculin, à l'âge, à la glycémie à jeun, à la cholestérolémie, au taux de triglycérides et surtout à l'indice de masse corporelle (IMC) <sup>(43)</sup>. Certains de ces paramètres définissent le syndrome métabolique, qui associe une obésité tronculaire (périmètre abdominal supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme), une hypertension artérielle modérée, une hyperglycémie à jeun modérée, une élévation des triglycérides plasmatiques modérée et une diminution du HDL cholestérol <sup>(44)</sup>. La valeur moyenne des ALAT est principalement corrélée à l'IMC et au degré de stéatose hépatique. Les éléments cliniques les plus utiles sont la mesure du périmètre abdominal et de l'IMC <sup>(45)</sup>.

La stéatose hépatique diffuse peut être mise en évidence par échographie, puisque cet examen a une bonne sensibilité (83%) et une spécificité proche de 100% <sup>(46)</sup>. La tomodensitométrie et l'IRM peuvent être utilisées, mais elles ne sont pas plus performantes <sup>(47)</sup> et s'avèrent plus coûteuses <sup>(46)</sup>. La stéatose doit atteindre au moins 30% de la masse hépatique pour être détectable par échographie <sup>(46) (48)</sup>. De plus, elle ne permet pas de préciser

les lésions de fibrose sous-jacentes à la stéatose <sup>(48)</sup>. En effet, les ponctions-biopsies hépatiques réalisées chez ces sujets peuvent révéler une stéatose simple, une stéatohépatite (ou NASH pour non alcoholic Steatohepatitis), une fibrose ou une véritable cirrhose. La stéatohépatite pourrait représenter jusqu'à dans 1/3 des cas de stéatopathie dysmétabolique <sup>(49)</sup>. Seule la biopsie hépatique permet à ce jour d'établir de façon formelle le diagnostic de stéatohépatite <sup>(13)</sup> <sup>(46)</sup>. Cependant l'élévation des transaminases est un indice prédictif de stéatohépatite <sup>(31)</sup>, et l'élévation progressive du rapport ASAT/ALAT est un indice de fibrose sévère <sup>(50)</sup>. Toutefois, les valeurs d'ALAT ne sont pas corrélées au degré de stéatose ou de fibrose <sup>(49)</sup>.

La prise concomitante d'alcool aggrave les lésions observées <sup>(51)</sup>, de même que la prise de médicaments hépatotoxiques (en particulier le paracétamol) <sup>(31)</sup>. Plusieurs études ont montré que l'hypertransaminasémie chez des patients en surpoids constitue un marqueur prédictif d'évolution vers un diabète de type 2 <sup>(52)</sup>. Un régime hypocalorique et un exercice physique régulier s'accompagnent d'une franche diminution des transaminases <sup>(31)</sup>. Une réduction pondérale de 10% est associée à une normalisation dans 90% des cas, mais cette amélioration biologique n'assure pas la régression de l'inflammation et du risque d'évolution vers la fibrose <sup>(53)</sup>. La stéatohépatite présente un risque évolutif vers la cirrhose dans 20% des cas à long terme, et donc vers le carcinome hépatocellulaire <sup>(31)</sup>. La consommation d'alcool augmente le risque de carcinome hépatocellulaire en cas de stéatohépatite <sup>(54)</sup>. Si en France l'étiologie des carcinomes hépatocellulaires reste l'alcool dans 72% des cas, la stéatohépatite en est la deuxième cause (19% des cas). Cette proportion est susceptible de progresser <sup>(55)</sup>. C'est le cas des stéatopathies dysmétaboliques qui augmentent progressivement en prévalence depuis 20 ans <sup>(45)</sup>.



*Figure 2. Incidence de l'élévation des ALAT chez des hommes regroupés en huit groupes selon leur degré d'obésité. Comparaison entre patients buveurs et non buveurs, d'après Nomura et al<sup>(26)</sup>*

### 1.3.2. Alcool

Selon les études, une consommation excessive d'alcool représente 10 à 30 % des causes de perturbation des transaminases<sup>(31)</sup>. En France, on estime que 5 à 6 millions de personnes ont une consommation d'alcool à risque, et que 1.5 à 2 millions de Français sont alcoolodépendants<sup>(56)</sup>. C'est aussi la deuxième cause de mortalité évitable en France, par implication directe ou indirecte. Les causes de mortalité sont représentées pour moitié par le cancer des voies aéro-digestives supérieures (10500 décès en France en 2002), et 40% de cirrhose (8500 décès par cirrhose éthylique en France en 2002)<sup>(57)</sup>. Il existe une nette prédominance masculine avec un rapport de 4 à 1 parmi les buveurs excessifs<sup>(58)</sup>. La lutte contre l'alcoolisme est un objectif majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixe le seuil de consommation excessive à 21 unités d'alcool par semaine (soient 21 verres par semaine ou 3 verres par jour) pour les hommes et 14 unités d'alcool par semaine (soit 14 verres par semaine ou 2 verres par jour) pour les femmes.

La prise chronique d'alcool peut induire une cytolyse chronique, qui peut révéler une hépatite alcoolique aiguë, une stéatose, une cirrhose. Il est parfois difficile de mettre en évidence une consommation excessive d'alcool, face à la déniation de certains patients. Des questionnaires simples (MAST, CAGE) peuvent aider à dépister une consommation alcoolique excessive. Des anomalies biologiques peuvent conforter la suspicion clinique. Dans deux tiers des cas, on retrouve une élévation du volume globulaire moyen érythrocytaire (VGM), et dans la moitié des cas une élévation des GGT.

Le rapport ASAT / ALAT est un indice classique pour distinguer les hépatopathies d'origine alcoolique des hépatopathies non alcooliques<sup>(59)</sup>. Le rapport est supérieur à 1 dans 92% des cas, et supérieur à 2 dans plus de 70 % des cas d'hépatopathie d'origine alcoolique<sup>(21)</sup>. Ce rapport est inférieur à 1 dans plus de 95% des cas pour d'autres causes d'hépatite aiguë ou chronique<sup>(60)</sup>. La valeur diagnostique de ce rapport augmente quand le taux d'ASAT est inférieur à 300 UI/l (10 fois la normale). C'est le cas pour 98% des malades ayant une hépatopathie alcoolique<sup>(59)</sup>. Cet indice ASAT /ALAT est un marqueur fort de l'étiologie alcoolique. La principale exception est constituée par l'élévation progressive du rapport ASAT/ALAT lorsqu'une hépatite chronique arrive au stade de cirrhose, et ce quelle qu'en soit l'origine. Un rapport supérieur à 1 peut alors être observé en dehors de toute participation alcoolique<sup>(50)(61)</sup>.

### **1.3.3. Hépatite virale Chronique B et C**

Les infections virales B et C sont à l'origine de 10 à 20% des élévations chroniques des transaminases. Elles seraient à l'origine de 4000 à 5000 décès par an en France. Ces décès sont liés à une cirrhose dans près de 95% des cas, et dans 33.1% des cas à un carcinome hépatocellulaire associé à la cirrhose<sup>(62)</sup>. Les hépatites virales B et C font l'objet d'un plan national de lutte en France de 2009 à 2012<sup>(63)</sup>.

#### **a) Infection par le virus de l'hépatite B (VHB)**

On estime à ce jour que plus de 2 milliards de personnes dans le monde ont rencontré l'hépatite B, et 350 à 400 millions de personnes seraient porteuses d'une infection chronique, soit environ 20% des sujets contaminés. 3% des porteurs chroniques sont européens<sup>(64)</sup>. En

France, ils seraient près de 300 000, soit 0,65% de la population. 55% d'entre eux ne connaîtraient pas leur statut sérologique positif<sup>(14)</sup>. Les dernières études montrent un faible recul de l'incidence en France, imputable à l'existence d'un vaccin recombinant efficace disponible pour le public depuis 1990 mais largement diffusé depuis 1994<sup>(63)</sup>. Le portage chronique conduit à une cirrhose hépatique à un rythme de 2% à 5% par an<sup>(65) (66)</sup>. L'évolution ultime est l'insuffisance hépatique terminale. Dans ce cas, la greffe hépatique est le seul traitement curatif possible.

Le portage chronique est associé à un risque augmenté de développer un carcinome hépatocellulaire. Ce risque est d'environ 2% par an, avec un risque cumulé sur 5 ans de 15 à 20% pour les patients porteurs chroniques au stade de cirrhose<sup>(66)</sup>. Il est différent selon le stade de la maladie : 0.1% par an pour les porteurs asymptomatiques de l'antigène Hbs, 1% par an pour les patients porteurs d'une hépatite chronique B, et entre 3 et 10% par an pour les patients au stade de cirrhose hépatique<sup>(65)</sup>. L'insuffisance hépatique terminale et le carcinome hépatocellulaire seraient responsables de près d'un million de décès dans le monde chaque année. Il est donc essentiel de dépister un portage chronique de l'hépatite B, d'autant plus que de nombreux traitements ont aujourd'hui prouvé leur efficacité et préviennent l'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Le portage chronique est le plus souvent asymptomatique. Un des modes de découverte est une augmentation modérée et persistante des transaminases.

Le diagnostic repose sur la recherche de l'antigène Hbs (AgHbs). Chez les sujets AgHbs positifs, la recherche de l'ADN viral sérique permet de quantifier la réplication du virus. Chez les sujets AgHbs négatifs, il est peu probable qu'une infection par le virus VHB soit responsable d'une augmentation des transaminases. La sérologie peut être faussement négative à la phase initiale de l'infection, et en cas de mutation génomique du VHB. La recherche d'anticorps Hbc (Ac Hbc) peut identifier dans ce cas le virus de l'hépatite B, ainsi que la recherche d'ADN circulant du virus par une technique sensible de PCR<sup>(67)</sup>. En pratique la recherche de l'AgHbs et de l'Ac Hbc reste la base du diagnostic des infections virales B, car la détection de l'ADN circulant peut être intermittente<sup>(31)</sup>. Le dosage de l'anticorps Hbs (Ac Hbs) est positif en cas de guérison de l'hépatite B ou de vaccination efficace. L'antigène Hbs n'est alors plus décelable. Si l'Ac Hbc est positif, il s'agit d'une guérison d'une hépatite B. Si l'Ac Hbc est négatif, il s'agit d'une vaccination ou d'une guérison avec perte des Ac Hbc.

## **b) Infection par le virus de l'hépatite C (VHC)**

Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN de la famille des flaviviridae. Il a été identifié en 1989. Six génotypes coexistent et conditionnent la réponse thérapeutique. On estime que 3% de la population mondiale, soit 170 millions d'individus, sont infectés par l'hépatite C <sup>(68)</sup>. Cette prévalence est très variable d'un continent à l'autre et dépend de la population testée. En France les données de l'INVS de 2004 rapportent une prévalence stable depuis 20 ans. 0,84% de la population française est porteuse de l'Anticorps VHC (Ac VHC), soit environ 367000 personnes. Parmi elles 65% ont une hépatite C chronique soit 220000 personnes. Seulement 57% de ces patients connaissent leur statut sérologique <sup>(14)</sup>. 80 à 85% des patients ayant rencontré le virus vont développer une hépatite virale chronique. Après 20 ans d'évolution chronique, on estime que 20% de ces malades vont présenter une cirrhose <sup>(69)</sup>. Au cours de l'hépatite C chronique, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 2 à 4 % par an, et de 7% par an lorsque la cirrhose est déclarée. La co-infection par l'hépatite B et C augmente l'incidence du carcinome hépatocellulaire à 13% par an au stade de cirrhose <sup>(70)</sup>.

Le diagnostic d'infection virale C est établi par les tests sérologiques (anticorps anti-VHC) de troisième génération (type ELISA), qui ont une excellente sensibilité et spécificité. En cas de positivité, une PCR pour confirmer et quantifier la réplication du VHC est nécessaire. La PCR peut être pratiquée en cas de résultat douteux en test ELISA ou à la phase initiale de l'infection aiguë <sup>(13)</sup>. Deux études récentes ont montré que 10 à 20% des sujets présentant une hypertransaminasémie d'origine inexpliquée par les tests usuels présentaient une infection virale identifiée par une technique sensible de PCR <sup>(71)(72)</sup>.

## **c) Facteurs de risque des hépatites B et C**

Les facteurs de risque des hépatites virales B et C sont aujourd'hui bien identifiés. Ces facteurs de risque sont pour l'hépatite B:

- un comportement sexuel à risque (rapports sexuels avec partenaires multiples, non protégés, ou homosexuels)
- un voyage en pays de forte endémie
- une consommation de drogues par voie intraveineuse ou par voie nasale
- une exposition au sang (professions médicales) ou une exposition nosocomiale

Pour l'hépatite C, ces facteurs de risque sont:

- un antécédent transfusionnel ou de produits dérivés du sang (surtout avant 1991)

- une consommation de drogues par voie intraveineuse ou par voie nasale
- une exposition au sang (professions médicales) ou une exposition nosocomiale
- des tatouages ou piercing réalisés dans des mauvaises conditions d'hygiène (sans matériel à usage unique)

Ces facteurs de risque doivent être recherchés à l'interrogatoire lors de la découverte d'un bilan hépatique perturbé <sup>(1) (73)</sup>. En effet, il est recommandé d'effectuer un test de dépistage à un patient présentant un facteur de risque <sup>(74)</sup>. L'existence associée d'une anomalie des transaminases doit faire rechercher ces pathologies <sup>(13)</sup>.

La transfusion a été la première cause reconnue de transmission de l'hépatite C, et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990. On estime entre 100 000 et 400 000 le nombre de patients qui auraient été infectés sur ce mode en France <sup>(68)</sup>. Le risque a été réduit progressivement, par l'introduction d'étapes d'inactivation virale dans la préparation des fractions coagulantes (1987) puis des poches de plasma frais congelé (1992). L'éviction des donneurs à risque a été instaurée par dépistage sérologique systématique du VHC de première génération (1990), de deuxième génération (1991) et de troisième génération (1993).

Depuis le premier juillet 2001, le dépistage génomique viral VHC a permis de réduire la fenêtre sérologique à 13 jours <sup>(68)</sup>. Concernant l'hépatite B, un dépistage systématique de l'Ag Hbs est réalisé depuis 1971, et celui de l'Ac Hbc depuis 1988. Du fait de ces évolutions, la contamination post-transfusionnelle est devenue exceptionnelle, évaluée à moins de un cas par an en France depuis 2001. Le facteur de risque persiste pour un antécédent transfusionnel antérieur à 1991.

L'usage de drogues, surtout par voie intraveineuse, est un facteur de risque clairement identifié de contamination par l'hépatite C. On estime la prévalence du VHC entre 40 et 60% dans les populations toxicomanes en France, et leur taux de séroconversion à 10% par an. Le partage de seringue mais aussi celui de la paille pour les drogues prises par voie intra-nasale expliquent ce mode de contamination <sup>(68)</sup>. Pour l'hépatite B, on estime que ce mode de contamination est retrouvé pour 2% des nouveaux patients diagnostiqués <sup>(63)</sup>.

Un comportement sexuel à risque (rapports sexuels non protégés, homosexualité) est surtout un facteur de risque d'exposition à l'hépatite B. Ce mode de contamination est discuté pour l'hépatite C, et probablement très rare. Il représenterait plus de 35% des modes de contamination des patients diagnostiqués pour une hépatite B en France en 2005 (premier facteur de risque retrouvé) <sup>(62)</sup>. La contagiosité pour un rapport sexuel serait de 30 à 80% en moyenne contre 0.1 à 10% pour le VIH <sup>(75)</sup>.

L'exposition au sang est un mode de contamination classique. Le risque moyen de transmission lors d'exposition à du sang contaminé est évalué à 30% pour l'hépatite B, 3% pour l'hépatite C (et 0,3% pour le VIH) <sup>(75)</sup>. Ces chiffres marquent la haute contagiosité du virus de l'hépatite B, et sa grande résistance dans le milieu extérieur (7 jours). L'existence de ce risque a entraîné une prise en compte du risque nosocomial et iatrogène lors des actes invasifs (chirurgie, endoscopie, hémodialyse). Cela a induit un durcissement des règles d'hygiène hospitalière depuis 1997. Suite à ces dispositions, le nombre de contaminations nosocomiales est aujourd'hui très réduit. L'exposition au sang explique aussi le facteur de risque lié aux tatouages et aux piercings lorsqu'ils ne sont pas réalisés dans des conditions d'hygiène « hospitalière » (utilisation de matériel à usage unique) <sup>(68)</sup>.

Un voyage dans un pays d'endémie est la deuxième cause retrouvée lors d'un diagnostic d'hépatite B. C'est le cas dans 22% des cas d'hépatite B diagnostiqués en 2006 <sup>(62)</sup>. La transmission mère-enfant est connue pour l'hépatite B et C. Elle impose une prise en charge néonatale spécifique et un dépistage systématique au cours de la grossesse. Récemment, un faible statut socio-économique a été décrit comme facteur de risque indépendant pour les hépatites B et C <sup>(76)</sup>. Les facteurs de risque de transmission ne sont pas retrouvés dans 29% des cas d'hépatite B aiguë, et dans 15% des cas d'hépatite C lors du diagnostic <sup>(63)</sup>.

#### **d) De nouvelles perspectives de traitements**

Pour l'hépatite B, l'introduction récente des analogues nucléosidiques a amélioré la qualité de la prise en charge. Le Tenofovir (VIREAD®) et l'Entecavir (BARACLUD®) permettent un contrôle quasi constant de la réplication virale, et une amélioration des lésions d'activité de fibrose. Pour certains patients, l'interféron reste un traitement utile. Cette nouvelle prise en charge a considérablement réduit les risques de morbi-mortalité, sous réserve d'une observance et d'une surveillance satisfaisante <sup>(77)</sup>.

Concernant le virus VHC, l'efficacité des traitements actuels dépend du génotype du virus. L'association interféron-peguylé et ribavirine permet de guérir 90% des génotypes 2, 70% des génotypes 3, mais seulement 40% des génotypes 1. Le développement des stratégies antivirales C « ciblées » contre la réplication virale (inhibiteurs de protéase, inhibiteurs de polymérase, inhibiteurs NS5A) devrait permettre dans un avenir proche de guérir trois quarts des patients <sup>(77)</sup>. La problématique des hépatites virales est donc surtout d'améliorer le dépistage des patients, afin de leur permettre d'accéder à un traitement et de diminuer la contamination (politiques de prévention pour les toxicomanes pour l'hépatite C, promotion du vaccin pour l'hépatite B) <sup>(63)</sup>.

#### e) Vaccination de l'hépatite B

Un vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1994. Largement diffusé en France entre 1994 et 1998, la polémique sur la survenue de pathologies démyélinisantes suite à l'exposition au vaccin a entraîné une baisse importante du nombre de vaccinations en France. Les dernières études montrent une augmentation de la couverture vaccinale chez les nourrissons. Elle est passée de moins de 30% avant 2003 à 42% en 2007 <sup>(78)</sup>. En population générale, on peut l'estimer à 30% des adultes. La vaccination reste indiquée en période néonatale, à l'adolescence, pour des voyages en pays de forte endémie, pour tous les professionnels de santé et pour l'entourage des sujets porteurs chroniques <sup>(78)</sup>.

### 1.3.4. Hépatite médicamenteuse

On estime qu'une cause médicamenteuse est retrouvée dans 10% des cas d'élévation des transaminases <sup>(31)</sup>. Cette étiologie est particulièrement fréquente chez le sujet âgé. Le foie joue un rôle majeur dans l'élimination des médicaments. L'hépatocyte assure la transformation de nombreux médicaments en métabolites, dont certains peuvent être toxiques. L'enquête systématique devant une hypertransaminasémie peut s'appuyer sur le fichier bibliographique des atteintes médicamenteuses <sup>(79)</sup>, ou sur le site internet « hepatox » <sup>(80)</sup>. De nombreux médicaments peuvent être incriminés, mais certaines familles sont plus fréquemment concernées (tableau 1).

On retrouve une perturbation du bilan hépatique pour trois quarts des patients recevant un traitement anticonvulsivant <sup>(1) (81)</sup> (75% ont une élévation des GGT, 25% une élévation des

ALAT), un tiers de ceux recevant un antipsychotique, et 15 à 20% de ceux prenant un traitement chronique par paracétamol <sup>(31)</sup> <sup>(82)</sup>. La phytothérapie en automédication est également incriminée par sa toxicité directe ou les interactions qu'elle peut engendrer. L'hépatotoxicité survient habituellement dans les deux mois après l'initiation d'un traitement, mais aucun médicament ne doit être négligé, même les plus anciens. Le risque de gravité lié à une hypertransaminasémie de cause médicamenteuse est difficile à apprécier. Une élévation des transaminases inférieure à 2 fois la normale est considérée comme bénigne, mais une augmentation à plus de 3 fois la normale impose l'arrêt des médicaments en cause. Il existe alors un risque d'hépatotoxicité grave, en particulier s'il existe des signes de cholestase <sup>(31)</sup>.

Anti-infectieux
Isoniazide +/- rifamycine
Pyrazinamide
Amoxicilline
Nitrofurantoïne
Sulfamide
Antifongique
Antirétroviraux
Analgésiques et Anti-inflammatoires
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Paracétamol
Méthotrexate
Allopurinol
Antihypertenseurs
Inhibiteurs de l'enzyme de Conversion
Inhibiteurs des Récepteurs de l'Angiotensine II
Hypolipémiants
Statines
Fibrates
Antidiabétiques
Sulfamides hypoglycémiantes
Thiazolidinédiones
Anticoagulants et Antiagrégants
Héparines
Ticlopidine
Psychotropes
Anticonvulsivants
Neuroleptiques
Antidépresseurs
Anticholinestérasiques
Divers
Amiodarone
BCG-Thérapie
Herbes médicinales

**Tableau 1: Principaux médicaments incriminés à l'origine d'hypertransaminasémie.**

*D'après Vital Durand D., Hypertransaminasémies modérées. Auteurs du livre : Rousset H, Vital Durand D, Dupond JL, Pavic M. Diagnostics difficiles en médecine interne. Edition Maloine. Novembre 2008<sup>(31)</sup>*

### 1.3.5. Hémochromatose génétique

L'hémochromatose est la maladie génétique la plus fréquente identifiée dans la population caucasienne <sup>(83)</sup>. La transmission est autosomique récessive, de pénétrance incomplète et d'expressivité variable <sup>(15)</sup>. Le type I est lié dans plus de 90% des cas à la mutation homozygote C282Y dans le chromosome 6 (6p21.3), ou plus rarement à une mutation composite C282Y / H63D. L'hémochromatose conduit à une surcharge tissulaire en fer par accumulation progressive. Cette surcharge a pour conséquence l'apparition de cardiopathies, d'hépatopathies (cirrhose, carcinome hépatocellulaire), d'atteintes pancréatiques (diabète) ou articulaires, pour la plupart irréversibles dès lors qu'elles sont installées <sup>(84)</sup>.

La prévalence de la maladie a été estimée en 1999 entre 1,6 et 4,6 pour 1000 dans la population d'origine européenne. La fréquence du génotype C282Y homozygote dans la population française varie entre 0,2 et 0,8% (soit environ 1 pour 250 habitants). Le nombre exact de malades en France est inconnu, du fait de la pénétrance incomplète de la maladie. Certains auteurs estiment que la pénétrance est de l'ordre de 1% <sup>(15)</sup>, mais les études à ce sujet ne sont pas univoques.

Le diagnostic est difficile et souvent établi avec retard, en raison de la grande variabilité de l'expression clinique de la maladie <sup>(15)</sup>. Les symptômes apparaissent plutôt après l'âge de 40 ans. Ils sont variables, aspécifiques et inconstants : asthénie chronique, arthralgies, myalgies, hypogonadisme chez l'homme, mélanodermie, douleurs abdominales, hépatomégalie, diabète, insuffisance cardiaque <sup>(84)</sup>. La cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire sont les complications les plus péjoratives en termes de pronostic <sup>(85)</sup>. Le risque de cirrhose est 13 fois plus important chez les porteurs d'hémochromatose héréditaire que dans la population générale.

Une prise en charge précoce par saignée prévient de façon efficace l'apparition d'atteintes viscérales secondaires, et normalise l'espérance de vie <sup>(86)</sup> des sujets pris en charge avant le stade de cirrhose <sup>(20) (84) (87)</sup>. Une cirrhose constituée induite par l'hémochromatose ne régresse pas malgré la mise en place de saignée <sup>(84)</sup>, mais peut se stabiliser. Au stade de fibrose, certaines études concluent à une régression ou une stabilisation de la fibrose, et moins

d'évolution vers la cirrhose <sup>(85)</sup>. Un dépistage précoce prévient donc la morbidité et la mortalité liée à la maladie, particulièrement sur les conséquences hépatiques <sup>(84)</sup>.

Du fait de la difficulté diagnostique, de l'intérêt d'une prise en charge précoce et de la prévalence relativement importante en France, un dépistage biologique systématique a été discuté en France en 2004 par l'ANAES (Association Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) <sup>(15)</sup>. Le rapport coût-efficacité n'a pas été jugé suffisant pour mettre en place un tel dépistage. L'ANAES recommande par contre un dépistage familial systématique des sujets identifiés, et un dépistage individuel des patients symptomatiques.

Une élévation très modérée des transaminases peut être un mode révélateur de l'hémochromatose. Elle est souvent inférieure à 3 fois la normale <sup>(20)</sup>. Elle apparaît au stade 2 de la maladie, lorsque la surcharge en fer est réelle et constituée. Le stade 2 est celui pour lequel le traitement par saignées doit être institué. Dans l'histoire de la maladie, le stade 0 est totalement asymptomatique, avec une biologie normale. Le stade 1 est marqué par l'élévation du coefficient de saturation de la transferrine à plus de 45%. C'est la première anomalie biologique détectable (figure 3). C'est au stade 2 de la maladie que la ferritinémie devient anormale (plus de 300 µg/l) <sup>(88)</sup>. La cytololyse apparaît tardivement. C'est un élément prédictif de cirrhose qui impose la réalisation d'une biopsie hépatique <sup>(38)</sup>(figure 4).

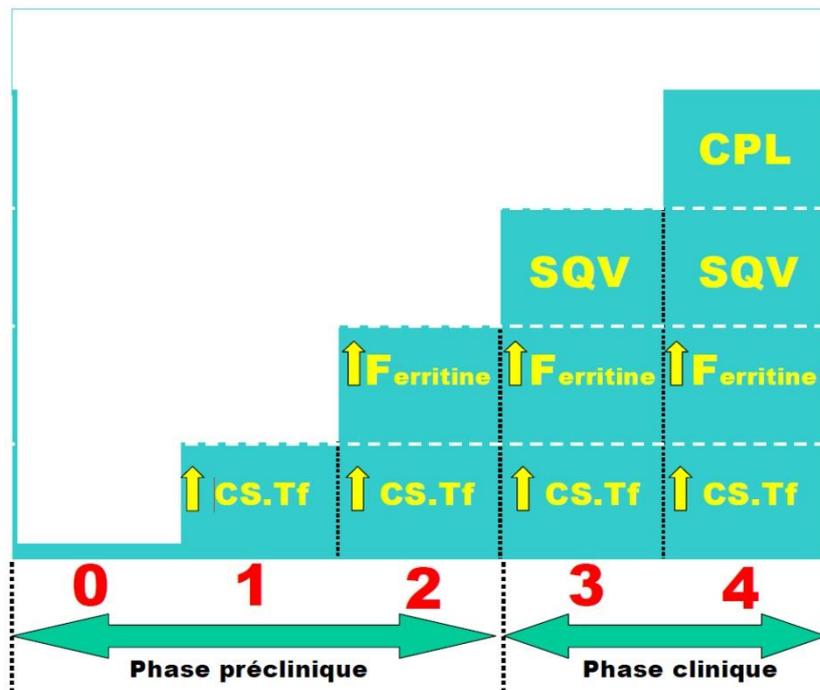
Les examens à visée diagnostique sont d'abord indirects : l'usage du coefficient de saturation de la transferrine est nettement plus sensible et spécifique de l'hémochromatose que le dosage de la ferritinémie. Lorsqu'il dépasse 50% pour les femmes et 60% pour les hommes, il a une sensibilité de 92%, une spécificité de 93% <sup>(83)</sup>, une valeur prédictive positive de 7% pour le diagnostic d'hémochromatose homozygote <sup>(89)</sup>. Un cut-off à 45% apporte une sensibilité à plus de 90% mais diminue la valeur prédictive positive à 2% <sup>(89)</sup>, en identifiant d'autres causes de surcharge en fer modérée (hépatopathie alcoolique, stéatohépatite, hépatite C chronique) <sup>(83)</sup>. Le cut-off à 45% est retenu par l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) <sup>(84)</sup>, mais aussi par la HAS en France <sup>(88)</sup>.

La ferritinémie est peu spécifique, particulièrement en cas de syndrome inflammatoire, d'hépatopathie alcoolique, d'hépatite C chronique ou de néoplasie. Par contre, associée au coefficient de saturation de la transferrine, elle a une valeur prédictive négative excellente de 97% <sup>(83)</sup>. En cas d'hémochromatose avérée, des taux de ferritinémie supérieurs à 1000 ng/ml sont corrélés au degré de fibrose hépatique <sup>(83)</sup>.

La fréquence de l'hémochromatose et son potentiel évolutif péjoratif justifient un dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine, en cas de perturbation modérée des transaminases. Une anomalie franche de ces deux paramètres doit faire réaliser une recherche génétique du gène HFE <sup>(31)</sup> <sup>(90)</sup>. La cytolyse chronique, toutes causes confondues, augmente artificiellement les variables sériques de charge en fer. Elle augmente la ferritinémie surtout, mais peut aussi augmenter la saturation de la transferrine, indépendamment de toute surcharge en fer <sup>(38)</sup>. La recherche génétique permet alors de lever le doute.

Plusieurs approches sont proposées selon les sociétés savantes. L'ANAES (2004) recommande le dosage du coefficient de saturation de la transferrine, et en cas de valeur pathologique, de réaliser une recherche génétique <sup>(15)</sup>. L'EASL (European Association for the Study of the Liver) propose quant à elle en 2010 une recherche de la ferritinémie en première intention, puis le dosage du coefficient de saturation en cas de ferritinémie augmentée. En cas d'augmentation du coefficient de saturation à plus de 45%, une recherche génétique est proposée.

En l'absence de mutation homozygote, le diagnostic le plus fréquent est celui d'hépatosidérose dysmétabolique chez des sujets en surpoids ou qui présentent des critères de syndrome dysmétabolique <sup>(49)</sup>. Une forme grave d'hémochromatose génétique doit être envisagée chez des sujets jeunes lorsqu'il existe des cas familiaux, ou une augmentation de la charge hépatique en fer constatée en IRM ou sur une biopsie hépatique <sup>(85)</sup>.



*Figure 3. Evolution de l'hémochromatose en 5 stades cliniques de sévérité croissante d'après l'HAS en 2005<sup>(88)</sup> (d'après Brissot et al. 2004<sup>(91)</sup>)*

**SQV** : Symptômes affectant la qualité de vie

**CPL** : complications potentiellement létales

**CS.Tf** : coefficient de saturation de la transferrine

<b>TABLEAU I. ÉLÉMENTS STANDARD DE PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE</b>			
<b>ÉVALUATION INITIALE : INTERROGATOIRE, EXAMEN CLINIQUE, BILAN MARTIAL (FERRITINÉMIE &amp; CS-TF)</b>			
<b>STADES</b>	<b>STADE 0</b>	<b>STADE 1</b>	<b>STADES 2, 3 &amp; 4</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptôme</li> <li>CS-Tf &lt; 45 %</li> <li>Ferritinémie normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptôme</li> <li>CS-Tf &gt; 45 %</li> <li>Ferritinémie normale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptôme</li> <li>CS-Tf &gt; 45 %</li> <li>Hyperferritinémie</li> </ul>
<b>BILAN INITIAL COMPLÉMENTAIRE</b>	Pas d'examens complémentaires		
<b>TRAITEMENT</b>	Pas de traitement		
<b>SUIVI</b>	<p>Tous les 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interrogatoire</li> <li>examen clinique</li> <li>ferritinémie &amp; CS-Tf</li> </ul>	<p>Chaque année :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interrogatoire</li> <li>examen clinique</li> <li>ferritinémie &amp; CS-Tf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>À chaque saignée : interrogatoire et évaluation clinique.</li> <li>En phase d'induction : en début de traitement, contrôle mensuel de la ferritinémie lors des saignées jusqu'à atteinte du seuil de 300 µg/l chez un homme et 200 µg/l chez une femme. En dessous de ces valeurs, contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées.</li> <li>En phase d'entretien : contrôle de la ferritinémie toutes les 2 saignées. Contrôle de l'hémoglobinémie dans les 8 jours qui précèdent la saignée.</li> <li>Suspendre les saignées en cas d'hémoglobinémie &lt; 11 g/dl.</li> </ul> <p><b>Suivi des complications à adapter en fonction de la clinique</b> (par ex. dépistage du carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose, suivi du diabète, etc.)</p>
			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Rechercher une atteinte :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pancréatique (glycémie à jeun) ;</li> <li>hépatique (transaminases, échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ;</li> <li>cardiaque (échographie pour les stades 3 et 4) ;</li> <li>gonadique (dosage testostérone s'il s'agit d'un homme) ;</li> <li>osseuse (ostéodensitométrie) en présence de cofacteurs d'ostéoporose.</li> </ul> </li> <li><b>Orienter vers un spécialiste</b> en fonction de la clinique et en cas d'anomalie du bilan (en particulier si ferritinémie ≥ 1 000 µg/l).</li> </ul> <p><b>Traitement dépletif par saignée</b> (jusqu'à 7 ml/kg sans dépasser 550 ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase d'induction par saignée au maximum hebdomadaire : poursuivre jusqu'à ce que la ferritinémie devienne ≤ 50 µg/l.</li> <li>Phase d'entretien par saignée tous les 2, 3 ou 4 mois (en fonction des patients) : maintenir la ferritinémie ≤ 50 µg/l.</li> </ul> <p><b>Traitement des complications</b> à adapter en fonction de la clinique.</p>

Figure 4. Éléments standard de prise en charge de l'hémochromatose selon l'HAS (2005) <sup>(92)</sup>

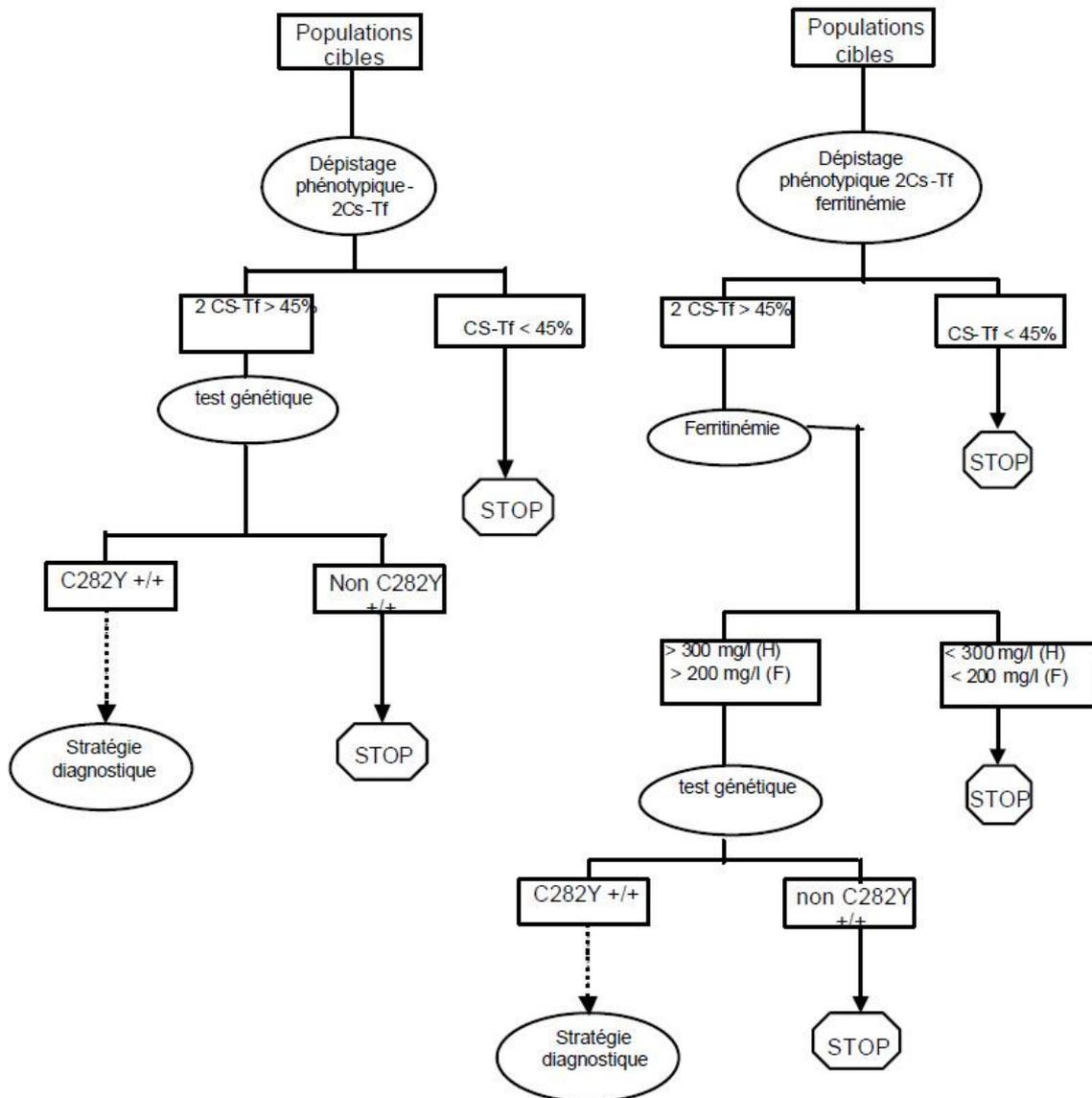


Figure 5. Stratégie de dépistage de l'hémochromatose selon l'ANAES (2004) <sup>(15)</sup>

## 1.4. Autres étiologies

Il existe de nombreuses autres causes de perturbations faibles et modérées des transaminases. Ces causes sont plus rares en soins primaires.

## 1.4.1. Causes dysimmunitaires

### a) Hépatites auto-immunes

C'est une cause rare d'hypertransaminasémie. L'hépatite auto-immune affecte le sexe féminin dans 70% des cas, avec deux pics de fréquence entre 10 et 20 ans et entre 40 et 60 ans. Le diagnostic repose sur une hypergammaglobulinémie supérieure à 2 fois la normale, le dosage des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti muscle lisse (AML) de spectre anti-actine, et plus rarement des anti-LKM 1 (Liver Kidney Microsome). C'est un diagnostic rare, de spécialité, qui nécessitera une biopsie hépatique <sup>(20)</sup>.

### b) Maladie cœliaque

Elle peut être identifiée pour 5 à 10% des sujets présentant une hypertransaminasémie chronique d'origine indéterminée <sup>(93) (94)</sup>. Ce chiffre concerne une population ayant bénéficié d'un bilan de première intention négatif (pas de consommation d'alcool, pas de traitement médicamenteux chronique, pas de surcharge en fer ou auto-immunité). La fréquence de cette pathologie est très inférieure sur une population explorée en première intention. Plus récemment, l'étude française multicentrique de V. De Ledinghen retrouvait seulement 1,1% de maladie de cœliaque en biopsie devant une hypertransaminasémie persistante inexplicée <sup>(95)</sup>.

Actuellement, la recherche d'anticorps anti-transglutaminase constitue la première étape de la recherche de la maladie cœliaque. Ces anticorps de type IgA ont une grande sensibilité, mais une faible spécificité. En cas de positivité, des biopsies duodénales permettent de confirmer le diagnostic. Chez tous ces patients, un régime sans gluten entraîne une normalisation des transaminases <sup>(31) (96)</sup>.

### c) Cholangite auto-immune

La cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive sont caractérisées par des signes biologiques de cholestase <sup>(31)</sup>. Une augmentation des transaminases peut être associée, mais c'est un diagnostic rare habituellement du ressort du spécialiste.

#### **d) Maladies dysimmunitaires systémiques**

Au cours du lupus érythémateux disséminé, une hypertransaminasémie a été observée chez 25 à 30% des sujets <sup>(21)</sup>. Elle peut correspondre à une authentique hépatite auto-immune, à risque d'évoluer vers la cirrhose. En général la cholestase prédomine. Le rôle potentiellement toxique des traitements doit être discuté <sup>(38)</sup>. Des anomalies du bilan hépatique sont parfois observées au cours de la sclérodermie, du syndrome de Gougerot-Sjögren, de la polyarthrite rhumatoïde, de la péri-arthrite noueuse, de la maladie de Horton et de la maladie de Still <sup>(21)</sup>.

#### **1.4.2. Causes génétiques**

En dehors de l'hémochromatose génétique, deux autres atteintes sont classiquement associées à une augmentation des transaminases.

##### **a) Déficit en alpha-1-antitrypsine**

L'alpha-1-antitrypsine est un inhibiteur de protéases, dont le déficit d'origine organique conduit à l'accumulation d'une protéine intra-hépatocytaire anormale. La maladie est liée à un état homozygote dont la fréquence dans la race caucasienne est de l'ordre de 1/5000. La précocité des symptômes conduit le plus souvent à un diagnostic pédiatrique. Une atteinte hépatique significative affecte 10 à 15% des enfants déficients <sup>(97)</sup>. Cette hépatopathie d'évolution variable peut conduire à une cirrhose avant l'âge de 20 ans. C'est la première cause de transplantation hépatique chez l'enfant.

Chez l'adulte, la manifestation principale est un emphysème pulmonaire. Une cirrhose survient dans 20 à 40% des cas, avec un risque de carcinome hépatocellulaire comparable à celui des cirrhoses éthyliques ou virales B et C. Une atteinte hépatique a pu être observée chez des sujets hétérozygotes, y compris avec un taux sérique normal d'alpha-1-antitrypsine <sup>(31)</sup>. Ce diagnostic est évoqué devant une baisse de l'alpha-1-globine à l'électrophorèse des protéines sériques. Il n'existe pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique. Cette pathologie rare ne semble pas justifier un dépistage systématique en première intention.

## **b) Maladie de Wilson**

Il s'agit d'une toxicose cuprurique, caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, hépatique, cérébrale et péri-cornéenne. C'est une maladie génétique autosomique récessive du gène ATP7B, portée par le chromosome 13. La prévalence de l'état homozygote est estimée entre 1/30000 et 1/300000<sup>(98)</sup>. La prévalence estimée en France est de 1/25000<sup>(99)</sup>. En l'absence d'étude épidémiologique, on estime entre 700 et 1800 le nombre de cas dans notre pays selon l'HAS<sup>(100)</sup>. La maladie se révèle chez environ 40% des patients par des symptômes hépatiques, chez 35% par des signes neurologiques et chez 10% des patients par des troubles psychiatriques. Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent entre l'âge de 5 et 35 ans. Dans les autres cas, les premières manifestations sont hématologiques, rénales, hématologiques, dermatologiques ou ostéo-articulaires<sup>(101)</sup>.

Le diagnostic de la maladie de Wilson peut être difficile à établir, du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques. Fait rare pour une maladie génétique, il existe un traitement efficace. Tout retard diagnostic expose le patient à des atteintes irréversibles<sup>(100)</sup>. L'atteinte hépatique peut se révéler sur trois modes : cirrhose, hépatite chronique active et hépatite fulminante, pour laquelle le seul traitement est la greffe hépatique. 5 à 30% des patients présentent des caractéristiques cliniques biologiques et histologiques semblables à ceux d'une hépatite chronique active. En absence de traitement, la maladie évolue progressivement vers la cirrhose<sup>(101)</sup>.

L'élévation des transaminases en rapport avec l'atteinte hépatique est souvent très faible, et non corrélée à la gravité des lésions histologiques sous-jacente. Le taux d'ASAT est souvent supérieur à celui des ALAT, en raison de l'hémolyse associée<sup>(101)</sup>. On estime que la maladie de Wilson représente 5% des étiologies des hépatites chroniques actives idiopathiques des sujets de moins de 35 ans. Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique<sup>(100)</sup>. Un anneau cornéen de Kayser-Fleischer est présent dans 95 % des formes neurologiques, et dans 50% des cas d'atteinte hépatique. Il est la conséquence de dépôts de cuivre en périphérie de la cornée<sup>(100)</sup>.

Le diagnostic biologique nécessite le dosage de la céruloplasmine sérique (effondrée), du cuivre sérique, et de l'excrétion urinaire de cuivre, qui ont une sensibilité combinée d'environ 85 à 90%. La recherche génétique est réservée aux cas litigieux et très compliquée, car il

existe 320 mutations et 80 haplotypes référencés<sup>(99)</sup>. Le traitement repose sur des chélateurs du cuivre. Instauré précocement, il permet d'éviter l'apparition des comorbidités<sup>(99)</sup>.

Du fait de sa faible prévalence, la maladie de Wilson reste une cause rare mais classique d'une perturbation des transaminases. Elle justifie sa recherche en seconde intention dans le cadre d'un bilan d'hypertransaminasémie, du fait du risque important d'évolution péjorative, qui peut être évité par une prise en charge précoce.

### **c) Syndrome de Turner**

Cette anomalie chromosomique rare touche une femme sur 2500. Elle est liée à l'absence partielle ou totale d'un chromosome X. Elle entraîne une petite taille et une insuffisance ovarienne avec infertilité<sup>(102)</sup>. Une élévation des transaminases et parfois de GGT est observée pour au moins un tiers des patientes<sup>(31)</sup>. Le diagnostic est en général fait dans l'enfance lorsqu'on détecte un retard de croissance, ou à l'adolescence.

### **d) Porphyries**

La porphyrie cutanée tardive est souvent associée à une cytolyse chronique. La présence de bulles cutanées et d'une surcharge en fer orientent le diagnostic, qui repose sur le dosage des porphyrines urinaires<sup>(38)</sup>.

## **1.4.3. Causes toxiques**

Les substances toxiques, industrielles ou domestiques sont le plus souvent responsables d'une toxicité aiguë avec une cytolyse importante. Dans ce cas il faut rechercher un lien chronologique avec l'activité professionnelle. L'intoxication à la vitamine A doit être connue en raison de son hépatotoxicité<sup>(31)</sup>. Les toxicomanies chroniques (cocaïne, crack, ecstasy) peuvent générer des hépatites fulminantes pouvant entraîner le décès. L'amanite phalloïde est responsable de 90% des décès liés à une intoxication par champignon. Elle est responsable d'une nécrose hépatocytaire aiguë mortelle. Enfin, les toxiques et solvants industriels (tétrachlorure de carbone et trichloroéthylène)<sup>(103)</sup> sont responsables d'hépatites cytolytiques graves, moins fréquentes du fait de la prévention instaurée en milieu de travail.

#### 1.4.4. Autres causes virales

Les autres causes virales sont exceptionnelles au long cours sauf pour des patients hémodialysés, transplantés rénaux ou immunodéficients. Les infections par le virus de l'hépatite A (VHA) et E (VHE) n'évoluent pas vers la chronicité chez l'immuno-compétent; une hypertransaminasémie peut cependant persister au-delà de 6 mois. D'autres virus peuvent entraîner une augmentation prolongée des transaminases sans évolution vers la chronicité : c'est le cas du virus Epstein-Barr (EBV), du cytomegalovirus (CMV), du virus herpès Simplex (HSV), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) notamment dans la phase de primo-infection<sup>(21)</sup>, du parvovirus B19, du virus Zostérien (VZV), du virus amaril, du virus de la dengue et du virus de la rougeole<sup>(31)</sup>. Enfin le virus l'hépatite Delta (VHD) peut être incriminé, mais n'est retrouvé qu'en co-infection du virus VHB. Dans tous ces cas divers, le contexte clinique et les examens sérologiques adaptés permettent de faire le diagnostic.

#### 1.4.5. Causes hépatiques diverses

##### a) Granulomatose hépatique

Le plus souvent asymptomatiques, les granulomatoses hépatiques sont révélées par une anomalie biologique isolée (élévation modérée des transaminases ou des phosphatases alcalines). Elles représentent 4% de l'ensemble des biopsies hépatiques<sup>(31)(104)</sup>. La sarcoïdose, les pathologies hépato-biliaires auto-immunes, la maladie de Crohn, les médicaments et la tuberculose figurent parmi les causes principales de granulomatose hépatique.

##### b) Maladies de surcharge et infiltrations néoplasiques

L'amylose et les pathologies malignes du foie peuvent entraîner une élévation des transaminases. Dans ces deux cas, la cholestase prédomine en général sur la cytolyse. L'envahissement du foie par des cellules tumorales (lymphomes, hémopathies, métastases de tumeurs solides) peut entraîner une cytolyse chronique, par la destruction des hépatocytes ou un envahissement vasculaire. Le contexte et l'altération de l'état général orientent le diagnostic. L'échographie hépatique permet entre autres d'orienter le diagnostic<sup>(38)</sup>.

### **c) Causes vasculaires**

L'ischémie chronique du foie peut entraîner une cytolyse chronique. C'est le cas du syndrome de Budd-Chiari et de l'insuffisance cardiaque chronique. L'examen échographique de la veine cave et des veines sus-hépatiques oriente le diagnostic<sup>(38)</sup>.

### **d) Causes biliaires**

L'obstruction de la voie biliaire principale est le plus souvent d'origine lithiasique. Lorsque l'obstruction est brutale, les transaminases s'élèvent de façon importante dès les premières heures de l'obstruction. La cholestase prédomine nettement sur la cytolyse. Souvent l'élévation de transaminases est fugace, et disparaît en 2 à 4 jours<sup>(105)</sup>. C'est le syndrome de migration cholédocienne. Les examens permettant de faire le diagnostic d'un obstacle de la voie biliaire principale sont l'échographie, l'écho-endoscopie et le cathétérisme rétrograde<sup>(21)</sup>. Les atteintes sont le plus souvent révélées sur un mode aigu.

### **e) Maladies infectieuses bactériennes**

Une hypertransaminasémie peut témoigner d'une localisation hépatique : toxoplasmose, syphilis, leptospirose, légionellose, brucellose, listériose, typhoïde et rickettsiose<sup>(21)</sup>. Le bilan hépatique se normalise après guérison de l'infection<sup>(13)</sup>.

### **f) Laparoscopie**

La cholécystectomie par voie laparoscopique entraîne une élévation des transaminases débutante à 24 heures, avec un pic à 72 heures et disparaissant entre 7 et 10 jours après l'intervention. L'hypertension intra-abdominale induite par le pneumopéritoine serait incriminée<sup>(31)</sup>.

### **g) Grossesse**

Plusieurs pathologies spécifiques peuvent être observées au cours de la grossesse. On citera les cas classiques des vomissements gravidiques (hyperemesis gravidarum), de la cholestase intra-hépatique gravidique, mais aussi de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome, ainsi que de la stéatose hépatique aiguë gravidique<sup>(106)</sup>. La mise en évidence d'une élévation des transaminases doit toujours être considérée comme pathologique au cours de la grossesse<sup>(107)</sup>. Il s'agit d'un cas particulier avec ses étiologies propres.

## 1.4.6. Causes musculaires

### a) Exercice physique

Un exercice physique soutenu peut entraîner une élévation des transaminases, plus marquée sur les ASAT. Elle survient rapidement, avec un pic à la douzième heure, et un retour progressif à la normale en 3 à 4 jours. Cette élévation des transaminases, le plus souvent modérée et associée à une élévation des CPK, tend à s'atténuer à l'entraînement<sup>(31)</sup>.

### b) Myopathies

Une myopathie peut être découverte chez l'adolescent ou l'adulte devant une élévation des transaminases modérée et chronique. Paradoxalement, l'hypertransaminasémie prédomine parfois sur les ALAT. Une fatigabilité à l'effort, des crampes musculaires et des enzymes musculaires élevées (CPK et aldolase) font évoquer le diagnostic. La myopathie est cependant une étiologie rare d'élévation des transaminases<sup>(31)</sup>.

### c) Pathologies musculaires inflammatoire

Une polymyosite ou une sarcoïdose peuvent être à l'origine d'une hypertransaminasémie.

### d) Souffrance musculaire

Toute souffrance musculaire, métabolique, traumatique, toxique, ischémique ou infectieuse peut entraîner une élévation des transaminases. C'est le cas des souffrances myocardiques dans le cadre de l'infarctus du myocarde, de la péricardite, de la chirurgie cardiaque et du massage cardiaque externe.

## 1.4.7. Causes endocriniennes

### a) Dysthyroïdie

L'hyper mais surtout l'hypothyroïdie sont des causes non rares de cytolyse chronique. Les dysthyroïdies sont des pathologies fréquentes en France. Elles ont une prévalence estimée à plus de 10% dans la population française. Dans 90% des cas la pathologie est infra-clinique.

L'incidence augmente avec l'âge des sujets <sup>(108)</sup>. L'élévation prédomine en général sur les ASAT pour l'hypothyroïdie, et sur les ALAT pour l'hyperthyroïdie. Dans le cas de l'hyperthyroïdie, les ASAT sont augmentées dans 25% des cas et les ALAT dans 30% des cas selon les études <sup>(109)</sup>. Une augmentation des PAL est encore plus fréquente dans près de 65% des cas. Ces perturbations biologiques sont résolutive après traitement avec la normalisation de la fonction thyroïdienne, dans la grande majorité des cas <sup>(109)</sup>.

Il existe des interactions entre les pathologies hépatiques et thyroïdiennes. L'hypothyroïdie est responsable de perturbations métaboliques pouvant induire une stéatose, de même que les anti-thyroïdiens utilisés dans le traitement des hyperthyroïdies peuvent être hépatotoxiques. A l'inverse les pathologies hépatiques et leur traitement (interféron pour l'hépatite B) peuvent induire des dysthyroïdies. Il existe aussi un lien entre l'hépatite auto-immune et les pathologies thyroïdiennes auto-immunes, et entre cirrhose biliaire primitive et hypothyroïdie <sup>(109)</sup>. Les signes cliniques associés au dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) permettent d'établir le diagnostic de ces pathologies.

#### **b) Insuffisance surrénalienne chronique**

C'est une pathologie rare. Elle est évoquée devant une altération importante de l'état général et des signes cliniques associant asthénie, anorexie, amaigrissement, hypotension, mélanodermie (dans la maladie d'Adisson) <sup>(110)</sup>. C'est le test au Synacthène qui permet de faire le diagnostic. L'augmentation des transaminases n'est pas un mode de découverte diagnostique.

### **1.4.8. Causes diverses**

#### **a) Macro ASAT et Macro ALAT**

Les Macro-enzymes sont liées à la formation d'un complexe sérique avec l'albumine ou des immunoglobulines, plus rarement des lipoprotéines. Les Macro ASAT sont habituellement décrites chez des sujets sains d'âge moyen et de façon isolée. L'hypertransaminasémie peut atteindre 10 fois la normale et persister sur plusieurs années ; leur diagnostic nécessite une électrophorèse. Les Macro-ALAT sont plus rares. C'est un diagnostic différentiel bénin d'une élévation souvent importante des transaminases.

## **b) Autres situations**

Une hypertransaminasémie peut être retrouvée dans de nombreuses pathologies ou situations cliniques :

- Nutrition parentérale (qui peut induire des stéatoses hépatiques subaiguës)
- Anorexie mentale
- Insuffisance rénale chronique
- Hémolyse chronique
- Piqûre d'hyménoptère
- Syndrome d'apnée du sommeil <sup>(31)</sup>
- Consommation de café non filtré <sup>(38)</sup>
- Tabagisme <sup>(95)</sup>

### **1.4.9. Hypertransaminasémies de cause indéterminée**

Au terme d'une recherche étiologique, 10% des perturbations chroniques des transaminases demeurent sans diagnostic. Dans ce cas la biopsie hépatique est indiquée : elle permet de trouver une étiologie dans 90% des cas en moyenne <sup>(71)</sup> <sup>(111)</sup>. Après biopsie, seulement 1% des élévations chroniques des transaminases restent inexplicées.

Quatre études ont étudié par biopsie des étiologies des anomalies persistantes des transaminases au-delà de 6 mois, non expliquées par des causes médicamenteuses, alcooliques, virales ou auto-immunes. Les proportions des étiologies retrouvées en biopsie pour chaque étude sont résumées dans le tableau 2.

N patients	Cut-off/ anomalie des enzymes hépatiques	Résultats des biopsies hépatiques		Référence
		Pathologie	N (%)	
81	ALAT ou ASAT > 1.5N (2x/6 mois)	Stéatopathie dysmétabolique (NAFLD) Foie normal	73 (90.1) 8 (9.9)	Daniel et al.1999 <sup>(112)</sup>
36	ASAT ou ALAT ou PAL > 1.5N	Stéatopathie dysmétabolique (NAFLD) Cirrhose biliaire primitive / cholangite sclérosante Hépatite auto-immune Anomalie non spécifiques Foie normal Porphyrie cutanée tardive	21 (58.3) 5 (13.8) 3 (8.3) 3 (8.3) 3 (8.3) 1 (2.7)	Sorbi et al.2000 <sup>(113)</sup>
354	ALAT, GGT ou PAL >2N	Stéatopathie dysmétabolique (NAFLD) Hépatite cryptogénétique Hépatite médicamenteuse Foie normal Hépatopathie alcoolique Cirrhose biliaire primitive /cholangite sclérosante Hépatite auto-immune Granulomatose Hémochromatose Cirrhose biliaire secondaire Amylose Maladie de surcharge du glycogène	235 (66) 32 (9) 27 (7.6) 21 (5.9) 10 (2.8) 9 (2.5) 7 (1.9) 6 (1.7) 3 (0.9) 2 (0.6) 1 (0.3) 1 (0.3)	Skelly et al.2001 <sup>(114)</sup>
		Absence de fibrose Fibrose en pont Cirrhose	261(73.7) 30 (8.5) 21 (5.9)	
272	ALAT > 1N (3X/6mois)	Lésions minimales Stéatose hépatique Stéatohépatite non alcoolique (NASH) Divers	51 (18,7) 73 (26,8) 89 (32,7) 59 (21,7)	De Ledinghen et al. 2006 <sup>(95)</sup>
		Fibrose significative Cirrhose	72 (27,4) 9 (3,4)	

**Tableau 2: Etiologies en biopsie des patients présentant une élévation asymptomatique des transaminases sans étiologie retrouvée après une première évaluation non invasive : résultats de 4 études prospectives**

## 1.5. Transaminases faiblement augmentées: comment explorer ?

La découverte d'une élévation des transaminases est une situation clinique fréquente. Les étiologies possibles sont très nombreuses, certaines étant potentiellement graves et évolutives. Un bilan standardisé et hiérarchisé serait souhaitable. A ce jour, aucune recommandation en France n'a été proposée de la part de la HAS ou de la SNFGE pour explorer ces anomalies biologiques. Aucun consensus sur une approche coût-efficacité n'a été établi <sup>(11)</sup>. Le choix du bilan reste donc à la discrétion du praticien. De nombreuses revues de littérature ou articles publiés dans la littérature internationale proposent toutefois des algorithmes décisionnels.

Les attitudes les plus souvent proposées sont :

- Classer la perturbation en cytolysse ou cholestase
- S'appuyer sur la clinique et rechercher des signes cliniques de gravité
- Eliminer par l'interrogatoire une pathologie alcoolique, une prise médicamenteuse
- Contrôler à distance et explorer en cas de persistance au-delà de 6 mois

D'autres proposent de réaliser un bilan de première intention minimal dès la mise en évidence de l'élévation des transaminases.

### 1.5.1. Données consensuelles de la littérature

#### a) Faire la différence entre cytolysse et cholestase

La réalisation d'un bilan hépatique plus large fait partie de la première étape recommandée dans la littérature. Ce bilan consiste à doser en plus des transaminases :

- Les phosphatases alcalines (PAL)
- Les gamma glutamyltranspeptidases (GGT)
- La bilirubine totale et conjuguée

Les PAL et les GGT sont les marqueurs habituels de cholestase. Ils permettent de différencier l'origine cytolytique de l'origine cholestatique. Une élévation isolée des PAL ou des GGT n'est pas un indicateur de cholestase, car ces enzymes ne sont pas suffisamment

spécifiques lorsqu'elles sont considérées isolément. La bilirubine conjuguée peut augmenter en cas de cholestase. On définit :

- une hépatite cytolytique lorsqu'il existe une élévation isolée des transaminases à plus de 2N ou un rapport ALAT / PAL supérieur à 5<sup>(38)</sup>.
- une hépatite cholestatique en cas d'élévation isolée supérieure à 2N des PAL ou d'un rapport ALAT / PAL inférieur à 2.
- une hépatite mixte quand les deux types d'enzymes sont élevées et que le rapport est compris entre 2 et 5<sup>(38)</sup>.

Il faut distinguer l'origine cytolytique des cytolyses accompagnant une cholestase, car le cadre étiologique est différent. Les étiologies des hépatites cholestatiques ne sont pas exposées ici.

### **b) Evaluer la fonction hépatique**

Le dosage de l'albumine et du TP sont des marqueurs utiles pour évaluer la fonction hépatique, car ils sont plus spécifiques de la fonction synthétique hépatique que les ALAT, ASAT, GGT et PAL. Ils permettent de faire un bilan de gravité, particulièrement dans les situations à risque d'insuffisance hépatocellulaire<sup>(1)</sup>. Le TP a une bonne valeur prédictive de cirrhose, proche de 86% pour une valeur seuil de 80%<sup>(115)</sup>. Il est davantage un marqueur de fibrose hépatique que d'insuffisance hépatique au cours des hépatopathies chroniques.

En cas de carence en vitamine K, le dosage du facteur V est un meilleur reflet de la fonction hépatique que le TP.

### **c) S'appuyer sur la clinique et les données d'interrogatoire**

Il est indiqué à l'interrogatoire:

- De faire l'inventaire des traitements récents et chroniques, de l'automédication, de la prise de phytothérapie
- D'évaluer la consommation d'alcool du patient
- De rechercher des antécédents familiaux de pathologie hépatique (hémochromatose, maladie de Wilson)<sup>(9)</sup>
- De rechercher les facteurs de risque d'hépatite virale (antécédent transfusionnel, usage de drogues, tatouages, piercings, comportement sexuel à risque)<sup>(1) (9) (31)</sup>.
- De rechercher une dyslipidémie, un diabète, une obésité qui orientent vers une stéatose hépatique<sup>(9)</sup>.

Il est recommandé de rechercher des signes cliniques de gravité(cirrhose):

- signes d'hypertension portale (splénomégalie, circulation veineuse collatérale, ascite)<sup>(38)</sup>
- signes d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, ongles blancs, érythrose palmaire, astérixis)
- Ces signes devront conduire à un bilan étiologique rapide<sup>(1) (38) (73)</sup>.

Il est nécessaire de rechercher tout symptôme ou signe clinique pouvant orienter le bilan : ictère, arthralgies, myalgies, rash, altération de l'état général, perte de poids, fièvre, douleur abdominales, prurit, adénopathie (ganglion de Troisier) et masse abdominale<sup>(11)</sup>.

#### **d) Etudier le rapport ASAT/ALAT**

Il est conseillé d'utiliser le rapport ASAT / ALAT pour orienter les recherches<sup>(9) (31)</sup>. Un rapport supérieur à 1 est évocateur d'origine alcoolique, d'autant plus s'il est supérieur à 2. L'élévation du rapport est observée dans l'évolution péjorative des hépatopathies, et doit faire suspecter une cirrhose<sup>(31) (60)</sup>.

### **1.5.2. Sujets à discussion dans la littérature**

#### **a) Contrôler avant toute exploration: un dogme controversé**

Face à une perturbation des transaminases, de nombreux algorithmes décisionnels ont proposé un contrôle du dosage à distance avant exploration. C'est le cas de la plupart des publications françaises<sup>(31) (38) (40)</sup>, mais aussi de nombreuses publications américaines<sup>(13)</sup> et anglaises<sup>(8)</sup>. La durée avant le second contrôle est variable selon les recommandations, de 1 à 6 mois<sup>(73)</sup>.

Dans l'étude de Lazo et al, 36 % des ASAT et 31% des ALAT se normalisaient lors d'un test à distance, fait en moyenne à 17,5 jours après le premier test<sup>(116)</sup>. Cette variabilité intra-individuelle incitait à ne pas investiguer d'emblée une perturbation des transaminases, sans contrôle préalable de la persistance de l'hypertransaminasémie. L'étude rétrospective non-randomisée a été critiquée<sup>(117)</sup> sur le plan méthodologique (étude rétrospective non randomisée, nombreux biais).

Kondrotas et al ont publié en 1993 une étude des étiologies d'une anomalie des transaminases, retrouvée dans une population de donneurs de sang asymptomatiques <sup>(6)</sup>. Seuls 0,5% des sujets avaient une anomalie supérieure à la norme haute, et parmi eux seuls 12% avaient un diagnostic final. Il en déduisait qu'on devait contrôler l'anomalie à distance (durée à déterminer) avant de rechercher une étiologie pour éliminer les nombreux faux-négatifs. D'autres auteurs en déduisent que le nombre de pathologies dépistées dépend de la population étudiée <sup>(1)</sup>. Pratt et al suggéraient en 2000 <sup>(8)</sup> de ne pas réaliser d'autres investigations en cas de normalité du second contrôle, mais de faire un bilan large en cas de persistance de l'anomalie.

Plusieurs publications récentes tendent à remettre en cause ce dogme du contrôle systématique. Giannini et al proposaient en 2005 d'explorer d'emblée toute anomalie des ALAT par les sérologies VHB, VHC et le bilan d'hémochromatose, sauf en cas de cause clinique évidente (alcool, médicaments) <sup>(10)</sup>. Ils appuyaient leur raisonnement sur la fréquence de l'hépatite C et sur l'étude de Haber publiée en 1995, concernant le suivi longitudinal des transaminases de patients infectés par l'hépatite C <sup>(33)</sup>. Les transaminases de ces patients pouvaient varier autour de la normale haute et avoir régulièrement des valeurs normales. Un contrôle biologique dans la norme pouvait être faussement rassurant. Ne pas explorer d'emblée pouvait amener à méconnaître une hépatite C chronique, pourtant à risque d'évoluer vers une hépatopathie grave <sup>(10) (33)</sup>.

Aragon et al proposaient en 2010 de contrôler systématiquement, et en cas de normalité du second bilan de rechercher uniquement l'hépatite C <sup>(118)</sup>. L'association américaine de gastro-entérologie (AGA) proposait une attitude intermédiaire dans son guideline publié en 2002 <sup>(1)</sup>. Elle recommandait le contrôle des transaminases en cas de suspicion d'erreur de laboratoire ou de faibles perturbations. Smellie et al proposaient en 2006 d'explorer d'emblée une anomalie des transaminases supérieure à 3 fois la normale. En cas d'élévation inférieure à 3 fois la normale, il était suggéré de contrôler la persistance de l'anomalie à 6 mois avant de poursuivre les investigations. Kamath en 1996 <sup>(105)</sup>, Musana et al en 2004 <sup>(119)</sup> proposaient la même attitude avec un cut-of à 3,5N <sup>(105)</sup>. Le contrôle était indiqué entre 3 et 6 mois.

Limdi et al proposaient en 2003 de contrôler le bilan en cas d'ALAT inférieure à 1,5 fois la normale <sup>(9)</sup>. En cas de valeur supérieure, un bilan étiologique pouvait être conduit d'emblée. La littérature recommande de contrôler surtout les faibles élévations des transaminases. Le contrôle systématique avant poursuite des investigations est discuté. Tous les auteurs

s'accordent pour proposer un bilan étiologique rapide en cas de patient symptomatique ou avec des perturbations élevées des transaminases.

## **b) Problème de la subnormalité**

Une autre controverse concerne l'exploration des très faibles perturbations du bilan hépatique. Selon certains auteurs, <sup>(11) (13) (27)</sup>, l'existence d'une hépatopathie semble peu probable pour ces taux inférieurs à 2 fois la norme :

- La répartition logarithmique des ASAT et ALAT en population générale <sup>(34)</sup> augmente la proportion de patients sains, malgré l'augmentation des transaminases quand on se rapproche de la norme haute. Il ne s'agit que de « variantes » de la normale.
- Le taux de variabilité intra-individuel des transaminases et la marge d'erreur de mesure du laboratoire peuvent faire apparaître de faux positifs <sup>(24)</sup>
- Le taux d'ALAT est corrélé de façon indépendante à l'IMC. Or l'IMC moyen augmente dans les pays développés. Ceci entraîne une augmentation du nombre de patients avec des transaminases subnormales <sup>(37)</sup>.

Dans cette zone de « sub-normalité », il est problématique de distinguer :

- les patients sains présentant une élévation physiologique des transaminases (faux-positifs)
- les patients atteints d'une hépatopathie chronique avec cytolyse fluctuante (faux-négatifs).

Des publications récentes insistent sur l'importance de ne pas négliger les cas d'hypertransaminasémie très modérée. On sait que l'hémochromatose entraîne une perturbation faible, souvent inférieure à 2 fois la normale. Il en est de même pour 15 à 30% des patients porteurs d'une hépatite C chronique <sup>(33)</sup> et pour des porteurs chroniques de l'hépatite B <sup>(13)</sup>.

Dans une revue de littérature de 2006, Smellie et al <sup>(73)</sup> reprennent les différentes études sur l'étiologie des perturbations chroniques des transaminases avec biopsie. Les pourcentages d'anomalies retrouvées en biopsie sont comparables quel que soit le cut-off minimal utilisé pour inclure les patients : 1 fois la normale, 1,5 fois la normale ou 2 fois la normale. Les

auteurs en déduisent qu'il n'y a pas de valeur seuil minimale à recommander pour l'exploration. Pratt et al <sup>(8)</sup> ainsi que l'AGA ne donnent pas non plus de niveau minimum d'investigation <sup>(1)</sup>.

Deux autres études, une coréenne portant sur une cohorte de 94533 hommes et 47522 femmes <sup>(120)</sup>, et une américaine portant sur une cohorte de 47182 patients suivis sur 10 ans <sup>(121)</sup>, ont établi un lien statistiquement significatif entre le taux d'ALAT et la mortalité de ces populations, notamment avec la mortalité suite à une pathologie hépatique. L'inclusion des sujets était faite sur une seule valeur d'ALAT sans notion de chronicité. Pour des valeurs normales de transaminases, le risque de mortalité quel qu'en soit la cause et le risque de mortalité par maladie hépatique augmentent avec le taux des ALAT. Un taux de transaminases élevées, mêmes dans les limites de la norme, peut être significatif. Il existe une forte association entre le taux d'ALAT et la mortalité par pathologie hépatique <sup>(12)</sup>.

Cette observation a donné lieu à une autre controverse. Faut-il au vu de ces observations diminuer la norme haute pour être plus sensible, et dépister davantage de patients ? C'est la thèse de Prati et al, qui suggèrent d'abaisser les normes d'ALAT de 40 à 30 UI/l pour le suivi des patients porteurs d'une hépatite C chronique, et pour les patients à risque de stéatohépatite <sup>(35)</sup>. Une telle diminution entraînerait une augmentation de la sensibilité au prix d'une diminution de la valeur prédictive positive <sup>(36)</sup>. Pour Roderick, d'autres études doivent évaluer le rapport coût-efficacité de l'investigation des cas « borderline » <sup>(36)</sup>. Pour Kaplan, <sup>(37)</sup> modifier les normes n'est pas souhaitable. Le risque est d'explorer trop de patients sains, et de traiter de façon trop agressive des patients sans risque d'évolution péjorative <sup>(37)</sup>. Pour Piton et al, il faut ajuster les valeurs seuils au sexe et à l'IMC <sup>(122)</sup>. Cette controverse illustre la difficulté que posent les patients avec des taux subnormaux de transaminases. Les dernières publications incitent à ne pas négliger de faibles perturbations et à les explorer de façon plus systématique <sup>(10) (73)</sup>.

### **1.5.3. Algorithmes décisionnels de la littérature**

La plupart des publications s'accordent sur une exploration en au moins deux étapes. Le bilan de première intention consiste à éliminer une origine alcoolique, médicamenteuse, une

stéatose hépatique à l'interrogatoire et à l'examen clinique en réalisant un premier bilan biologique :

- Une sérologie hépatite C
- Une sérologie hépatite B (dosage de l'Antigène Hbs, de l'anticorps Hbs et de l'anticorps Hbc)
- Un dosage du coefficient de saturation de la transferrine à la recherche d'une hémochromatose
- Une échographie abdominale à la recherche de stéatose<sup>(11)</sup>, de lésion focale ou de pathologie biliaire<sup>(73)</sup>

Smellie et al et l'AGA proposent une numération formule sanguine (NFS) à la recherche d'une macrocytose ou d'une thrombopénie<sup>(1) (73)</sup>.

Certains auteurs ajoutent dans cette étape une recherche d'hépatite auto-immune par dosage d'anticorps pour tous les patients<sup>(73)</sup>, ou pour les femmes d'âge moyen présentant un antécédent de pathologie auto-immune<sup>(10)</sup>.

Limdi et al proposent un dosage de la céruloplasmine pour les patients de moins de 40 ans<sup>(9)</sup>.

En cas d'étiologie alcoolique, médicamenteuse ou dysmétabolique probable, certains proposent un arrêt de l'alcool ou des traitements incriminés, et de reconstrôler à distance<sup>(1) (10)</sup>. Dans les autres cas, la normalité de ce bilan doit faire réaliser un bilan de seconde intention beaucoup plus large, avec :

- recherche des causes extra-hépatiques (musculaires, thyroïdiennes, maladie de cœliaque, insuffisance surrénalienne, anorexie mentale)<sup>(11)</sup>
- recherche des étiologies hépatiques rares (hépatite auto-immune, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, cholangite).

La place de l'échographie est discutée, en première intention<sup>(9) (11) (105) (105)</sup> comme en deuxième intention<sup>(1) (73)</sup>, pour éliminer une cause néoplasique ou rechercher une stéatose hépatique. C'est aussi le cas de la recherche de la maladie de Wilson, parfois en première intention pour les patients de moins de 40 ans<sup>(8) (9)</sup>, parfois en seconde intention<sup>(1) (10) (11) (73)</sup>.

Le troisième niveau d'investigation est consensuel. Il s'agit de la biopsie hépatique, qui n'interviendra pas avant 6 mois en l'absence d'étiologie retrouvée. Les auteurs s'accordent

pour retenir l'indication de biopsie pour la persistance de cytolysse inexpliquée supérieure à 2 fois la normale<sup>(8)(11)</sup> ou 2,5 fois la normale<sup>(73)</sup>.

Pour la stéatohépatite non alcoolique, le diagnostic de certitude reste histologique<sup>(38)(13)</sup>. Il n'y a pas de parallèle entre le niveau de cytolysse et l'intensité de la fibrose. Le risque de cirrhose n'est pas négligeable. Toutefois, de nombreux tests non invasifs sont à l'étude afin de mieux prédire la fibrose et de mieux poser l'indication de biopsie hépatique<sup>(38)</sup>.

Les principaux algorithmes de la littérature sont résumés en annexe (annexe 1 à 7).

## 2. Objectifs de l'étude

---

## 2.1. Objectifs principaux

Ce travail avait pour objectifs principaux de :

- ❖ Décrire les pratiques des médecins généralistes devant une faible perturbation des transaminases en soins primaires
- ❖ Définir quelles étaient les étiologies principales lors de la découverte d'une perturbation des transaminases (ou ALAT seule), inférieure à 5 fois la norme en médecine générale

## 2.2. Objectifs secondaires

Il s'agissait de définir si le bilan de première intention prescrit était adapté.

Concernant les pratiques :

- ❖ Rechercher si de faibles perturbations des transaminases étaient explorées ou négligées en médecine générale.
- ❖ Identifier les pratiques inadéquates afin d'améliorer l'efficacité des formations médicales continues à destination des médecins généralistes.

Concernant les étiologies retrouvées :

- ❖ Tester la validité d'un bilan minimal de première intention devant une élévation modérée des transaminases.

### 3. Matériel et méthode

---

Nous avons réalisé dans un premier temps une étude descriptive des pratiques des médecins généralistes, dans le cadre de l'exploration d'une perturbation des transaminases au moyen d'un questionnaire à choix multiples. Ce questionnaire était proposé au début d'une séance de formation médicale, portant sur la conduite à tenir face à une perturbation des transaminases.

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude descriptive prospective des étiologies retrouvées. Pour ce faire, nous avons procédé à une exploration systématique de patients dans les suites de la découverte d'une perturbation des transaminases en médecine générale. Cette étude s'est déroulée dans la région d'Annecy, sur une durée de 8 mois entre le 1<sup>er</sup> mars 2010 et le 31 octobre 2010.

## **3.1. Population et terrain d'étude**

### **3.1.1. Population étudiée**

#### **a) Médecins**

Le premier questionnaire était rempli par 68 médecins généralistes venus participer à quatre soirées de formation sur les perturbations des transaminases en soins primaires.

Ces soirées ont eu lieu :

- le 2 mars 2010 à Faverges avec 6 médecins généralistes, un gynécologue et un biologiste
- le 6 avril 2010 à Seynod avec 12 médecins généralistes
- le 13 avril 2010 à Annecy avec 29 médecins généralistes
- le 18 mai 2010 à Pringy avec 9 médecins généralistes

Le choix des médecins a été réalisé par plusieurs modalités de recrutement :

- soit par connaissance directe
- soit sur invitation par les délégués médicaux qui participaient à l'organisation de la soirée de formation

- soit par appel téléphonique (choix au hasard dans les pages jaunes de l'annuaire, sur les communes de l'agglomération Annécienne).

La soirée du 13 avril était organisée avec le concours du « club des remplaçants » et rassemblait dix-sept jeunes médecins remplaçants, six médecins installés et six internes de médecine générale.

Dix médecins généralistes ont été recrutés directement en dehors des séances de formation car ils n'ont pas pu venir à l'une des soirées, mais ont accepté de remplir le questionnaire initial et de participer au recrutement des patients.

## **b) Patients**

L'étude concernait des patients de cabinets médicaux de médecine générale du bassin annécien et de quelques communes annexes. Les patients à inclure devaient être sélectionnés par les médecins généralistes, au sein de leur patientèle, au cours de leurs consultations. Ils devaient présenter une perturbation des transaminases de découverte récente, quel que soit le motif initial de la recherche. Ils devaient bénéficier d'une exploration spécifique de cette perturbation, guidée par le questionnaire.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge de 18 à 75 ans,
- sans hépatopathie connue ou diagnostiquée
- avoir présenté une perturbation des transaminases de découverte récente, entre 1 et 5 fois la normale, en ASAT et ALAT ou en ALAT seule, avec ou sans cholestase associée

L'inclusion était possible pendant 6 mois, du premier mars 2010 au 31 octobre 2010.

Les patients pour lesquels les questionnaires étaient incomplets ont été exclus.

Les questionnaires étaient considérés comme incomplets en absence :

- des valeurs d'ASAT et ALAT
- des normes de laboratoires en ASAT et ALAT, en GGT
- du bilan morphologique (poids, taille, IMC)
- des sérologies de l'hépatite B et C (étaient exclus les patients pour lesquels on ne pouvait pas conclure sur le statut sérologique VHB)

- du coefficient de saturation de la transferrine, sauf en cas de dosage de la ferritinémie normal.

### **3.1.2. Terrain d'étude**

Il s'agissait de cabinets médicaux libéraux de médecine générale de la région annécienne. L'étude concernait les communes de la région annécienne suivantes :

- dans l'agglomération : Annecy, Annecy le Vieux, Seynod, Cran-Gevrier et Meythet
- en semi-rural : Argonay, Bonne, Chavanod, Cusy, Epagny, Faverges, Pringy, Rumilly et Thônes.

## **3.2. Déroulement de l'étude**

### **3.2.1. Recueil des données**

La première partie de l'étude était une étude descriptive des pratiques. Les médecins généralistes étaient invités à participer à une séance de formation médicale continue sur le sujet des perturbations des transaminases en médecine générale.

Un questionnaire initial leur était remis afin d'être rempli avant le début de la séance.

Ce questionnaire avait pour but de préciser leurs pratiques professionnelles face à la découverte d'une faible perturbation des transaminases.

Après recueil de ce questionnaire, la séance de formation était animée par le Dr Frédéric Heluwaert, gastro-entérologue du centre hospitalier de la région annécienne. Il reprenait les étiologies principales à explorer : la recherche de consommation alcoolique, de prise médicamenteuse, des hépatites virales B et C, de l'hémochromatose et de la stéatose hépatique.

La deuxième partie de l'étude était une étude descriptive de prévalence. A l'issue de la formation, les médecins recevaient chacun quatre questionnaires d'inclusion de patients. Les

questionnaires devaient être remplis de façon prospective. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés sur ce questionnaire (annexe 8). Le protocole d'étude spécifiait aux médecins de proposer un bilan étiologique systématique. Ce bilan visait à rechercher les étiologies exposées par le Dr Heluwaert au cours de la séance de formation. Il n'y avait pas de limite minimale ou maximale de nombre d'inclusion. Les questionnaires une fois complétés devaient être renvoyés par voie postale. Deux enveloppes libellées et pré-timbrées étaient fournies avec les questionnaires.

Dix médecins qui n'avaient pas pu venir aux soirées de formation ont accepté de participer à l'étude. Pour chacun d'eux, une rencontre avait lieu directement sur rendez-vous. Le questionnaire d'étude de pratique était rempli en début de rendez-vous. Les explications concernant le déroulement de l'étude et ses objectifs leur étaient données. Quatre questionnaires et des enveloppes-retour étaient laissés à ces médecins pour participer à l'étude. Un rappel téléphonique était réalisé à 1 mois puis 3 mois pour motiver l'inclusion de patients. Un mois avant la fin du recueil, un dernier rappel était effectué pour favoriser l'envoi des questionnaires restants. Des questionnaires étaient renvoyés au fur et à mesure des besoins supplémentaires des médecins s'ils souhaitaient inclure plus de quatre patients. En cas de données manquantes, les médecins étaient recontactés par téléphone pour complément d'informations sur le patient ou obtention des résultats d'examens.

Les questionnaires étaient tous revus par le Dr Heluwaert, hépato-gastro-entérologue. Cette relecture permettait de valider la cohérence des hypothèses diagnostiques en fonction du profil biologique du patient et de relever les conclusions inadéquates. Lorsqu'une incohérence était retrouvée, le médecin responsable du questionnaire était rappelé pour obtenir des informations complémentaires. Dans de rares cas si la situation le justifiait, la conclusion diagnostique était modifiée, après entretien téléphonique avec le médecin concerné et son accord.

### **3.2.2. Analyse des données**

Les données ainsi obtenues ont été saisies dans deux tableaux Excel®. Elles ont ensuite été analysées par le logiciel SPSS 16.0. Les variables ont été analysées de manière descriptive.

L'analyse statistique a été confiée au Service d'Informatique et d'Etudes Médicales du NHRA. Les statistiques descriptives étaient présentées sous forme de fréquences pour les variables qualitatives et de moyennes avec l'écart-type et l'étendue pour les variables quantitatives. Les comparaisons de variables qualitatives étaient réalisées grâce au test du Khi 2. Lorsque l'effectif théorique était inférieur à 5, un test exact de Fisher était utilisé. Les tests d'indépendance entre les variables qualitatives et quantitatives ont été réalisés grâce à l'analyse des variances. Tous les résultats ont été associés à une p-valeur. Les p-valeurs inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

### **3.3. Données recueillies**

#### **3.3.1. Questionnaire 1 : étude des pratiques médicales**

##### **a) Caractéristiques générales du questionnaire**

L'étude a été réalisée au moyen d'un questionnaire d'intention standardisé, individuel, composé de quatre pages de questions à choix multiples, établi à partir de l'analyse des données bibliographiques (questionnaire en annexe 8). Le questionnaire était rempli individuellement par chacun des médecins présents, au début de la séance de formation, et recueilli avant l'intervention du Dr Heluwaert.

Le nom des médecins ayant répondu au questionnaire était noté de façon à éviter d'éventuels doublons.

##### **b) Données épidémiologiques et identification des médecins ayant répondu au questionnaire initial**

La première page du questionnaire précisait la situation du médecin avec les données :

- sexe
- âge
- situation professionnelle (installé, remplaçant)
- lieu d'exercice
- type d'exercice principal (rural semi-rural, ville)

- nom du médecin (donnée facultative laissée à l'appréciation du praticien)

### **c) Données d'interrogatoires**

La seconde page présentait un cas clinique général sommaire, sans orientation clinique. La situation décrite définissait le cadre du raisonnement : une élévation faible et asymptomatique des transaminases (1,5N).

Les médecins étaient interrogés sur les données d'interrogatoire recueillies dans cette situation, selon leurs pratiques habituelles, en termes de fréquence, concernant la recherche de facteurs de risques d'hépatopathie chronique, d'un antécédent vaccinal HBV, de l'IMC. Le questionnaire à choix simple offrait les modalités de choix suivantes : « toujours », « souvent », « rarement » ou « jamais ».

### **d) Attitude initiale concernant le bilan complémentaire**

Le praticien devait choisir une des quatre attitudes proposées (choix simple) concernant la suite à donner devant la perturbation des transaminases. En cas de contrôle, le praticien devait préciser s'il complétait le bilan hépatique, sous quelle modalité et dans quel délai.

### **e) Choix du bilan étiologique**

Quelle que soit son attitude initiale, le praticien devait choisir les examens jugés nécessaires pour réaliser un bilan étiologique (choix multiple).

### **f) Intérêt de l'échographie**

Le médecin devait évaluer la pertinence de la pratique d'une échographie abdominale. Un seul choix était possible parmi les items suivants : « très pertinent », « plutôt pertinent », « plutôt pas pertinent », « pas du tout pertinent », « sans opinion ».

### 3.3.2. Questionnaire 2 : étude étiologique

#### a) Caractéristiques générales

L'étude a été réalisée au moyen d'un questionnaire standardisé, individuel, composé de sept pages, établi à partir de l'analyse des données bibliographiques (questionnaire en Annexe 9).

Les deux premières pages reprenaient le protocole d'étude en définissant les critères d'inclusion du patient, les pathologies à rechercher et le bilan à proposer systématiquement.

#### b) Données épidémiologiques et identification des patients

Le médecin identifié par son nom, sa commune d'exercice et son téléphone pouvait être rappelé en cas de données manquantes. La méthode d'identification du patient permettait d'anonymiser les questionnaires. Les trois premières lettres du patronyme du patient et sa date de naissance permettait au médecin responsable de l'inclusion d'accéder facilement au dossier médical.

#### c) Données biométriques

Les patients étaient caractérisés en fonction de la valeur de leur Indice de Masse Corporelle (IMC) selon les critères de l'OMS :

- $18 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ : corpulence normal
- $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ : surpoids
- $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ : obésité

#### d) Evaluation de la consommation d'alcool et données d'interrogatoire

Le praticien évaluait la consommation d'alcool par interrogatoire, en évaluant la consommation du nombre de verres par semaine. Ce choix d'unité de prise d'alcool correspondait aux critères de l'OMS (un verre d'alcool correspond à dix grammes d'alcool). En cas de faible consommation, on proposait de déterminer un nombre de verres par mois. Lors de l'exploitation des résultats, ce chiffre a été ramené à un nombre de verres par semaine pas souci de simplification.

La consommation d'alcool était considérée comme excessive au-delà de 21 verres par semaine pour les hommes, et 14 verres par semaine pour les femmes (critères de l'OMS).

Les autres données d'interrogatoire concernaient les facteurs de risque d'hépatopathie chronique et le statut vaccinal VHB. Les traitements en cours ou arrêtés depuis moins d'un mois étaient notés.

#### e) Données paracliniques

Les valeurs des transaminases ayant motivé l'inclusion devaient être précisées, ainsi que les normes hautes du laboratoire. Les autres données biologiques concernaient les valeurs de l'hémoglobine, du volume globulaire moyen, la numération plaquettaire, les GGT et PAL avec leurs normes hautes, la bilirubine et le TP. Le statut sérologique B et C devait être spécifié (antigène Hbs, anticorps Hbs, anticorps Hbc, sérologie hépatite C).

En cas de sérologie hépatite C, la PCR devait être demandée et les résultats reportés en nombre de copies.

Le coefficient de saturation de la transferrine devait être noté. En cas de valeur supérieure à 45%, la recherche de mutation du gène HFE C282Y devait être demandée.

En cas de réalisation d'une échographie, les anomalies constatées devaient être précisées au moyen d'un questionnaire à choix multiples. L'absence d'échographie devait être spécifiée.

#### f) Diagnostic final

Pour chaque patient, un diagnostic final devait être établi par le médecin (questionnaire à choix multiples). Les diagnostics possibles étaient :

- Stéatopathie dysmétabolique (NASH, stéatose hépatique).
- Hépatopathie alcoolique
- Hépatite B
- Hépatite C
- Hémochromatose
- Toxicité médicamenteuse
- Autre (à préciser)
- Pas de diagnostic

Les critères les plus discriminants pour établir le diagnostic étaient :

- l'IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> pour la stéatopathie dysmétabolique

- la consommation excessive d'alcool pour l'hépatopathie alcoolique
- les sérologies spécifiques pour les hépatites B et C
- un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45% pour l'hémochromatose et le test génétique spécifique. En cas d'absence de coefficient de saturation de la transferrine, la ferritinémie était recueillie dans le dossier médical par rappel du médecin
- la prise d'un médicament hépatotoxique référencé dans la base de données Hépatox.

En cas de recours à un hépato-gastro-entérologue, les résultats de la consultation devaient être précisés.

### 3.4. Bibliographie

Pour la recherche bibliographique, nous avons utilisé :

- la base de données Pubmed
- le réseau documentaire des bibliothèques de l'Université Joseph Fourier, les ressources électroniques GAEL et le catalogue RUGBIS
- le catalogue CISMef
- le moteur de recherche Google.

Les termes MesH utilisés pour les recherches bibliographiques ont été les suivants :

- « abnormal liver function tests » ou « abnormal liver enzyme level » ou « liver diseases/enzymology » ou « liver disease diagnosis » « liver chemistry tests » pour les perturbations du bilan hépatique,
- « nonalcoholic fatty liver disease » ou « nonalcoholic steatohepatitis », pour la stéathohépatite,

L'analyse des références des articles ainsi sélectionnés a permis de trouver d'autres articles n'apparaissant pas initialement dans les résultats de la recherche.

## 4. Résultats

---

## 4.1. Questionnaire initial : enquête sur les pratiques professionnelles

### 4.1.1. Caractéristiques de la population

Le questionnaire a été rempli par 68 médecins généralistes.

#### a) Âge et sexe

L'étude concernait 38 hommes de 43 ans en moyenne et 30 femmes de 36 ans en moyenne.

L'âge moyen des médecins était de 40 ans  $\pm$  12,8 [24 ; 65] :

- pour les hommes : 43 ans  $\pm$  12,8 [26 ; 65]
- pour les femmes : 36 ans  $\pm$  9,7 [24 ; 58].

Un médecin n'avait pas donné son âge.

<b>Effectif total N = 68 Données manquantes = 1</b>	<b>Effectif total n (%)</b>	<b>&lt; 29 ans n (%)</b>	<b>30 à 39 ans n (%)</b>	<b>≥ 40 ans n (%)</b>	<b>âge moyen (âges extrêmes)</b>
<b>Hommes</b>	38 (55,8%)	8 (11,7%)	11 (16,1%)	18 (26,4%)	43 (24;58)
<b>Femmes</b>	30 (44,2%)	8 (11,7%)	14 (20,5%)	8 (11,7%)	35 (26;65)

*Tableau 3: Répartition des médecins ayant répondu à l'enquête par âge et par sexe*

#### b) Type d'activité

Parmi les médecins interrogés, on dénombrait :

- 22 remplaçants en médecine générale (13 hommes et 9 femmes)
- 37 médecins installés (23 hommes et 14 femmes)
- 7 internes de médecine générale (1 homme et 6 femmes)
- un gynécologue (1 homme)
- un biologiste (1 femme)

#### c) Terrain d'activité

Parmi ces 68 médecins :

- 4 exerçaient en milieu rural (3 hommes et 1 femme)
- 30 exerçaient en milieu semi-rural (18 hommes 12 femmes)
- 24 exerçaient en agglomération urbaine (14 hommes, 10 femmes)
- 10 n'ont pas répondu à la question (internes)

#### 4.1.2. Recherche des facteurs de risque

##### a) Alcool

La majorité des médecins déclarait rechercher « toujours » une consommation excessive d'alcool dans 77,9% (n=53) des cas.

Dans 20,6% (n=14) des cas, ils la recherchaient « souvent ».

Un seul médecin a répondu qu'il ne le faisait que « rarement » (1,5%).

Aucun n'a répondu qu'il ne le faisait « jamais ».

La recherche d'alcool était l'élément d'interrogatoire le plus largement recherché parmi ceux proposés dans le questionnaire.

##### b) Antécédent de toxicomanie

Parmi les médecins interrogés, 55% déclaraient rechercher un antécédent de toxicomanie (n=37) : « toujours » pour 25% des médecins interrogés (n=17), « souvent » pour 30% d'entre eux (n=20).

Ils le faisaient « rarement » dans 43,5% des cas (n=29) et « jamais » dans 1,5% des cas (n=1).

Un médecin n'a pas répondu à l'item.

##### c) Antécédent transfusionnel

64,8% des praticiens recherchaient « toujours » (32,4%, n=22) ou « souvent » (32,4%, n=22) un antécédent transfusionnel.

Ils étaient 27,9% à le rechercher « rarement » (n=19) et 7,4% « jamais » (n=5).

#### **d) Comportement sexuel à risque**

54% (n=37) des médecins déclaraient le rechercher « toujours » (13%, n=9) ou « souvent » (41%, n=28). Pour 43% (n=31) d'entre eux ce facteur était recherché « rarement », et « jamais » dans 3% des cas (n=29).

#### **e) Piercing et tatouages**

La grande majorité des médecins recherchaient « rarement » (45,6%, n=31) ou « jamais » (20,6%, n=14) la présence de piercings ou de tatouages. Ils n'étaient que 7,4% (n=9) à répondre « toujours » et 26,5% (n=28) à répondre « souvent ».

C'était le facteur de risque le moins recherché parmi tous ceux proposés.

#### **f) Mesure de l'IMC**

L'IMC était largement recherché dans plus de 80% des cas, soit « toujours » dans 43% des cas (n=29) et « souvent » dans 38% des cas (n=26). Ils étaient 16% à répondre « rarement » (n=11) et 3% à répondre « jamais » (n=2).

#### **g) Vaccination hépatite B**

Cet antécédent était fréquemment recherché, 51% des praticiens déclaraient le rechercher « toujours » (n=35), et 43% « souvent » (n=29). Ils n'étaient que 6% à le rechercher « rarement » (n=3) et 1,5% à le rechercher « jamais » (n=1).

#### **h) Traitement hépatotoxique**

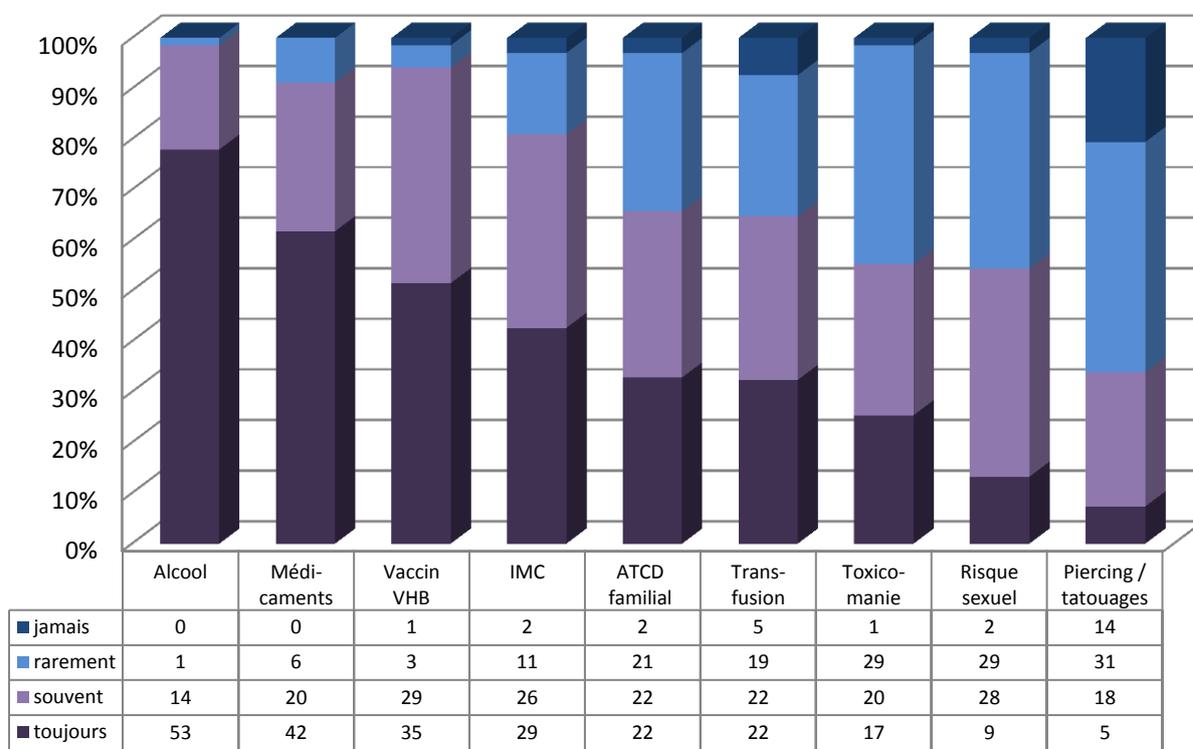
Un traitement hépatotoxique était fréquemment recherché : « toujours » dans 62% des cas (n=42) et « souvent » dans 29% des cas (n=20). Ils n'étaient que 9% à ne le faire que « rarement ». La réponse « jamais » n'a pas été cochée.

#### **i) Antécédent familial de pathologie hépatique**

La majorité des médecins recherchaient un antécédent familial hépatique (65,6% des cas) : « toujours » à hauteur de 32,8%, « souvent » à hauteur de 32,8%. Pour 31,3% d'entre eux, ils ne le recherchaient que rarement, et « jamais » dans 3% des cas.

Un médecin n'a pas répondu à l'item.

La figure 6 reprend les taux des différents facteurs de risque avec leurs proportions respectives de réponses « jamais », « rarement », « souvent » et « toujours », exprimées en valeurs numériques et en pourcentages cumulés.



*Figure 6: Recherche des facteurs de risque d'hépatopathie et du statut vaccinal VHB en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique).*

#### 4.1.3. Attitude diagnostique

Face à une faible perturbation des transaminases (1,5N en ASAT et en ALAT), l'attitude choisie par les médecins était :

- dans 67,6% des cas, de refaire dans un premier temps un dosage des transaminases en complétant le bilan hépatique (n=46) avant de faire un bilan étiologique
- dans 22,1% des cas, de faire d'emblée un bilan plus large (n=15) à visée étiologique
- dans 10,7% des cas, de refaire un simple dosage des transaminases (n=7) avant de faire tout autre bilan complémentaire
- Aucun n'a décidé de négliger cette anomalie biologique.

Parmi les 7 qui proposaient de contrôler seulement les transaminases :

- 3 le faisaient dans le mois suivant (soit 33,3%)
- 5 le faisaient dans un délai de 1 à 2 mois (soit 55,6%)
- 1 le faisait dans un délai de 3 à 6 mois (soit 11,1%).

La majorité (88%) contrôlait le bilan dans un délai inférieur à 2 mois.

Parmi les 46 qui contrôlaient les transaminases en faisant un bilan plus large :

- 14 proposaient un délai de moins d'un mois (soit 30,4%)
- 26 proposaient un délai de 1 à 2 mois (55,5%)
- 6 proposaient un délai de 3 à 6 mois (13%)

A nouveau la majorité d'entre eux (86%) proposait un contrôle dans les 2 mois suivants.

Le bilan plus large proposé est repris dans le tableau 4.

Effectif N = 47	ASAT	ALAT	GGT	PAL	TP	Bilirubine
<b>DEMANDE n (%)</b>	45 (97,8%)	45 (97,8%)	45 (97,8%)	40 (87%)	25 (54,4%)	38 (82,6%)
<b>NON DEMANDE n (%)</b>	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	6 (13%)	21 (45,6%)	8 (17,4%)

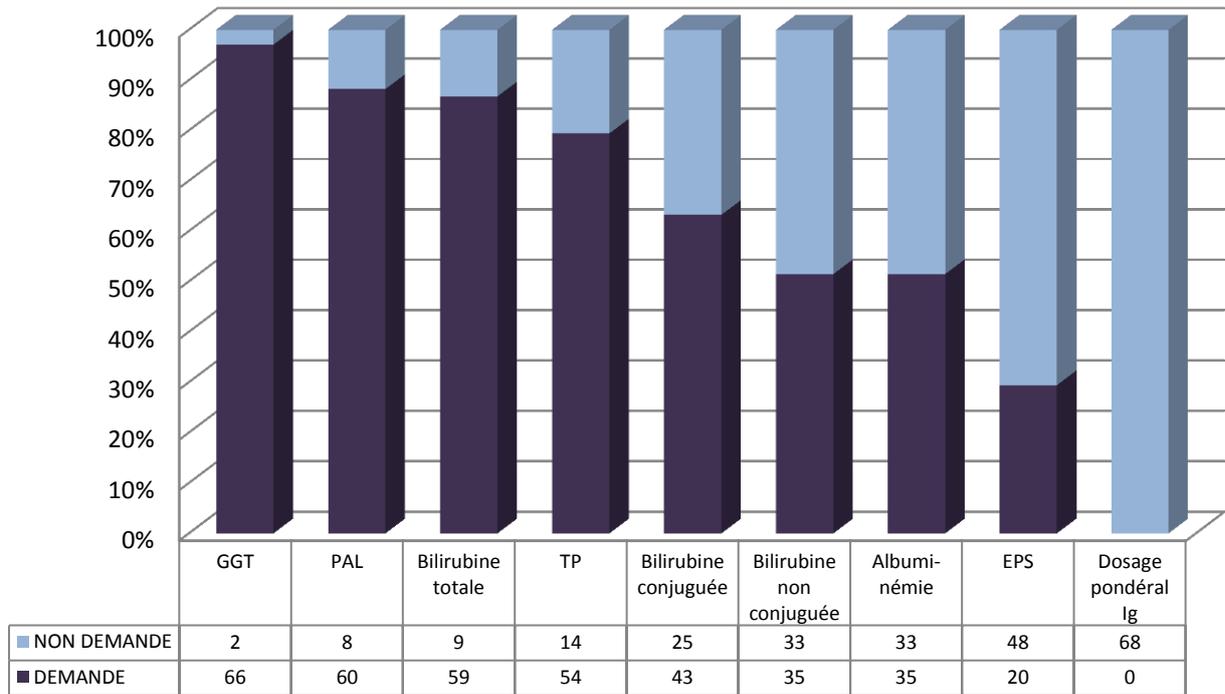
*Tableau 4: Distribution des demandes complémentaires associées au choix de contrôle des transaminases avec bilan hépatique "élargi"*

Il apparaît que le TP est nettement moins choisi (un cas sur deux en moyenne) que les autres propositions (tous à plus de 80% de réponse positive).

#### 4.1.4. Bilan étiologique

Tous les médecins interrogés devaient proposer un bilan étiologique devant cette perturbation modérée et asymptomatique des transaminases, quelle que soit leur attitude initiale.

Les examens biologiques proposés sont résumés dans les figures 7, 8 et 9.



**Figure 7. Bilan biologique étiologique proposé par les médecins interrogés en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique)**

Les GGT, PAL, TP et bilirubine totale étaient demandés dans plus de 85% des cas.

Les GGT étaient demandées dans 97% des cas (n=66).

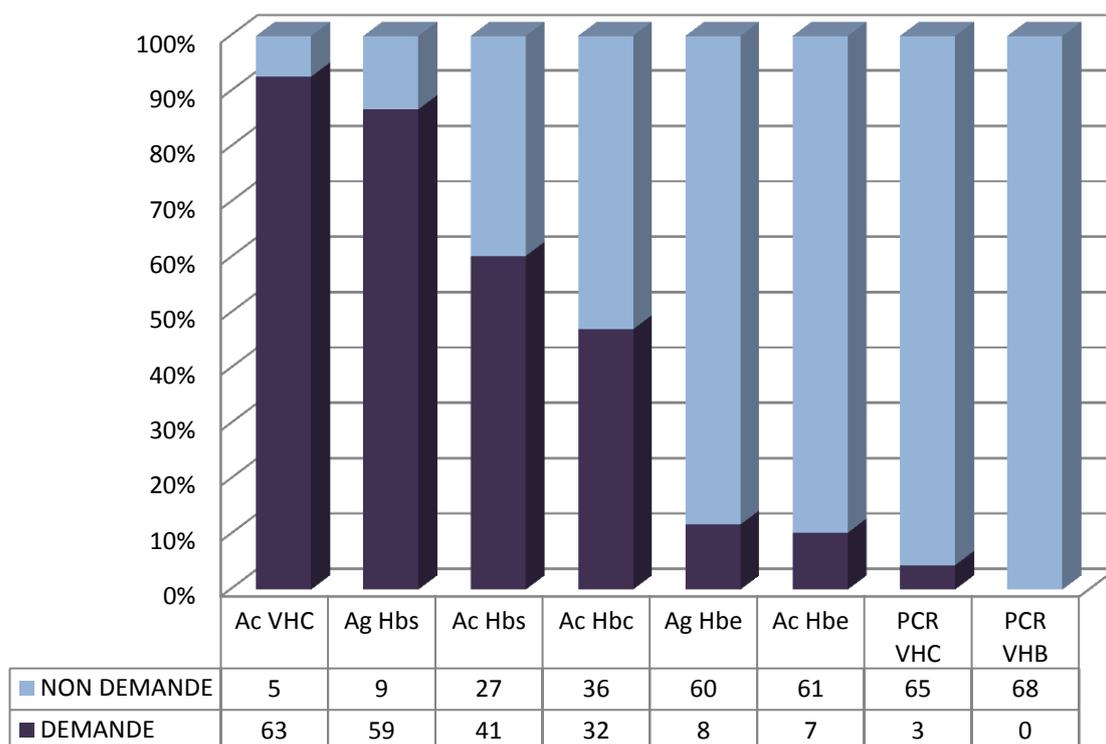
Les PAL étaient proposées par 88,2% des médecins (n=60).

Le TP était demandé dans 79,4% des cas.

Ils étaient 86,7% (n=59) à avoir coché la bilirubine.

La bilirubinémie conjuguée, non conjuguée, et l'albuminémie étaient demandées dans plus d'un cas sur deux (respectivement 63,2%, 51,5% et 51.5%).

L'électrophorèse des protéines sériques était proposée dans une plus faible proportion (29,4%, n=20). Un dosage pondéral des immunoglobulines n'était jamais envisagé.



**Figure 8. Sérologies virales demandées en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique)**

Concernant les sérologies virales, la sérologie VHC et le dosage de l'antigène Hbs étaient proposés dans plus de 80% des cas (respectivement 92,6% et 86,8%).

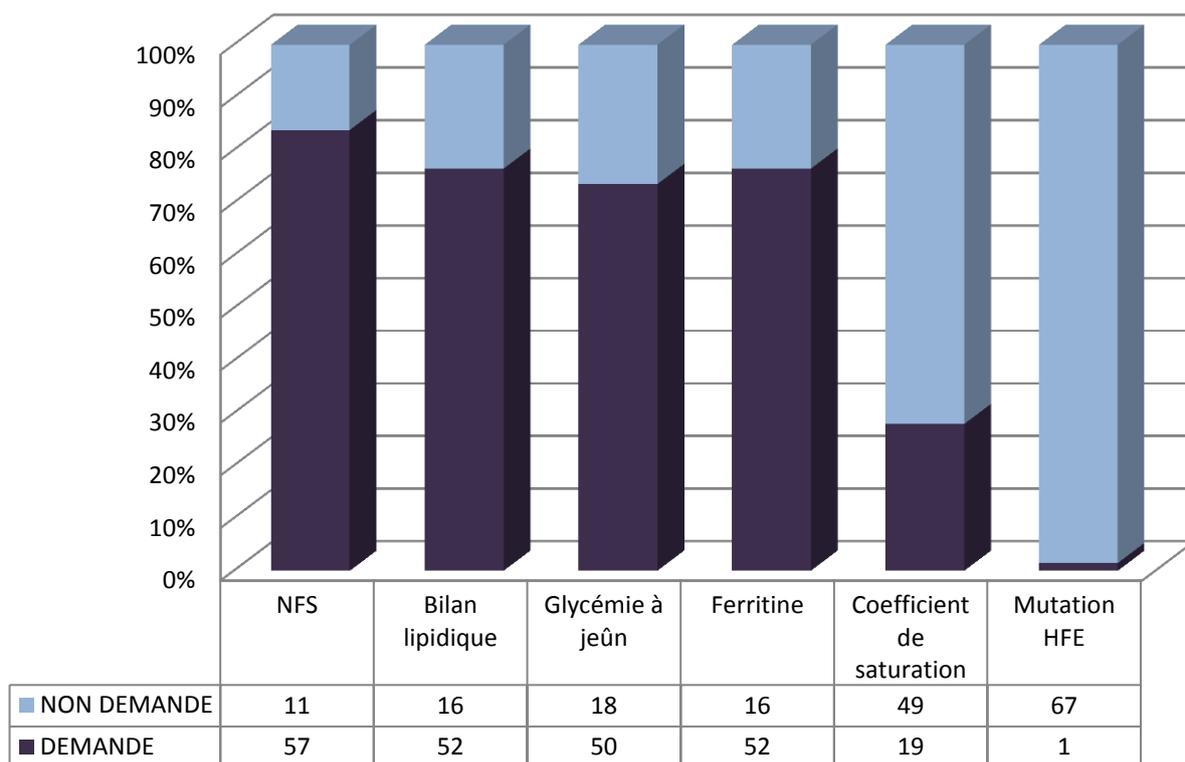
L'Ac Hbs était moins représenté (60,3%) et l'Ac Hbc n'était coché que dans 47,1% des cas.

Les antigènes Hbe et anticorps Hbe étaient peu représentés (respectivement 11,8 % et 10,3%).

Pour la sérologie hépatite B, la recherche d'Ag Hbs, Ac Hbc et Ac Hbs était associée :

- 35,3% des praticiens (n=24) proposaient une recherche des 3 éléments (Ag Hbs, Ac Hbc, Ac Hbs)
- 25% des praticiens (n=17) proposaient une recherche d'Ag Hbs seul
- 17,6% des médecins (n=12) proposaient une sérologie associant Ag Hbs et Ac Hbs seuls
- 8,8% des praticiens (n=6) proposaient une association de l'Ag Hbs et de l'Ac Hbc seuls
- 2,9% des médecins (n=2) proposaient une recherche des Ac Hbs et Ac Hbc seuls
- 4,4% (n=3) ne recherchaient que l'Ac Hbs

Une PCR VHC n'était proposée que par 4,4% des praticiens (3 au total) et aucun n'avait coché la PCR VHB.



**Figure 9. Bilan général et martial demandé, en effectifs (tableau) et en pourcentages cumulés (graphique)**

Une NFS, un bilan lipidique et une glycémie à jeun étaient proposés par une large majorité des médecins (respectivement 83,8%, 76,5% et 73,5%).

Concernant le bilan martial, la ferritinémie (76,5% des cas) était largement préférée au coefficient de saturation de la transferrine, qui n'était dosé que dans 27,9% des cas.

La recherche de la mutation du gène HFE n'a été cochée qu'une seule fois.

Moins de 10% des bilans étiologiques comportaient une recherche d'auto-immunité.

La céruloplasmine n'était cochée que par 4 praticiens, l'alpha-1-antitrypsine par 2 praticiens seulement.

Les valeurs respectives sont résumées dans le tableau 5.

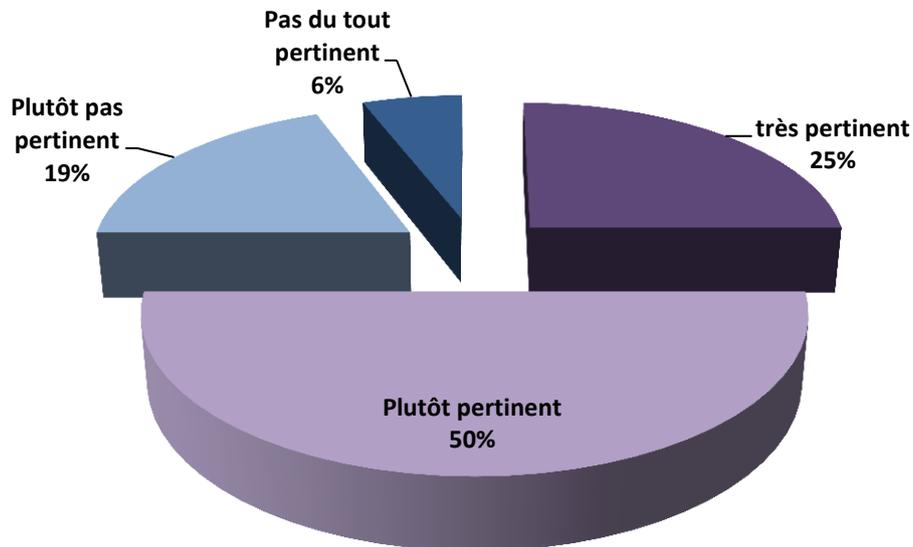
Effectif N = 68	Ac Anti-mitochondrie	ACAN	ANCA	Céruloplasmine	Alpha-1-antitrypsine
<b>DEMANDE</b> n (%)	2 (2,9%)	4 (5,9%)	1 (1,5%)	4 (5,9%)	2 (2,9%)
<b>NON DEMANDE</b> n (%)	66 (97,1%)	64 (94,1%)	67 (98,5%)	64 (94,1%)	66 (97,1%)

**Tableau 5. Recherche d'auto-immunité, de céruloplasmine et d'alpha-1-antitrypsine**

#### 4.1.5. Pertinence de l'échographie abdominale

Les médecins devaient juger de la pertinence de pratiquer une échographie dans la situation annoncée. La figure 10 reprend les proportions des réponses apportées.

Ils étaient 3 sur 4 à la juger pertinente dans cette situation.



*Figure 10. Répartition des réponses concernant la pertinence d'une échographie abdominale (N=68)*

#### 4.1.6. Tests statistiques

Les tests statistiques n'ont pas permis de mettre en évidence de lien significatif entre le choix des examens complémentaires et l'âge des médecins. Il n'a pas été mis en évidence non plus de différence entre les prescriptions des médecins installés ou des remplaçants, ou en fonction du type d'installation (rurale, semi-rurale, urbaine).

## 4.2. Etude des étiologies d'hypertransaminasémie inférieure à 5 fois la normale

### 4.2.1. Données générales

86 questionnaires ont été récupérés, et 74 patients ont été inclus dans notre étude.

Les 12 patients exclus l'ont été :

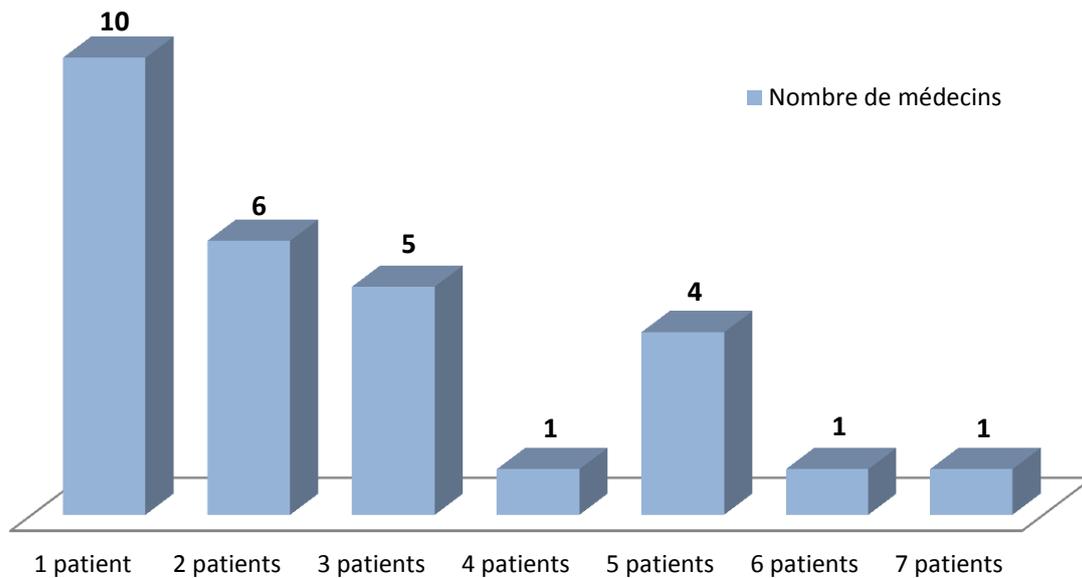
- Pour cause de non recherche de l'hépatite B et C (4 dossiers)
- Pour absence de recherche de l'hémochromatose (pas de coefficient de saturation de la transferrine, ou pas de ferritinémie interprétable à défaut) (3 dossiers)
- Pour ancienneté du dossier (suivis avant janvier 2010) (5 dossiers)
- 1 qui ne comportait pas de conclusion (patient perdu de vue)

Au total 28 médecins ont participé à l'enquête.

Chaque médecin incluait entre 1 et 7 patients.

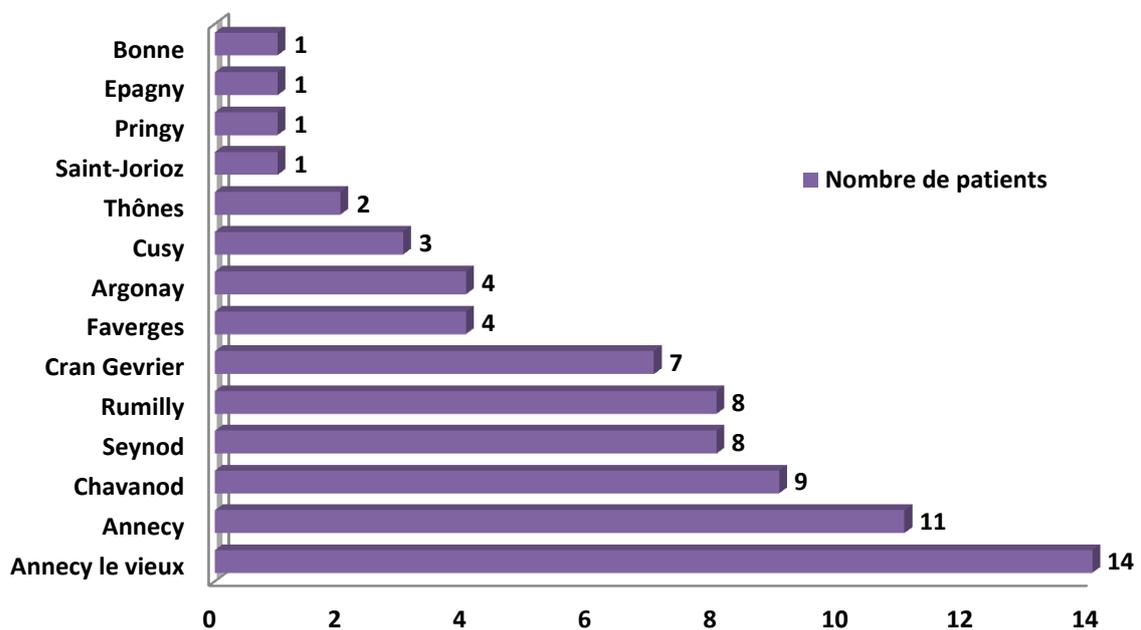
La moyenne du nombre de patients inclus par médecin était de  $2.64 \pm 1.76$  [1 ; 7].

La répartition du nombre de patients inclus par médecin est résumée par la figure 11:

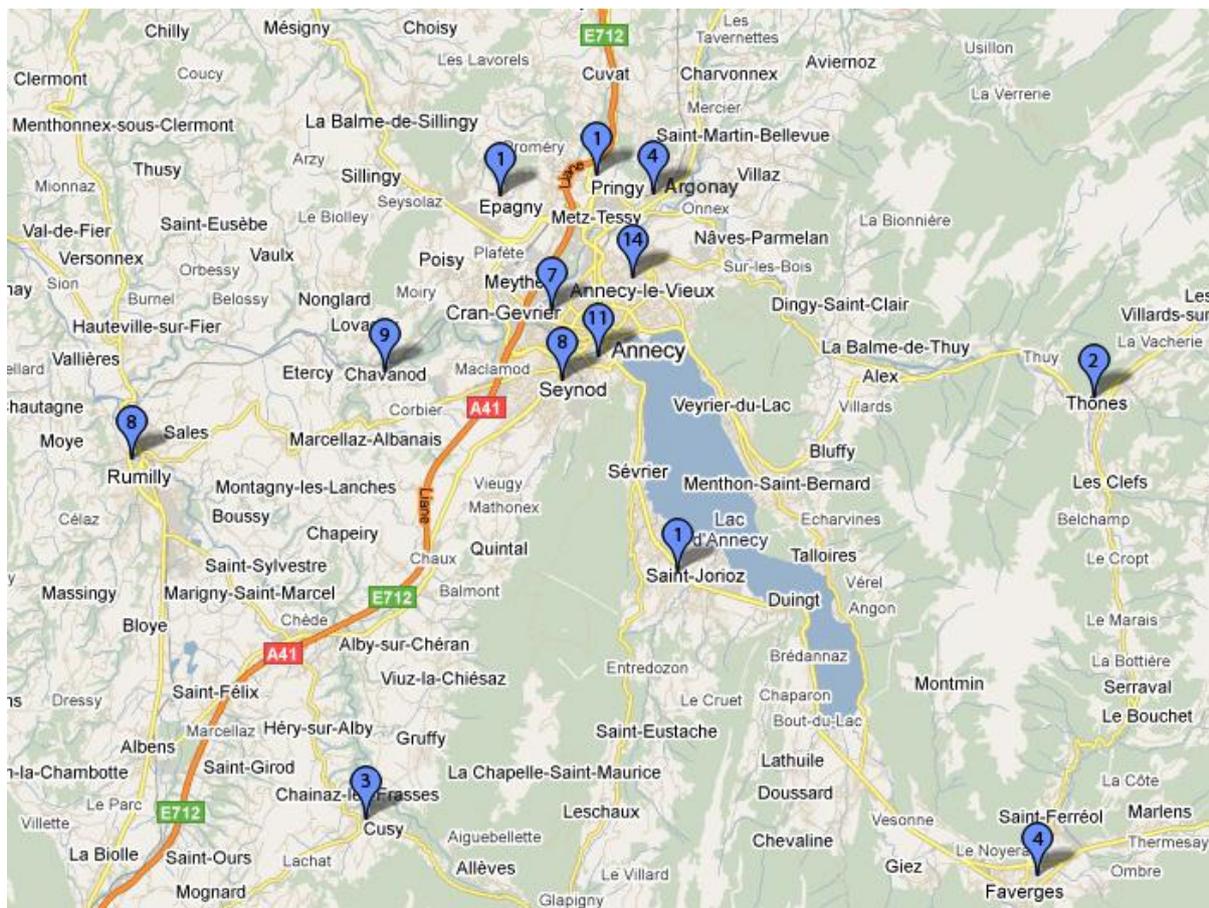


*Figure 11. Répartition des médecins en fonction du nombre de patients inclus par médecin (N=28)*

Le nombre de patients inclus par commune d'exercice est repris par la figure 12.



*Figure 12. Répartition des patients par commune d'exercice des médecins (N=74)*



**Figure 13. Répartition géographique des patients inclus par commune d'exercice (en légende le nombre de patients inclus pour chaque commune concernée)**

En regroupant les communes par densité urbaine :

- 40 patients (54% du total) étaient inclus par des cabinets médicaux d'exercice urbain (Annecy, Annecy-le-Vieux, Cran-Gevrier, Seynod)
- 34 patients (soit 46% du total) étaient inclus par des cabinets médicaux d'exercice semi-rural ou rural (Chavanod, Rumilly, Faverges, Thônes, Argonay, Bonne, Epagny, Cusy, Pringy, Saint-Jorioz).

#### 4.2.2. Description de la population

La population était composée de 41 hommes et 33 femmes.

Notre population avait une moyenne d'âge de 48,3 ans  $\pm$  13,2 [21 ; 71], une médiane de 50,3 ans.

Les hommes avaient une moyenne d'âge de 47 ans  $\pm$  13 [21 ; 71], une médiane de 48 ans.

Les femmes avaient une moyenne d'âge de 49 ans  $\pm$  13 [21 ; 70], une médiane de 50 ans.

Toutes les données étaient renseignées pour les notions d'âge et de sexe.

### a) Alcool

Pour 3 patients, les données sur la consommation d'alcool étaient inconnues.

Pour les hommes, la consommation d'alcool moyenne était de 13 verres par semaine  $\pm$  19 [0 ; 105], et une médiane à 5,5 verres par semaine.

Pour les femmes, la consommation d'alcool moyenne était de 2 verres par semaine  $\pm$  5 [0 ; 30], et une médiane à 0,25 verres par semaine.

En se basant sur les critères de l'OMS concernant la consommation hebdomadaire d'alcool (limitée à 14 verres par semaine pour les femmes et 21 verres par semaine pour les hommes), 8 hommes et 1 femme avaient une consommation excessive.

Ces patients représentaient 12% de la population totale étudiée (19,5% des hommes et 3 % des femmes).

### b) Indice de masse corporelle

Il était renseigné pour tous les patients.

L'IMC moyen était de  $29,1 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2$  [20,7 ; 43,3], la médiane de  $28,9 \text{ kg/m}^2$ .

Pour les hommes, la moyenne était de  $28,6 \text{ kg/m}^2 \pm 4,3$  [21,3 ; 40], la médiane de  $28 \text{ kg/m}^2$ .

Pour les femmes, la moyenne était de  $29,8 \text{ kg/m}^2 \pm 6,3$  [20,7 ; 43,3], la médiane de  $29,6 \text{ kg/m}^2$ .

Au total, 58 patients avaient un IMC supérieur à  $25 \text{ kg/m}^2$ , soit 33 hommes (80,5% des hommes) et 25 femmes (75,8% des femmes).

IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	Hommes n=41	Femmes n=33	Hommes et femmes	Pourcentage de l'effectif total
Inférieur à 25	8	8	16	21,60%
Entre 25 et 30	18	10	28	37,80%
Supérieur à 30	15	15	30	40,60%

*Tableau 6. Distribution des patients en fonction du sexe et de l'indice de masse corporelle (IMC), N=74*

### c) Facteurs de risque d'hépatopathie

Données manquantes :

Pour les 74 sujets, les données d'antécédent étaient renseignées sauf pour :

- 12 sujets concernant l'existence d'un antécédent familial hépatique (représentant 16,2% des données)
- 3 sujets pour l'existence d'un antécédent transfusionnel (4,1% des données)

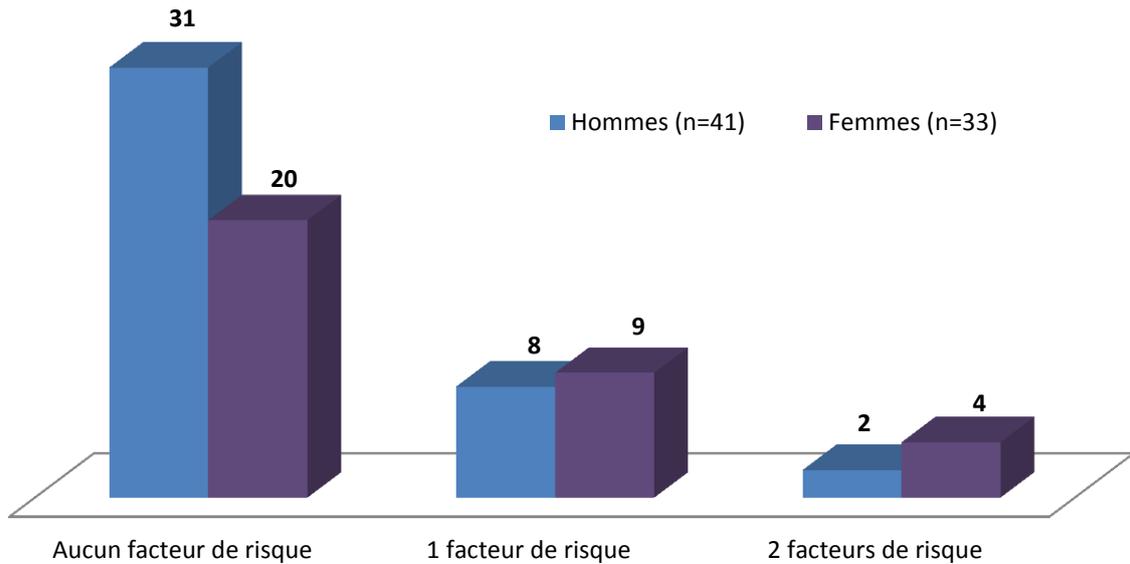
- 1 sujet pour les notions de toxicomanie (1.4% des données)
- 1 sujet pour l'existence de tatouages ou de piercings (1,4% des données)
- 5 sujets pour les notions de comportement sexuel à risque (6,8% des sujets)
- 9 sujets concernant la notion d'une vaccination hépatite B complète (12,2% des sujets).

<b>Facteur de risque ou antécédent</b>	<b>Hommes (n=41)</b>	<b>Femmes (n=33)</b>	<b>Total</b>	<b>Nombre de réponses</b>	<b>Pourcentage de la population ayant répondu</b>
<b>Antécédent familial hépatique</b>	5	3	8	62	12,9%
<b>Antécédent transfusionnel</b>	1	4	5	71	7,0%
<b>Toxicomanie</b>	0	0	0	73	0,0%
<b>Tatouages/Piercings</b>	4	9	13	73	17,8%
<b>Comportement sexuel à risque</b>	2	1	3	69	4,3%
<b>Vaccination hépatite B complète</b>	9	10	19	65	29,2%

*Tableau 7. Répartition des facteurs de risque d'hépatopathie et du vaccin VHB par sexe*

La répartition de la population en fonction du nombre de facteurs de risque est représentée par le tableau 7.

La vaccination hépatite B n'a pas été prise en compte dans le graphique car elle n'est pas un facteur de risque d'hépatopathie.



**Figure 14. Répartition du nombre de facteurs de risque par patient et par sexe, en effectifs (N=74)**

La majorité des patients ne comportait aucun facteur de risque (68,9%, n=51).

Seuls 31% des patients (n=23) avaient un (n=17) ou plusieurs (n=6) facteurs de risque d'infection virale (antécédent familial, transfusionnel, toxicomanie, tatouages et piercings, comportement sexuel à risque).

25,6% des patients (n=19) comportaient au moins un facteur de risque d'hépatite virale (antécédent transfusionnel, toxicomanie, tatouages et piercings, comportement sexuel à risque).

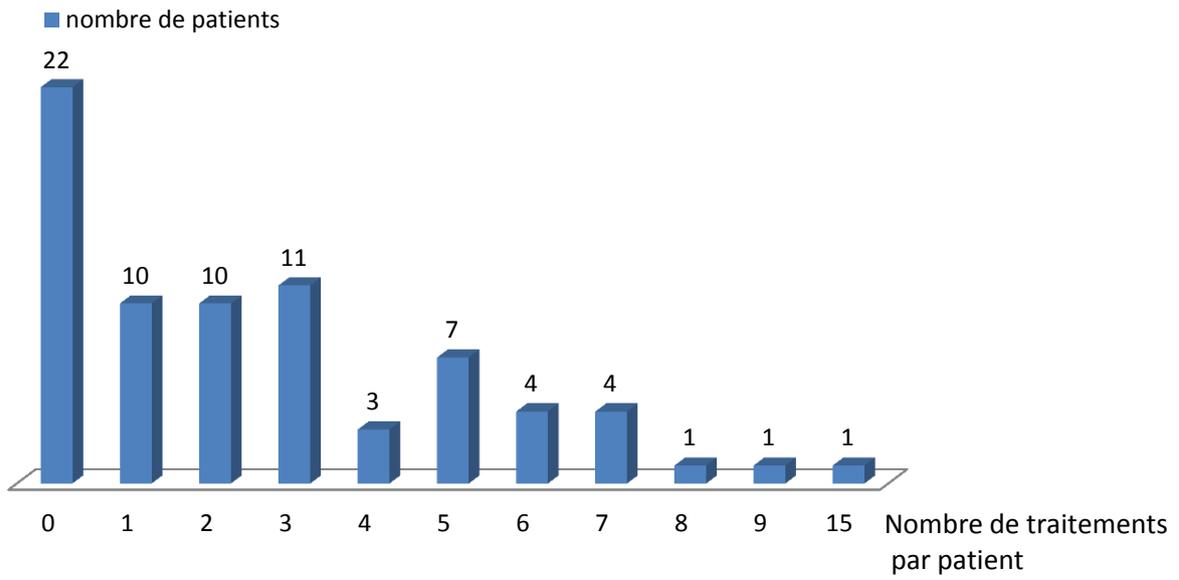
#### **d) Traitement**

Les traitements étaient renseignés à 100%.

Plusieurs familles de médicaments étaient identifiées parmi la population.

Le tableau suivant résume la répartition de chaque famille de traitements dans la population étudiée. Lorsque plusieurs médicaments d'une même famille étaient représentés chez un même patient, le nombre de molécules était recensé.

La moyenne des médicaments par patient était de  $2,6 \pm 2,7$  [0 ; 15], la médiane était à 2.



*Figure 15. Répartition des patients en fonction du nombre de leurs traitements, en effectifs (N=74).*

Type de médicament	Effectif	Pourcentage
<b>Antidiabétiques oraux</b>	10	13,5%
<b>Insuline</b>	2	2,7%
<b>Hypo-uricémiants</b>	7	9,5%
<b>Statine</b>	13	17,6%
<b>Ezetrol</b>	1	1,4%
<b>Anti-hypertenseurs</b>	17	23,0%
1 traitement	2	2,7%
2 traitements	7	9,5%
3 traitements	6	8,1%
4 traitements ou plus	2	2,8%
<b>Antalgiques</b>	17	23,0%
1 antalgique	11	14,9%
2 antalgiques	4	5,4%
3 antalgiques ou plus	2	2,7%
<b>Psychotropes</b>	9	12,2%
1 psychotrope	7	9,5%
2 psychotropes ou plus	2	2,7%
<b>Contraception orale</b>	5	6,8%

*Tableau 8. Principaux traitements des patients par famille de médicaments. Le nombre de patients concernés est représenté en effectifs et en pourcentages de l'effectif total (N=74)*

### 4.2.3. Variables du bilan hépatique

#### a) Taux des transaminases à l'inclusion

Les taux des transaminases à l'inclusion ainsi que les normes hautes des laboratoires étaient renseignés à 100%.

La moyenne du taux d'ASAT était de  $1,50 \text{ N} \pm 0,97$  [0,61 ; 5,55], la médiane était de 1,18 N.

La moyenne du taux d'ALAT était de  $2,16 \text{ N} \pm 1,11$  [1,04 ; 5,98], la médiane était de 1,84 N.

Un rapport ASAT/ALAT supérieur ou égal à 1 était retrouvé pour 10 patients (7 hommes et 3 femmes) soit 13,5% des cas, alors qu'il était inférieur à 1 pour 64 patients.

Parmi ces patients 5 avaient une étiologie alcoolique : parmi eux, 4 avaient une consommation très supérieure au seuil de consommation excessive, 2 une cirrhose et 2 une origine dysmétabolique associée.

Parmi les 5 autres, il y avait 3 stéathopathies dysmétaboliques, 1 sarcoïdose et 1 patient n'avait pas de diagnostic.

#### **b) Taux des GGT et PAL**

Le taux de GGT était absent dans 1 cas, celui des PAL était absent dans 5 cas (soit pour 6,8% des cas).

La moyenne du taux des GGT était de  $3,74 \text{ N} \pm 7,6$  [0,36 ; 59,38], pour une médiane à 1,61 N.

La moyenne du taux des PAL était de  $0,76 \text{ N} \pm 1,11$  [0,30 ; 3,02], pour une médiane à 0,64 N.

#### **c) Taux de bilirubine, TP**

Le taux de bilirubine était non renseigné pour 18 patients (24.3% des patients).

Il était anormal pour un seul sujet.

Le TP n'était pas renseigné pour 10 patients (13,5% des cas).

Il était de 95% en moyenne  $\pm 9,8$  [41; 100], avec une médiane à 100%.

Pour 4 patients (6,3% des patients) le TP était inférieur à 80% (2 hommes et 2 femmes).

#### **d) Sérologies hépatites B et C**

L'antigène Hbs n'était pas réalisé pour 2 patients (2,7% des patients). Pour ces 2 patients l'anticorps Hbs était positif.

L'anticorps Hbs n'était pas dosé pour 6 patients (8,1% des patients), et l'anticorps Hbc ne l'était pas pour 14 patients (18,9% des patients).

Un seul patient avait un dosage de l'antigène Hbs positif.

Son statut sérologique était Ag Hbs +, Ac Hbc +, Ac Hbs -.

Pour l'anticorps Hbc, 2 patients étaient positifs (3.3% des patients) :

- un avait le statut sérologique Ag Hbs -, Ac Hbc +, Ac Hbs +
- l'autre avait un statut Ag Hbs +, Ac Hbc +, Ac Hbs -.

L'anticorps Hbs était positif pour 19 patients (27,9% des patients), et négatif pour les 49 autres patients testés (72,1%).

Parmi les patients négatifs en Ac Hbs, 3 étaient déclarés vaccinés.

Parmi les 19 patients positifs en Ac Hbs, 15 étaient déclarés vaccinés, et parmi eux 11 patients avaient des Ac Hbc négatifs, et 4 n'avaient pas eu de recherche d'Ac Hbc.

Pour les 4 autres patients Ac Hbs positifs :

- 2 avaient un statut de vacciné (Ag Hbs-, Ac Hbc-, Ac Hbs +) sans qu'un antécédent de vaccination n'ait été connu (un avait répondu « non », l'autre « ne sait pas »)
- Un patient avait un statut d'hépatite B guérie (Ag Hbs-, Ac Hbc+, Ac Hbs +)
- Un patient n'avait pas de dosage des Ac Hbc (Ag Hbs-, Ac Hbs +)

Enfin, la sérologie hépatite C était recherchée chez 100% des patients inclus (critère d'inclusion).

Elle était positive pour 2 patients (1 homme, 1 femme, soit 2,7% des patients).

Les 2 sujets ont bénéficié d'une PCR VHC qui était positive pour le cas masculin, et négative pour le cas féminin.

#### **e) Coefficient de saturation de la transferrine**

Le coefficient de saturation de la transferrine n'était pas renseigné dans 6 cas (8.1% des cas).

Pour les hommes, la moyenne était de  $35,5\% \pm 9,9$  [10 ; 50,8], pour une médiane à 37%.

Pour les femmes, la moyenne était de  $29,2\% \pm 16,8$  [4 ; 100], pour une médiane à 27,2%.

Dans 7 cas (6 hommes et 1 femme), il était supérieur à 45% (de 49% à 100%) et justifiait une recherche génétique de l'hémochromatose.

Pour 4 patients elle était réalisée, pour 3 patients elle ne l'était pas.

- Pour 1 patiente : la recherche génétique était demandée et était positive (hémochromatose C282Y homozygote). Le coefficient de saturation de la transferrine était à 100% pour cette patiente.
- Pour 1 patient : la recherche génétique retrouvait une hétérozygotie du gène C282Y. Le coefficient de saturation était de 49,7%.
- Pour 2 patients : la recherche génétique était négative. Les coefficients de saturation étaient respectivement de 49% et 50,8%
- Pour 3 patients : la recherche génétique n'a pas été faite. Les coefficients de saturation étaient respectivement de 49,9%, 50,4% et 49,24%.

Pour 1 patient : la recherche était faite directement malgré l'absence de coefficient de saturation. Une cirrhose était diagnostiquée et la recherche génétique était demandée par le gastro-entérologue. Le résultat de la recherche génétique était négatif.

Enfin, un patient avec une ferritinémie supérieure à 1000, avec des antécédents familiaux de surcharge en fer (une sœur de 30 ans) et un coefficient de saturation à 37% a bénéficié d'une IRM hépatique qui a permis d'éliminer formellement une surcharge en fer. Le contexte était marqué par un éthylysme (30 verres par semaine) et un contexte dysmétabolique (IMC à 29,9 kg/m<sup>2</sup>, diabète non insulino-dépendant, hypertension artérielle).

#### **4.2.4. Echographie abdominale**

Elle était réalisée dans 62 cas (83,8% des cas).

Elle était pathologique pour 38 patients (61,3%) et normale pour les 24 autres (38,7%).

Une stéatose hépatique était visualisée en échographie pour 31 sujets (48,4%).

12 sujets (19,4% des patients échographiés) avaient une hépatomégalie, 5 sujets (8,1%) avaient une splénomégalie (dont les deux patients diagnostiqués pour cirrhose, un patient ayant une hépatite à EBV, une patiente suspecte de cirrhose, un patient dont une cirrhose a été écartée par fibroscan).

Chez un patient une lésion focale était retrouvée, mais le bilan tomodensitométrique et IRM objectivait une plage de foie sain au sein d'un foie stéatosique.

Les anomalies suivantes n'ont jamais été retrouvées :

- Contour irrégulier du foie
- Hypertension portale
- Dilatation des voies biliaires
- Ascite

Une patiente présentait des adénopathies du hile hépatique (diagnostic final de sarcoïdose).

#### 4.2.5. Fibroscan et Biopsie

Quatre patients ont été explorés par fibroscan dans les suites du diagnostic porté par un gastro-entérologue. Les résultats étaient répartis comme suit:

- un patient avait une élastométrie de 5,8 Kpa en moyenne en faveur de l'absence de fibrose (dans le cadre d'une hépatopathie dysmétabolique)
- un patient avait une élastométrie de 7,3 Kpa en moyenne en faveur de l'absence de fibrose significative (dans le cadre d'une hépatopathie dysmétabolique)
- un patient avait une élastométrie de 7,8 Kpa en faveur d'une fibrose F2 (contexte d'hépatite C chronique)
- un patient avait une élastométrie de 14,3 Kpa, en faveur d'une fibrose F4, au stade de cirrhose (diagnostic d'hépatopathie mixte alcoolique et dysmétabolique).

Deux patients ont bénéficié d'une biopsie hépatique :

- un patient était F3 (diagnostic d'hémochromatose génétique)
- un patient avait une stéatohépatite non alcoolique sans contexte dysmétabolique franc (21 ans, sans antécédent particulier, IMC à 25.5 kg/m<sup>2</sup>)

#### 4.2.6. Diagnostics présomptifs

##### a) Données générales

Pour 42 patients, un diagnostic était proposé.

Pour 26 patients, deux diagnostics étaient évoqués.

Pour 2 sujets, trois diagnostics possibles étaient notés.

Pour 4 cas, aucun diagnostic n'était évoqué.

Les diagnostics évoqués seuls ou en association sont résumés dans le tableau 9.

Diagnosics évoqués	Effectif	Pourcentage	Hommes (n=41)	Femmes (n=43)
<b>Stéatopathie dysmétabolique</b>	56	75,6%	33	23
<b>Toxicité médicamenteuse</b>	21	28,3%	8	13
<b>Alcool</b>	16	21,6%	15	1
<b>Hémochromatose</b>	1	1,4%	0	1
<b>Origine virale</b>	4	5,4%	4	0
• Hépatite B	1	1,4%	1	0
• Hépatite C	1	1,4%	1	0
• EBV	1	1,4%	1	0
• CMV	1	1,4%	1	0
<b>Sarcoïdose</b>	1	1,4%	0	1
<b>Stéatohépatite non alcoolique (NASH) sans contexte dysmétabolique</b>	1	1,4%	1	0
<b>Pas de diagnostic</b>	4	5,4%	1	3

*Tableau 9. Distribution par sexe des diagnostics évoqués (N=74)*

Les diagnostics étaient souvent associés : pour 28 patients, au moins deux diagnostics étaient retenus (3 pour 2 patients). Pour 42 patients, un seul diagnostic était retenu (Tableau 10).

Diagnosics évoqués	Effectif	Pourcentage	Hommes (n=41)	Femmes (n=43)
<b>Stéatopathie dysmétabolique seule</b>	30	40,5%	15	15
<b>Alcool seul</b>	3	4,0%	2	1
<b>Toxicité médicamenteuse seule</b>	4	5,4%	0	4

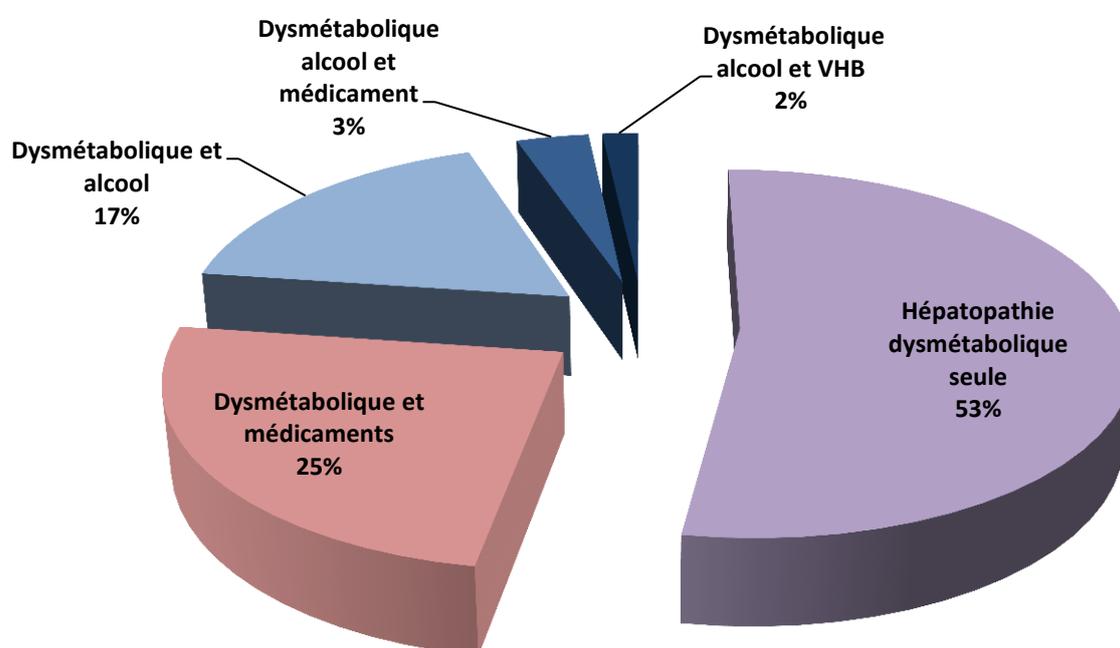
*Tableau 10. Répartition par sexe des diagnostics évoqués pour les patients présentant une seule atteinte (N=42)*

### **b) Stéatopathie dysmétabolique**

L'étiologie dysmétabolique était souvent évoquée de façon associée à d'autres causes, ce que résume le tableau 11.

Diagnosics évoqués	Effectif	Pourcentage	Hommes (n=41)	Femmes (n=43)
<b>Stéatopathie dysmétabolique (effectif total)</b>	56	75,6%	33	23
<b>Stéatopathie dysmétabolique seule</b>	30	40,5%	15	15
<b>Dysmétabolique et médicaments</b>	14	18,9%	6	8
<b>Dysmétabolique et alcool</b>	10	13,5%	10	0
<b>Dysmétabolique, éthylique et médicaments</b>	2	2,7%	2	0
<b>Dysmétabolique, éthylique et VHB</b>	1	1,4%	1	0

*Tableau 11. Répartition par sexe des diagnostics associés à la stéatopathie dysmétabolique (N=56)*



*Figure 16. Distribution des diagnostics de stéatopathie dysmétabolique (N=56)*

### **Stéatopathie dysmétabolique et IMC :**

Un rapport de vraisemblance était établi entre le diagnostic de stéatopathie dysmétabolique et l'IMC des patients.

Ce test était positif en comparant la population ayant un IMC inférieur à 30 à la population ayant un IMC supérieur à 30 ( $p < 0,001$ ).

Ce rapport était encore plus marqué en comparant les populations ayant un IMC inférieur et supérieur à 25 ( $p < 0,0001$ ).

### **Stéatopathie dysmétabolique et rapport ALAT/ASAT supérieur à 1 :**

Parmi les patients ayant une stéatose, 79,7% (n=51) avaient un rapport ALAT/ASAT supérieur à 1.

Il existait un lien significatif entre un rapport ALAT / ASAT supérieur à 1 et une stéatopathie dysmétabolique ( $p < 0,05$ ) en limite de significativité.

57,4% (n=31) de la population étiquetée stéatopathie dysmétabolique avait un rapport ALAT/ASAT supérieur à 1, une élévation des GGT et des PAL normales.

Le fait d'avoir un rapport ALAT /ASAT supérieur à 1, des GGT augmentées et des PAL négatives était lié statistiquement au diagnostic de stéatopathie dysmétabolique ( $p < 0,05$ ) en limite de significativité.

### **Stéatopathie dysmétabolique et traitements métaboliques :**

Le fait d'avoir un diagnostic de stéatopathie dysmétabolique et le fait d'être traité par insuline, antidiabétique oral, hypolipémiant, ou hypo-uricémiant n'étaient pas liés statistiquement de façon significative. Les effectifs de patients étaient trop petits pour établir un rapport de vraisemblance (10 patients sous antidiabétiques oraux, 2 patients sous insuline, 14 sous hypolipémiants, 7 sous hypo-uricémiants).

### **Stéatopathie dysmétabolique et échographie abdominale :**

Sur les 56 patients suspects de stéatopathie dysmétabolique, 30 avaient une stéatose échographique, soit 53,5% des patients.

Il existait un lien statistique significatif entre le diagnostic de stéatopathie dysmétabolique et la découverte d'une stéatose échographique ( $p < 0,001$ ).

### **Stéatose échographique et IMC :**

Un lien statistiquement significatif était établi entre l'IMC supérieur à 25 et une stéatose hépatique échographique ( $p < 0,006$ ).

### **Taux d'ALAT et IMC :**

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre le taux d'ALAT et l'IMC.

## Stéatopathie dysmétabolique et avis gastro-entérologique :

Seul 14 des 56 patients (25%) étaient adressés à un gastro-entérologue après diagnostic de stéatopathie dysmétabolique.

### c) Cause médicamenteuse évoquée

Lorsqu'une part médicamenteuse était suspectée :

- un seul médicament était suspecté pour 10 cas
- au moins deux médicaments étaient suspects pour 11 cas.

Les statines étaient incriminées pour 12 sujets, la prise d'ezetrol pour un sujet, l'allopurinol pour 2 autres sujets.

Les antalgiques (dérivés du paracétamol et AINS) étaient suspectés pour 9 sujets.

Une contraception orale était une cause possible pour 3 cas.

Un patient était sous neuroleptiques et antidépresseurs à fortes doses.

Dans 3 situations l'interruption du traitement a permis une normalisation des transaminases à distance (Cerazette® pour 2 patientes, Crestor® pour un patient).

Seuls 3 cas parmi les 21 avaient un IMC inférieur ou égal à 25 :

- pour une patiente l'arrêt de la contraception orale Cerazette® a permis une normalisation à 6 mois
- pour un autre patient, une statine était suspectée et n'a pas été arrêtée
- pour la troisième, l'étiologie médicamenteuse est devenue improbable lors du diagnostic de sarcoïdose.

18 avaient un IMC supérieur à 25. La moitié d'entre eux (n=9) était obèse.

Le patient sous neuroleptique avait une association Zyprexa® Solian® Effexor® Lepticur® Atarax® qui était suspecte d'hépatotoxicité.

Le profil biologique de ces patients était :

- un taux d'ALAT supérieur à 3 pour 7 cas
- un taux d'ALAT supérieur à 2 pour 14 cas
- des PAL supérieures à 1 dans 2 cas (pour 1 des cas a été diagnostiqué une sarcoïdose)
- pas d'augmentation de la bilirubine (non dosée pour 4 cas)

Les étiologies médicamenteuses sont résumées dans le tableau 12.

Médicaments incriminés	Effectif	Pourcentage
Statine	12	16,2%
Ezetrol	1	1,4%
Antalgiques (AINS et dérivés du paracétamol)	9	12,1%
Contraception	3	4,0%
Allopurinol	2	2,7%
Neuroleptique et antidépresseur	1	1,4%

*Tableau 12. Etiologie médicamenteuse évoquée : répartition par famille de médicaments (N=21)*

#### **d) Origine éthylique**

Pour 16 patients, une origine éthylique était suspectée.

Dix patients parmi eux avaient une consommation alcoolique relevée supérieure ou égale aux recommandations de l’OMS (21 verres par semaine pour les hommes, 14 verres par semaine pour les femmes).

Pour 5 autres, de sexe masculin, la consommation était supérieure ou égale à 14 verres par semaine, et un avait une consommation relevée à 8 verres par semaine. 5 parmi ces 6 patients en-dessous de la consommation « à risque » avaient un IMC supérieur à 29.

Parmi ces 6 patients, 3 avaient un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 40 (42,4%; 49,9%; 49,2%; 50,5%, non dosé pour 2 d’entre eux).

Parmi les 16 patients pour lesquels une origine éthylique était suspectée, 5 patients avaient un rapport ASAT / ALAT supérieur à 1. Parmi eux, 4 d’entre eux avaient une consommation d’alcool supérieure aux recommandations.

Tous les patients suspects d’étiologie éthylique avaient des GGT supérieures à la normale sauf pour 2 d’entre eux, mais seulement 5 d’entre eux avaient des GGT supérieures à 2 fois la normale.

La moyenne du rapport des GGT pour ces 16 patients était de  $7.26 \pm 7,83$  [0,7 ; 59,3]

### **e) Causes virales**

Un patient était porteur de l'hépatite B. Il était diagnostiqué au stade de cirrhose, dans un contexte d'éthylisme chronique (consommation très supérieure à 21 verres par semaine) et de syndrome dysmétabolique (IMC à 38,4). Ses facteurs de risque identifiés étaient le port de tatouage ou piercing ; la notion de prise de risque sexuel n'avait pas été renseignée.

Un patient était porteur d'une hépatite C chronique. Il ne présentait aucun facteur de risque parmi ceux étudiés, mais avait une profession à risque (prothésiste dentaire).

### **f) Cirrhose et fibrose**

Au total 4 patients étaient suspects de cirrhose hépatique :

- 2 d'entre eux avaient une cirrhose constituée (d'origine dysmétabolique et éthylique pour l'un, d'origine éthylique et virale B pour l'autre) soit 2.7% des patients
- une patiente était suspecte de cirrhose devant l'association hépatomégalie et splénomégalie échographiques, TP à 70%, rapport ASAT/ALAT supérieur à 2 dans un contexte dysmétabolique (IMC à 43,15 kg/m<sup>2</sup>) mais il n'y avait pas de thrombopénie (patiente encore en cours d'investigation)
- un patient était suspect de cirrhose devant l'association TP à 70% et hépatomégalie échographique dans un contexte dysmétabolique et éthylique (IMC 27.7 kg/m<sup>2</sup>, 25 verres par semaine). Des investigations sont en cours.

Une patiente avait une fibrose F3 en biopsie (hémochromatose génétique).

### **g) Pas d'étiologie retrouvée ou normalisation secondaire**

Pour 4 patients, aucune étiologie n'était retrouvée après le bilan.

Une patiente de 50 ans avait un bilan très faiblement perturbé (ASAT normale, ALAT à 1,2 fois la normale, PAL normales et GGT à 3 fois la normale). Elle avait un IMC à 21,5 kg/m<sup>2</sup>, ne prenait pas d'alcool, pas de traitement. Elle n'a pas été adressée à un gastro-entérologue.

Une patiente de 53 ans avait une faible perturbation (ASAT à 1,05N, ALAT à 1,4N, GGT à 1.6N, PAL normales) avec une normalisation lors du bilan complémentaire à une semaine.

L'IMC était à 21,5 ; elle était traitée par biphosphonate (Bonviva®) et une association calcium-vitamine D3. Cette patiente n'a pas consulté de gastro-entérologue par la suite.

Une patiente de 40 ans avait les perturbations suivantes : ASAT 1,2N, ALAT 3,8N, GGT 3,5N, PAL 1,5 N. Le bilan initial était négatif. Après une investigation poussée par le gastro-entérologue (recherche d'une auto-immunité, d'une maladie cœliaque, d'une maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, CMV, EBV, dysthyroïdie), aucun diagnostic n'a été retrouvé. La patiente est en attente de biopsie en cas de persistance des anomalies à 6 mois.

Un patient de 36 ans avait une perturbation marquée (ASAT à 4N, ALAT à 3,2N, GGT à 3.8N, PAL normales). Un diagnostic de porphyrie a été éliminé, puis l'hypothèse d'une sarcoïdose a été avancée puis récusée. A ce jour les investigations sont toujours en cours par son gastro-entérologue.

Pour 7 patients, un contrôle ultérieur a révélé une normalisation secondaire.

#### **4.2.7. Avis hépato-gastro-entérologique**

La rubrique n'était pas renseignée pour 2 cas. Un avis hépato-gastro-entérologique était demandé à l'issue du bilan initial pour 22 patients (30.6% des cas). Cinquante patients (69.4%) n'ont pas été adressés au gastro-entérologue à l'issue du bilan. Parmi les patients suspectés de stéatopathie dysmétabolique (56 patients), 14 patients (25%) ont été adressés à un gastro-entérologue après diagnostic de stéatose.

Le tableau 13 compare la population des patients ayant consulté un hépato-gastro-entérologue à celle qui n'a pas été envoyée au spécialiste par son médecin généraliste. Pour les moyennes de GGT, les calculs sont fait avec et sans la valeur la plus haute (59X la normale) qui est isolée et très élevée, ce qui rend la moyenne non significative. Les moyennes avec exclusion de cette valeur sont exprimées entre crochets.

On observe :

- Pas de différence en termes d'âge moyen et d'IMC (tests statistiques non significatifs)
- Une moyenne des ALAT et des ASAT plus élevée chez les patients adressés
- Les patients thrombopéniques étaient plus volontiers adressés : c'était le cas de tous sauf un qui avait une splénomégalie expliquée par une primo infection EBV

- Les patients avec splénomégalie échographique sont systématiquement orientés chez le spécialiste (sauf le patient ayant une primo-infection EBV)
- Les patients avec hépatomégalie échographique sont orientés une fois sur 2
- Les patients diagnostiqués pour une hépatite virale B ou C, une hémochromatose ou une cirrhose était toujours adressée au spécialiste
- Les patients dysmétaboliques adressés au spécialiste avaient un taux d'ALAT moyen, un IMC moyen, et un rapport ASAT/ALAT supérieur aux autres.

Les tests statistiques n'ont pas montré de différence significative entre les 2 groupes en comparant l'âge, l'IMC, le rapport ASAT/ALAT. Par contre, ils étaient significatifs pour le taux d'ASAT ( $p < 0,022$ ) et l'existence d'une splénomégalie échographique ( $p < 0,038$ ).

Les tests étaient en limite de significativité pour le taux d'ALAT ( $p < 0,063$ ) et pour une valeur de TP inférieure ou supérieure à 80% ( $p < 0,027$  en khi2 mais au test de Fischer  $p < 0,059$ ).

Parmi les patients dysmétaboliques, aucun test statistique n'a mis en évidence de différence significative entre les 2 populations, concernant le taux d'ASAT, le taux d'ALAT, le rapport ASAT/ALAT, du TP, les résultats de l'échographie.

	Variables cliniques et paracliniques	Avis hépato-gastro-entérologique	
		Demandé (n=22)	Non demandé (n=50)
<b>DONNEES CLINIQUES</b>	Moyenne d'âge des patients	48 ans	48 ans
	IMC Moyen	29,66	29
<b>BIOLOGIE ET ENZYMOLOGIE</b>	ASAT (Moyenne)	2,03	1,26
	ALAT (Moyenne)	2,57	1,94
	GGT (Moyenne) [valeur la plus haute exclue]	3,42	3,92 [2,79]
	PAL (moyenne)	0,83	0,74
	Rapport ASAT/ALAT	0,83	0,73
	TP (moyenne)	90,7	96,9
	Thrombopénie	4 (80%)	1 (20%)
<b>ECHOGRAPHIE</b>	Faite	20	42
	Anormale	13 (34,2%)	25 (65,8%)
	Hépatomégalie échographique	6 (50%)	6 (50%)
	Splénomégalie	4 (80%)	1 (20%)
	Stéatose échographique	9 (29%)	22 (71%)
<b>DIAGNOSTICS</b>	Hépatopathie dysmétabolique	14 (25,9%)	40 (74,1%)
	Hépatopathie dysmétabolique + Alcool	3 (30%)	7 (70%)
	Alcool	4 (28,5%)	10 (71,5%)
	Toxicité médicamenteuse	6 (30%)	14 (70%)
	Toxicité médicamenteuse liée à une statine	4 (36,3%)	7 (63,6%)
	VHB	1 (100%)	0
	VHC	1 (100%)	0
	Hémochromatose	1 (100%)	0
	Cirrhose	2 (100%)	0
<b>HEPATOPATHIE DYSMETABOLIQUE</b>	Rapport ASAT/ALAT	0,77	0,69
	Taux ALAT (Moyenne)	2,16	1,82
	Taux GGT (Moyenne) [valeur la plus haute exclue]	2,95	4,16 [2,75]
	IMC (Moyenne)	32,16	30,62

*Tableau 13. Comparaison des variables des populations adressées à un hépato-gastro-entérologue versus non adressées*

## 5. Récapitulatif

---

## 5.1. Questionnaire d'évaluation des pratiques

### *Données générales :*

68 médecins généralistes : 38 hommes et 30 femmes (40ans en moyenne)

22 remplaçants, 37 médecins installés, 7 internes, 1 gynécologue, 1 biologiste

4 exerçaient en milieu rural, 30 en semi-rural, 24 en agglomération urbaine (10 non réponse)

### *Facteurs de risque et vaccination VHB (pourcentage cumulé « toujours » et « souvent »):*

Alcool : 98,5%

Antécédent transfusionnel : 64,8%

Traitements hépatotoxiques : 91%

Toxicomanie : 55%

IMC : 81%

Comportement sexuel à risque : 54%

Antécédent familial hépatique : 65,5%

Piercing et tatouages : 33,9%

Vaccination hépatite B : 94%

### *Attitude diagnostique devant la découverte d'une faible élévation des transaminases :*

67,6% des médecins contrôlaient les transaminases en complétant le bilan hépatique avec GGT (97,8%), PAL (87%), bilirubine (82,6%) TP (54,5%)

22,1% proposaient d'emblée un bilan étiologique

10,7% contrôlaient seulement les transaminases

0% ne donnaient aucune suite

Lorsqu'un contrôle était réalisé, il était proposé dans les 2 mois dans plus de 86% des cas.

### *Bilan étiologique : Bilan hépatique (pourcentage des médecins l'ayant proposé)*

GGT : 97%

PAL: 88,2%

Bilirubine : 86,7%

TP : 79,4%

### *Sérologies virales (pourcentage des médecins l'ayant proposé)*

Sérologie virale C : 92,6%

Hépatite B :

Ag Hbs : 86,8%

Ac Hbc : 47,1%

Ac Hbs : 60,3%

### *Bilan général et métabolique, et étiologies rares*

NFS : 83,8%

Bilan lipidique : 76,5%

Glycémie à jeun : 73,5%

Ferritinémie : 76,5%

Coefficient de saturation de la transferrine : 27,9%

Auto-immunité : moins de 6%

Céruloplasmine : 5,9%

### *Echographie :*

Elle était jugée pertinente dans 75% des cas.

## 5.2. Etude étiologique

### *Données générales :*

86 questionnaires reçus. 28 médecins répartis sur 14 communes

74 patients inclus dans l'étude : 41 hommes et 33 femmes ; 48,3ans en moyenne

### *Alcool (consommation moyenne):*

Hommes : 13 verres / semaine

Femmes : 2 verres / semaine

12% avaient une consommation excessive (8 hommes et 1 femme)

### *IMC :*

L'IMC moyen était de 29,1 kg/m<sup>2</sup>. (Hommes : 28,6 kg/m<sup>2</sup>, femmes : 29,8 kg/m<sup>2</sup>)

77,8% des patients avaient un IMC supérieur à 25kg/m<sup>2</sup>

40,6% des patients avaient un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>

### *Facteurs de risque (pourcentage des patients présentant le facteur de risque) :*

Antécédent transfusionnel : 7%

Tatouages / piercings : 17,8%

Toxicomanie : 0%

Antécédent familial hépatique : 12,9%

Comportement sexuel à risque : 4,3%

Vaccination hépatite B complète : 29,2%

Au moins un facteur de risque : 31% (excepté vaccination hépatite B)

Au moins un facteur de risque d'hépatite virale : 25,6%

### *Médicaments (pourcentage des patients sous traitement):*

Anti-hypertenseurs : 23%

Antalgiques : 23%

Statines: 17,6%

Hypo-uricémiants : 9,5%

Antidiabétiques oraux : 13,5%

Insuline : 2,7%

Psychotropes : 12,2%,

Contraception orale : 6,8%

### *Enzymologie :*

Taux moyen des ASAT : 1,50N

Taux moyen des ALAT : 2,16N

Rapport ASAT / ALAT >1 pour 10 patients

Taux moyen des GGT : 3,74 N

Taux des PAL : 0,76 N

### *Echographie :*

Réalisée dans 83,8% des cas

Pathologique pour 61,3% des patients

Stéatose : 48,4% des sujets (53% des sujets dysmétaboliques)

Hépatomégalie : 19,4%      Splénomégalie : 8,5%

Autre examen : Fibroscan (4 patients), biopsie (2 patients)

### *Diagnostic :*

Stéatopathie dysmétabolique : 75,6% des cas (seul diagnostic dans 40,5% des cas)

Médicamenteux : 28,3% des cas (seul diagnostic dans 5,4% des cas)

Alcool : 21,6% des cas (seul diagnostic dans 4% des cas)

Viral B ou C : 2 cas. Autre virus : 2cas (1 EBV, 1 CMV)

Hémochromatose : 1 cas

Autre diagnostic : Sarcoïdose (1 cas), Stéatohépatite sans contexte dysmétabolique (1 cas)

Cirrhose confirmée: 2 cas      Cirrhose suspectée : 2 cas      Fibrose (F2, F3) : 2 cas

Pas de diagnostic : 5,4% des cas (4 cas)

Normalisation secondaire : 7 cas

### *Associations diagnostiques de la stéatopathie dysmétabolique :*

Stéatopathie dysmétabolique seule : 53% des cas

Stéatopathie dysmétabolique et médicament : 25% des cas

Stéatopathie dysmétabolique et origine éthylique : 17% des cas

### *Rapports de vraisemblance :*

Entre stéatopathie dysmétabolique et IMC ( $p < 0,0001$ )

Entre stéatopathie dysmétabolique et stéatose échographique ( $p < 0,001$ )

Entre stéatopathie dysmétabolique et l'association rapport ALAT/ASAT  $> 1$  et GGT augmentées et PAL normales ( $p < 0,05$ )

Entre stéatose échographique et IMC ( $p < 0,001$ )

### *Médicaments incriminés (en pourcentage des étiologies médicamenteuses):*

Statines 16,2%      Antalgiques 12,1%      Contraception orale : 4%

Allopurinol 2,7%      Ezetrol : 1,4%      Neuroleptiques et Antidépresseurs : 1,4%

### *Avis gastro-entérologique :*

Demandé dans 30,6% des cas

Parmi les stéatopathies dysmétaboliques : 25% étaient adressés au gastro-entérologue

## 6. Discussion

---

## 6.1. Questionnaire 1 : étude des pratiques

### 6.1.1. Principaux résultats et implications majeures

Ce questionnaire d'intentions a permis de décrire la démarche de recherche étiologique des médecins généralistes face à la découverte d'une perturbation des transaminases faible et asymptomatique. Dans cette situation, la majorité des médecins contrôlait les enzymes hépatiques avant la réalisation d'un bilan étiologique (transaminases seules dans 10,7% des cas, bilan hépatique complété dans 67,5% des cas). L'étude a montré que les médecins ne négligeaient jamais cette faible perturbation des transaminases, puisqu'ils proposaient toujours au minimum un contrôle biologique. Ils étaient donc en accord avec les référentiels qui suggèrent de ne pas explorer les perturbations transitoires <sup>(1) (8)</sup>. Cette attitude peut aussi traduire une intention de maîtrise des prescriptions, dans le cadre des problématiques actuelles d'économie de santé. Les contrôles étaient demandés dans les 2 mois suivants dans plus de 85% des cas, et non 6 mois comme proposé parfois dans la littérature <sup>(40) (38)</sup>.

Il existait une différence notable entre la prescription des GGT et des PAL (respectivement 97% et 88,2% des cas). Une raison possible est le facteur économique. La sécurité sociale ne remboursait jusque récemment que 3 tests hépatiques à la fois, faisant préférer une prescription associant ASAT, ALAT et GGT. Or, les GGT sont très peu spécifiques et augmentées dans de nombreuses situations cliniques (induction enzymatique, alcool, dysmétabolisme, etc.). La classification des anomalies enzymatiques en cytolyse ou cholestase nécessite une analyse conjointe des GGT et des PAL <sup>(32)</sup>. La démarche diagnostique est donc incomplète lorsque le raisonnement ne porte pas sur les quatre enzymes. En effet, une cholestase prédominante ne conduirait pas aux mêmes étiologies et justifierait un bilan complémentaire différent.

D'autre part, la recherche de facteurs de gravité de l'atteinte hépatique n'était pas systématique en dépit d'une suspicion d'hépatopathie chronique. En effet, l'albuminémie n'était proposée que dans 50% des cas. La bilirubine était demandée dans 86,7% des cas. Si le TP était clairement préféré à l'albumine, il n'était pas jugé utile pour plus de 20% des médecins. Or, le TP est un marqueur fiable de la fonction hépatique et de la fibrose <sup>(1) (123) (115)</sup>. Ainsi dans un cas sur cinq, il n'était pas envisagé que la cytolyse puisse être le reflet

d'une insuffisance hépatocellulaire. La numération-formule sanguine (NFS) était proposée dans 84% des cas. La thrombopénie est un marqueur précoce de cirrhose, et le VGM un élément d'appréciation de la toxicité d'un éthylysme chronique<sup>(73)</sup>. La réalisation conjointe de tests explorant la cytolyse, la cholestase (PAL, GGT, Bilirubine), la fonction hépatocellulaire (TP) reste souhaitable et devrait être envisagée au moins une fois dans l'exploration d'un bilan hépatique perturbé. Les formations médicales continues devront donc insister sur l'importance de la recherche de la cholestase dans la démarche diagnostique et sur la nécessité d'apprécier le retentissement fonctionnel hépatique.

Concernant l'imagerie, elle était largement plébiscitée puisque 75% des médecins jugeaient l'échographie abdominale utile dans la situation décrite. Cet intérêt est conforme à la littérature qui la propose volontiers dans le bilan étiologique en première ou seconde intention<sup>(1) (9) (31) (73)</sup>.

Parmi les étiologies de faible élévation des transaminases, l'alcool était la plus suspectée. Au total 98,5% des médecins interrogés déclaraient le rechercher « toujours » ou « souvent », loin devant les autres pathologies. Cette observation marque le poids de l'alcool dans l'inconscient collectif face à une maladie hépatique, y compris chez les médecins. Une telle association entre alcool et hépatopathie pourrait être à l'origine de l'abstention de recherche d'une autre cause associée. Or les hépatites virales chroniques grèvent le pronostic des patients porteurs d'hépatopathie alcoolique, en majorant le risque d'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire<sup>(124)</sup>. Il existe aussi une association péjorative entre hépatopathie dysmétabolique et hépatite C, ainsi qu'entre hépatopathie dysmétabolique et alcool. La découverte d'une pathologie alcoolique ne doit pas conduire à négliger une possible cause virale ou métabolique associée. Il est d'autant plus important de sensibiliser les médecins au dépistage des hépatites virales, même en cas d'éthylysme chronique évident.

La recherche quasi-systématique de traitements potentiellement hépatotoxiques (91% des médecins interrogés) montre bien la prise en compte de la iatrogénie et de sa fréquence (10% des causes d'élévation chronique des transaminases selon Vital-Durand et al)<sup>(31)</sup>.

L'étiologie dysmétabolique était souvent suspectée. L'IMC était d'ailleurs largement recherché dans plus de 80% des cas (« toujours » ou « souvent »). Le bilan lipidique était proposé dans 76,4% des cas et la recherche de glycémie à jeun dans 73% des cas. Le diagnostic de syndrome dysmétabolique était fréquemment envisagé alors que le cas clinique

ne précisait aucune donnée morphologique. Ces résultats suggèrent que les médecins avaient bien conscience de la grande fréquence des stéatopathies dysmétaboliques.

La recherche des facteurs de risque d'hépatite virale B et C était inconstante :

- moins de 65% des médecins recherchaient « toujours » ou « souvent » un antécédent transfusionnel. C'est pourtant le facteur de risque prépondérant chez les patients de plus de 50 ans diagnostiqués pour une hépatite C (24,2% des nouveaux diagnostics d'hépatite C en 2007 chez les hommes, et 47,7% chez les femmes)<sup>(125)</sup>.
- Seuls 55% des praticiens recherchaient « toujours » ou « souvent » une toxicomanie. Or la toxicomanie est décrite dans la littérature comme le premier facteur de découverte d'une hépatite C chez les moins de 50 ans (40,8% des nouveaux diagnostics d'hépatite C en 2007 chez les hommes, et 23,7% chez les femmes)<sup>(125)</sup>.
- 54% des médecins généralistes recherchaient « toujours » ou « souvent » un comportement sexuel à risque, qui représente toutefois le principal facteur de risque d'hépatite B (35,7% des nouveaux contaminés en 2004 présentaient ce facteur de risque)<sup>(126)</sup>.

Ces résultats suggèrent que la recherche des facteurs de risque d'hépatite virale n'était pas considérée comme prioritaire devant une faible perturbation des transaminases. Notre étude a montré que les facteurs de risque d'infection virale étaient moins recherchés que la vaccination hépatite B. Cette vaccination ne concerne pourtant que 30% des patients en moyenne<sup>(78)</sup>. Aucun statut sérologique n'est recommandé avant une vaccination contre l'hépatite B, hormis pour les patients à haut risque de contamination (exposition au sang, transfusions itératives)<sup>(127)</sup>. Or, la vaccination n'a aucun effet chez un patient porteur d'une hépatite B chronique. L'antécédent vaccinal ne permet donc pas de conclure à l'absence de contamination antérieure à la vaccination. La recherche de cet antécédent vaccinal pourrait ainsi être faussement rassurante, et conduire à une réalisation insuffisante de sérologies hépatite B.

Compte tenu de ces différents résultats on pourrait s'attendre à un sous-diagnostic des hépatites virales. Cette hypothèse est relativisée par la prescription d'une sérologie virale C dans 92,6% des cas et de l'Antigène Hbs dans 86,8% des cas lors du bilan étiologique. Si les

facteurs de risque apparaissent peu recherchés, la sérologie est demandée de façon quasi-constante.

L'hépatite B était moins recherchée que l'hépatite C. Le choix sérologique concernant l'hépatite B était très variable :

- 35,2% des médecins proposaient les 3 marqueurs (Ag Hbs, Ac Hbc, Ac Hbs),
- 8,8% proposaient l'association Ag Hbs et Ac Hbc,
- 17,6% proposaient l'association Ag Hbs et Ac Hbs,
- 25% proposaient la recherche d'antigène Hbs seule.

Seule la recherche des trois marqueurs (Ag Hbs, Ac Hbc, Ac Hbs) permet d'avoir une vision claire du statut sérologique (hépatite B chronique, hépatite B guérie, vaccination hépatite B efficace), et de proposer une éventuelle vaccination. Ce statut est important à connaître, en particulier chez des patients porteurs chroniques, afin de limiter le risque de réactivation virale lors d'une chimiothérapie ou d'une corticothérapie<sup>(128)</sup>. Il est recommandé de rechercher l'Ag Hbs, l'Ac Hbc et la sérologie VHC en cas de suspicion d'hépatite chronique de cause virale<sup>(129) (130)</sup> ; la recherche de l'Ac Hbs est indiquée chez les sujets vaccinés. Dans la situation exposée, l'absence d'information sur la vaccination aurait dû faire choisir un dépistage à deux ou trois marqueurs (Ag Hbs, Ac Hbc, ± Ac Hbs). Près de 10% des médecins recherchaient l'Ag Hbe (11,8%) ou l'Ac Hbe (10,3%). Or ces examens n'ont pas d'intérêt au stade du dépistage. Une des explications est la difficulté d'interprétation de la sérologie hépatite B et une confusion entre le marqueur Hbe et le marqueur Hbc. Ces observations montrent que certains des médecins maîtrisent mal la sérologie hépatite B et ne suivent pas systématiquement les recommandations de prescription dans le cadre du dépistage. L'utilisation très marginale de la PCR VHC (4,4% des cas) et l'absence de demande de la PCR VHB étaient conformes aux recommandations en vigueur concernant les stratégies de dépistages des hépatites virales.

L'hémochromatose était une étiologie souvent recherchée mais de façon inadaptée. A l'interrogatoire, le dépistage d'un antécédent hépatique familial était fréquent (65,5%). La présence d'un antécédent familial d'hémochromatose est une orientation diagnostique forte pour le bilan de première intention<sup>(1)</sup>. On peut donc considérer que ce facteur de risque n'était pas suffisamment recherché.

La ferritinémie était largement préférée au coefficient de saturation de la transferrine (CST) (76,5% des cas versus 27,9%). Or, le CST est plus discriminant que la ferritinémie pour la recherche d'hémochromatose : la valeur de la ferritinémie peut augmenter du seul fait

de la cytolyse hépatique, d'un syndrome inflammatoire, d'un éthylysme <sup>(83)</sup>. Pour une recherche d'hémochromatose, l'ANAES recommande l'usage du CST en première intention.

Le CST a l'intérêt de permettre un dépistage plus précoce, puisqu'il augmente dès le stade 1 de la maladie, c'est-à-dire avant la phase clinique. Cependant, au stade de faible élévation des transaminases, il existe une surcharge en fer effective (stade 2), responsable d'une hyperferritinémie.

Très récemment en mars 2010, l'European Association for the Study of the Liver a préconisé l'utilisation de la ferritinémie en première intention <sup>(131)</sup>, puis de mesurer le CST en cas d'élévation de la ferritinémie. Les deux démarches permettent d'établir le diagnostic, mais le choix du CST en première intention permet de gagner une étape. Les attitudes des médecins interrogés reflètent ainsi l'hétérogénéité des recommandations.

Nous avons choisi pour cette étude d'utiliser les recommandations françaises de l'HAS <sup>(88)</sup>, seules disponibles lors de la réalisation du protocole d'étude. Il conviendra de clarifier les points de vue des sociétés savantes afin de développer un algorithme consensuel de dépistage de première intention. A ce jour il apparaît nécessaire d'insister particulièrement sur l'intérêt de la recherche du CST dans le bilan des perturbations faibles et modérées des transaminases, quelle que soit la modalité de démarche diagnostique. Les formations médicales continues à destination des médecins généralistes devront aller dans ce sens.

La recherche d'auto-immunité était peu retenue en première intention (moins de 6% pour les ACAN, 1,4% pour les ANCA, 2,9% pour les anticorps anti-mitochondrie). C'était aussi le cas du dosage de la céruloplasmine pour la maladie de Wilson (moins de 6%) et de la recherche d'un déficit en alpha-1-antitrypsine par dosage direct (2,9%). Cette attitude est cohérente par rapport aux données de la littérature, bien que plusieurs auteurs proposent cette recherche dans le bilan de première ligne, surtout pour l'auto-immunité et la maladie de Wilson <sup>(10) (73)</sup>.

Enfin, aucun lien statistiquement significatif n'était établi entre l'âge des médecins et leurs prescriptions (TP, Bilan hépatique complet, recherche de facteurs de risque, dépistage des virus). On pouvait s'attendre à des prescriptions plus adaptées chez les plus jeunes puisqu'ils sortent de la période d'enseignement théorique. Cette observation indique que certains messages forts n'ont pas été reçus par la jeune génération.

Ainsi cette première étude nous a permis de mettre en évidence des carences ou pratiques inappropriées des médecins généralistes : recherche insuffisante des facteurs de risque

d'hépatites virales, sous-utilisation du coefficient de saturation de la transferrine dans le bilan d'hémochromatose, exploration incomplète du bilan hépatique (PAL moins utilisées que GGT, TP parfois oublié), choix variable des marqueurs sérologiques de l'hépatite B. Cependant, les résultats soulignent la prise en compte attentive par les praticiens d'une cytolyse même très modérée.

### **6.1.2. Critique de la méthodologie**

Notre travail a pour intérêt de rendre compte des choix stratégiques des médecins pour l'exploration d'une faible perturbation des transaminases. Cependant de nombreux biais modèrent l'interprétation de cette étude.

Le choix de ne proposer le questionnaire qu'à des médecins ayant accepté de participer à une formation sur les transaminases comportait un biais de sélection. On peut suspecter que les médecins ayant accepté cette formation étaient intéressés ou déjà sensibilisés à la problématique des perturbations de transaminases.

L'utilisation d'un questionnaire à choix multiples présentait l'avantage de permettre un traitement statistique des résultats plus aisé, évitant les réponses équivoques ou inclassables. Cependant, il avait l'inconvénient de pouvoir induire des réponses qui n'auraient peut-être pas émergé si elles n'avaient pas été visibles sur le questionnaire. Il est possible que le déroulement du questionnaire ait guidé certains praticiens dans leurs réponses, et ait amené à sous-estimer le choix de ne pas explorer. En particulier on peut se demander si 98% des médecins auraient réellement interrogé leurs patients sur la question de l'alcool au cours de la consultation (biais de conformisme social).

Ce questionnaire d'intention ne permettait qu'une approche approximative des pratiques. Il évaluait surtout la connaissance théorique des médecins sur ce sujet. Or, l'intention des praticiens face à un cas clinique théorique peut être très différente de leurs choix en situation clinique réelle. Pour évaluer plus précisément les pratiques, il aurait fallu faire une étude des modalités d'exploration sur les cas réels de leur patientèle. Plusieurs médecins ont d'ailleurs été déconcertés par l'absence d'élément clinique dans le cas proposé, et en ont fait la remarque lors de la récupération des questionnaires. Ils manifestaient leur difficulté à faire un

choix de recherche étiologique dans une situation très différente de leur pratique habituelle. Il est possible que face à un patient présentant des signes clinique évidents d'éthylisme chronique ou de surpoids, le bilan choisi aurait été plus orienté et moins large.

Enfin la construction du questionnaire en plusieurs étapes rend plus difficile son interprétation. Notre étude parvient bien à différencier ceux qui font d'abord un contrôle de ceux qui choisissent d'emblée de réaliser un bilan étiologique. Cependant rien n'affirme que tous les praticiens auraient fait ce bilan après un premier contrôle. La question portait seulement sur leurs choix d'examen en cas d'exploration étiologique, et ne demandait pas s'ils la jugeaient nécessaire. Rien n'affirme que tous seraient parvenus à ce niveau d'exploration, même face à la persistance d'une faible hypertransaminasémie.

## 6.2. Questionnaire 2 : étude étiologique

Notre étude a permis dans une démarche prospective de définir les principales étiologies rencontrées en médecine générale. Le recrutement en soins primaires est différent de celui du spécialiste, et les résultats de cette étude apportent une lecture plus proche des problématiques du médecin généraliste en situation de premier recours.

### 6.2.1. Principaux résultats et implications majeures

#### a) Caractéristiques de la population : le spectre du syndrome métabolique

Parmi les caractéristiques de la population étudiée, l'IMC moyen était particulièrement élevé. On peut comparer ces résultats avec les statistiques de l'enquête nationale sur la prévalence de l'obésité et du surpoids en France (ObEpi)<sup>(16)</sup>, puisque les tranches d'âges échantillonnées sont comparables (plus de 18 ans pour l'étude ObEpi, 18 à 75 ans pour notre étude) :

- L'IMC moyen en France en 2009 était de  $25,3 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ . Dans notre population, il était de  $29,1 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2$  [20,7 ; 43,3].
- En 2009 en France, 52,4% des hommes et 41,1% des femmes avaient un IMC supérieur à 25 ; 80,5% des hommes et 75,8% des femmes de notre étude présentaient un surpoids ((IMC > 25kg/m<sup>2</sup>)
- En 2009 en France, 13,9% des hommes et 15,1% des femmes avaient un IMC supérieur à 30 ; dans notre étude, 36,5% des hommes et 45,5% des femmes présentaient une obésité (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>)

	<b>IMC</b>	<b>ETUDE ObEpi 2009</b>	<b>NOTRE ETUDE 2010</b>	<b>RATIO</b>
<b>HOMMES</b>	<25	47,6%	19,5%	0,4
	entre 25 et 30	38,5%	43,9%	1,14
	>30	13,9%	36,6%	2,62
<b>FEMMES</b>	<25	58,9%	24,2%	0,4
	entre 25 et 30	26,0%	30,3%	1,16
	>30	15,1%	45,5%	3

**Tableau 14. Comparaison de la répartition des IMC de notre étude avec la population Française (données de l'étude ObEpi<sup>(16)</sup>)**

Les patients ayant un IMC supérieur à 25 étaient donc presque deux fois plus représentés dans cette étude qu'en population générale, et les sujets obèses l'étaient près de trois fois plus. Or en région Rhône-Alpes, la prévalence de l'obésité est moins importante qu'à l'échelon national (11,9% contre 14,5%)<sup>(16)</sup>. La prévalence de l'obésité dans notre population en était d'autant plus marquante. Ainsi notre population de patients ayant une élévation des transaminases comportait plus de sujets en surpoids ou obèses que la population dite « normale ». Cette observation est conforme aux données de la littérature, puisqu'un lien entre taux d'ALAT et IMC a été formellement établi<sup>(22) (25) (26)</sup> (figure 2). La grande fréquence des stéatopathies dysmétaboliques retrouvées dans cette population (75% des cas) est à rapprocher de la fréquence de l'obésité, puisque la prévalence de la stéatopathie augmente avec l'IMC<sup>(46) (132)</sup>.

L'analyse des traitements rapportés pour notre population met en évidence une forte prévalence du diabète (16,2% de la population, dont 2,7% sous insuline). Par comparaison, la prévalence du diabète en France en 2007 était de 3,95% (dont ¼ sous insuline) selon l'analyse des données de remboursement de la sécurité sociale<sup>(133)</sup>. Cette prévalence était inférieure en Haute-Savoie, estimée à 3,3%<sup>(133)</sup>. La prévalence du diabète était donc près de 5 fois plus élevée dans notre population que dans le département. La grande fréquence de traitement par anti-hypertenseurs (23% des patients) peut aussi être comparée à celle décrite à l'échelon national. En France en 2006-2007, la prévalence de l'HTA pour les 18-74 ans était de 31% (étude Nationale Nutrition Santé)<sup>(134)</sup>, 50,4% de ces malades étaient traités. Sur cette base, on peut estimer qu'un anti-hypertenseur était prescrit pour 16,7% de la population française. Dans notre population, ces traitements étaient plus fréquents avec un rapport relatif de 1,4 pour la même classe d'âge (18-74 ans). Il en était de même pour le fort taux de prescription de statines : on estimait en 2007 que 5 millions de Français étaient sous statine

(soit 7,7% des français)<sup>(135)</sup>. Dans notre étude, ils étaient 17,6% à être sous statine (19% sous hypolipémiants : 1 patient sous ezetrol, aucun sous fibrate), soit un rapport relatif de 2,3 avec la population générale. Les traitements hypo-uricémiants étaient également fréquents (9,5%).

Cette analyse des traitements nous a permis d'extrapoler les principales comorbidités des patients inclus dans l'étude. En effet, notre population était fortement marquée par la fréquence du surpoids et de ses conséquences. Ainsi, il existait une forte prévalence du diabète, de l'hypertension et de la dyslipidémie, qui sont les critères cardinaux du syndrome métabolique. Le profil de nos patients illustre bien les liens décrits dans la littérature entre surpoids et insulino-résistance d'une part, obésité et hypertension d'autre part<sup>(136)</sup>.

### **b) Des étiologies souvent intriquées**

L'alcool était une étiologie fréquente d'hypertransaminasémie dans cette étude, puisqu'il était retenu pour 21,6% des patients. En se basant essentiellement sur l'interrogatoire et les seuils de consommation excessive définis par l'OMS, 13,5% des sujets avaient une consommation excessive : la moitié d'entre eux avait un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1. L'excès d'alcool était plus fréquent pour le sexe masculin (9 hommes, 1 femme).

Dans près de 8% des cas (n=6), une origine alcoolique était évoquée malgré une consommation avouée inférieure aux seuils habituels ; tous ces patients sauf 1 avaient un IMC supérieur à 29, et étaient suspects de stéatopathie dysmétabolique associée. Le dernier patient était suspecté de consommation excessive malgré un aveu inférieur aux seuils de l'OMS.

On peut s'interroger sur cette discordance. Les médecins ont pu prendre en compte leur impression clinique, ou des notions moins quantifiables d'alcoolisations aiguës occasionnelles, que l'évaluation de la prise chronique hebdomadaire ne permet pas d'apprécier. La biologie de ces six patients était peu discriminante mais a pu orienter le diagnostic : tous sauf un avaient un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 40%, ce qui est classiquement observé lors d'éthylisme chronique, alors qu'il est plus fréquemment inférieur à 30 dans l'étiologie dysmétabolique. La faible augmentation des GGT pour 5 d'entre eux était non informative car compatible avec la stéatopathie dysmétabolique, Le rapport ASAT/ALAT n'était pas supérieur à 1 pour ces neuf patients, il n'existait pas de thrombopénie ou de VGM augmenté. Dans la littérature, la proportion de l'étiologie alcoolique était estimée selon les populations entre 10 et 30%<sup>(31)</sup>, ce qui est proche des données de notre série.

La proportion de l'étiologie médicamenteuse est habituellement évaluée à 10% des patients présentant une élévation chronique des transaminases<sup>(31)</sup>. Dans notre série, elle était retenue pour 28,3% des patients. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence notable :

- du fait de la prévalence du surpoids et de l'obésité, le nombre de patients exposés aux médicaments était peut-être plus important que dans les études de référence
- Il existait une grande majorité de patients ayant une stéatopathie dysmétabolique, et probablement plus susceptible à la toxicité médicamenteuse (16 cas sur les 21)<sup>(31)</sup>
- On peut suspecter que la difficulté de porter un diagnostic de certitude en absence d'interruption du traitement a conduit à incriminer par excès les médicaments comme cause associée.

Dans notre étude, seuls 3 parmi les 21 patients suspects d'étiologie médicamenteuse avaient un IMC inférieur à 25. Pour les autres, 9 étaient en surpoids et 9 étaient obèses. 16 étaient également suspects d'hépatopathie dysmétabolique. Il était donc difficile de trancher entre ces deux causes possibles.

Une statine était incriminée pour plus de la moitié des cas de suspicion de toxicité médicamenteuse (12 cas sur 21). Parmi ces 12 cas, 9 étaient suspects de stéatopathie dysmétabolique. Or, les statines entraînent de façon classique une cytololyse hépatique ; selon les molécules, la survenue d'une cytololyse supérieure à 3N est fréquente et évaluée entre 0.1 et 2,7%<sup>(135)</sup>. Pour une cytololyse inférieure à 3N, le profil de sécurité de ces molécules permet de maintenir leur prescription, une toxicité médicamenteuse étant écartée. Devant l'utilité d'une statine chez ces patients dysmétaboliques, le traitement est souvent maintenu. Pour ces patients, en l'absence d'interruption des traitements, il est donc difficile de faire la part entre l'origine médicamenteuse et l'implication de la stéatose hépatique. Cette imprécision a probablement amené à surestimer le rôle des statines dans l'étiologie médicamenteuse. Les antalgiques étaient la deuxième famille de médicaments incriminée. La contraception orale était désignée pour 3 cas, un traitement par allopurinol pour 2 cas, un patient avait une association combinant neuroleptique et antidépresseur. En l'absence d'expertise plus approfondie, ces chiffres sont donc sujets à caution et l'origine médicamenteuse est probablement surestimée.

Si l'origine dysmétabolique était suspectée dans 75% des cas, on retenait une cause associée pour la moitié d'entre eux : un éthylisme pour 22% des sujets, une toxicité

médicamenteuse dans 28% des cas. Or on ne peut affirmer un diagnostic précis sans biopsie pour la stéatopathie dysmétabolique, et seule l'interruption d'un traitement suspect d'hépatotoxicité permettrait de prouver une origine médicamenteuse. La difficulté d'affirmer une étiologie précise est donc une des causes de la fréquence des associations diagnostiques. L'intrication des diagnostics rend compte de la situation clinique complexe de nombreux patients. Il est démontré que l'association d'une hépatite virale C à l'alcool augmente le risque de progression vers la fibrose<sup>(124)</sup> ; il en est de même de l'association stéatohépatite et alcool<sup>(51)</sup>. Ainsi plusieurs facteurs peuvent concourir à une hépatopathie et à son évolution péjorative. Ces résultats suggèrent qu'il est important de ne pas négliger la recherche d'autres causes, même en présence d'une cause évidente. Ils incitent à porter une attention particulière à éliminer une infection virale lorsqu'une étiologie alcoolique ou dysmétabolique est évoquée.

La prévalence des hépatites B et C dans notre série (1 hépatite B soit 1,4%, une hépatite C soit 1,4%) était à peine 2 à 3 fois plus importante que dans la population française en 2004 (0,65% pour le VHB, 0,84% pour le VHC)<sup>(14)</sup>. Cette interprétation est toutefois limitée par le manque de puissance de notre étude. Deux autres hépatites virales étaient identifiées : une hépatite à EBV et une hépatite à CMV. L'inclusion d'un patient n'exigeait pas d'établir la chronicité de la cytolyse. Ce mode de recrutement a conduit à l'inclusion dans la série de ces hépatites virales aiguës, révélées par une faible élévation des transaminases.

Parmi nos patients, 25,6% avaient un ou plusieurs facteurs de risque d'hépatite virale B ou C. On peut rapprocher ces chiffres de l'étude de prévalence de l'hépatite B et C en France métropolitaine réalisée par l'INVS en 2004<sup>(14)</sup>. Un antécédent transfusionnel était retrouvé dans des proportions comparables (7,9 % dans l'étude de l'INVS contre 7% dans notre étude). Dans l'étude INVS, 3% des patients avaient un antécédent de toxicomanie ; aucun antécédent de ce type n'était rapporté dans notre étude. L'absence de patient toxicomane parmi les 74 patients inclus peut révéler une différence de populations, avec une plus faible exposition à ce facteur de risque dans notre série. On peut aussi suspecter une difficulté à évoquer le sujet de la toxicomanie par les médecins généralistes. Il en est de même concernant la recherche de prise de risque sexuel.

Concernant les tatouages et les piercings, la question souffre probablement d'imprécision. En effet le facteur de risque d'hépatite C concerne la réalisation de tatouages ou piercings avec du matériel non jetable. Dans l'étude de l'INVS les piercings d'oreilles (considérés comme facteur de risque non majeur) étaient rapportés pour 41% des sujets, et les tatouages pour 8,3%. Dans notre étude, 17,8 % des patients avaient un antécédent de tatouage ou de piercing sans autre précision. Certains médecins n'ont peut-être pas pris en compte les

piercings d'oreille alors que d'autre les rapportaient. L'imprécision de la question a pu entraîner une sous-estimation du facteur de risque.

La prévalence des hépatites chroniques B et C s'est donc avérée particulièrement faible dans notre population, puisqu'il est habituellement décrit que 10 à 20% des perturbations chroniques des transaminases sont d'origine virale B ou C <sup>(31)</sup>. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- la population étudiée était moins exposée aux facteurs de risque d'hépatite virale, notamment concernant la toxicomanie
- l'augmentation constante de la prévalence de l'obésité (0,5% par an) et du surpoids <sup>(16)</sup> est responsable d'une « épidémie » de stéatopathie dysmétabolique, qui modifie la répartition des étiologies des hypertransaminasémies.

Une hémochromatose a été identifiée chez une patiente de 40 ans. Le diagnostic est intervenu cependant tardivement dans l'histoire de sa maladie, puisqu'en biopsie il existait une fibrose au stade F3. Une prise en charge par saignées a été instituée. Si les chances de régression de la fibrose sont faibles, le diagnostic et la prise en charge de cette hémochromatose devraient prévenir une évolution vers la cirrhose, et vers un risque accru de carcinome hépatocellulaire <sup>(85)</sup>.

Deux pathologies rares ont été diagnostiquées : une sarcoïdose, alors qu'il était improbable de retrouver cette étiologie parmi cet échantillon réduit de patients. Un des tests diagnostiques d'orientation a été l'échographie hépatique qui retrouvait des adénopathies du hile hépatique, pour lesquelles un bilan spécialisé était demandé. Par ailleurs une péliose était évoquée chez un patient de 21 ans. Il présentait une cytolysse chronique asymptomatique inexpliquée. Le bilan hépatique avait été prescrit en vue d'une inclusion comme volontaire sain dans un essai thérapeutique. La biopsie a finalement conclu à une stéatohépatite non alcoolique sans contexte dysmétabolique franc (IMC à 25,4, pas de diabète, pas de dyslipidémie connue).

Pour ces patients, le diagnostic a été établi à la suite d'un bilan de deuxième intention prescrit par le spécialiste.

La répartition des étiologies de notre étude peut être comparée à celle décrite en 1993 par Dao et al <sup>(5)</sup>. Il s'agissait de la dernière étude française réalisée dans une population de

donneurs sanguins. Elle rapportait une plus forte prévalence de l'alcool (33% contre 21,6% dans notre étude), de l'origine virale B et C (19% contre 2,7%), des toxiques industriels (16% contre 0%) et de l'hémochromatose (2% contre 1,4%). Les médicaments n'étaient impliqués que dans 19% des cas (contre 28,3%) et aucune cause n'était retrouvée dans 11% des cas. La prévalence de l'origine métabolique était déjà forte puisqu'elle représentait 60% des étiologies contre 75% dans notre étude. Dans 12% des cas (26 cas sur 314) au moins 2 étiologies étaient possibles, contre 35% des patients de notre étude. Cependant, la publication de Dao et al concernait des perturbations chroniques des transaminases avec une élévation supérieure à 2N des ALAT. Dans notre étude, nous prenions en compte toute découverte d'une perturbation des transaminases avec une élévation supérieure à 1N, sans qu'une chronicité soit établie par un suivi prolongé sur 6 mois. Cette nuance peut expliquer une proportion différente de chacune des étiologies et incite à être prudent dans la comparaison.

### **c) Stéatopathie dysmétabolique : une prévalence écrasante**

Pour une grande proportion des patients, l'étiologie principale retenue était une hépatopathie dysmétabolique, seule pour 40,5% des sujets, associée à une autre cause (médicament, alcool) pour 35% des patients. A l'évidence la stéatopathie dysmétabolique est très représentée dans notre étude (75,5%) alors qu'elle serait habituellement la cause d'hypertransaminasémie dans 30 à 70% des cas<sup>(31)</sup>.

Notre étude a permis d'établir un lien statistique fort entre le diagnostic d'hépatopathie dysmétabolique et le surpoids ( $p < 0,0001$ ), et entre le diagnostic d'hépatopathie dysmétabolique et l'obésité ( $p < 0,001$ ). La découverte d'une stéatose échographique était associée statistiquement au diagnostic d'hépatopathie dysmétabolique ( $p < 0,001$ ). Un lien significatif était également retenu entre la stéatose échographique et l'association suivante : rapport ALAT/ASAT supérieur à 1 et GGT élevées et PAL normales ( $p < 0,05$ ). Ces critères biologiques sont habituellement associés à la stéatopathie dysmétabolique dans la littérature<sup>(46)</sup>.

En termes d'implications cliniques, la découverte d'une stéatose est un événement notable dans la vie médicale d'un patient. La stéatose est en effet un facteur de risque d'évolution vers le diabète. Elle est interprétée dans la littérature comme la première manifestation clinique de l'insulino-résistance<sup>(137) (138)</sup>. Cette notion doit inciter le praticien à

être particulièrement vigilant sur le dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires et du diabète chez ces patients au potentiel évolutif.

Si le pronostic de la stéatose hépatique apparaît bénin, la stéatohépatite est identifiée comme une authentique hépatite chronique avec un risque d'évolution fibrogène, jusqu'à la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire <sup>(138)</sup>. Toute la difficulté est de faire la part entre la stéatose et la stéatohépatite, et de dépister parmi ces patients ceux qui présentent un risque d'évolution vers la fibrose, principal facteur pronostic de cette pathologie. Si l'échographie a une bonne spécificité pour le diagnostic de stéatose, elle manque de sensibilité. Elle ne révèle la stéatose que dans 80% des cas, pour une atteinte hépatique supérieure à 30% <sup>(46)</sup> <sup>(48)</sup>. Elle ne permet pas de faire la différence entre simple stéatose et fibrose, ce qui conditionne pourtant le pronostic <sup>(48)</sup>. Dans notre étude, 30 patients avaient une stéatose échographique sur les 56 patients suspects de stéatopathie dysmétabolique, soit 53,5% des patients dysmétaboliques.

#### **d) Fibrose et cirrhose : une fréquence non négligeable**

Deux patients étaient diagnostiqués au stade de cirrhose (d'origine dysmétabolique et éthylique pour l'un, d'origine éthylique et virale B pour l'autre). Deux autres patients étaient suspects de cirrhose d'après des critères objectifs à la relecture de leur dossier. Pour ces patients, le diagnostic n'avait pas été évoqué par leur médecin, et des investigations complémentaires sont encore en cours. Un patient avait une fibrose F2 en fibroscan (hépatite C), et une patiente présentait en biopsie une fibrose au stade F3 (sur hémochromatose génétique).

Ces résultats incitent à rechercher une cirrhose devant une perturbation des transaminases, même de faible niveau, et à ne pas négliger les tests fonctionnels hépatiques (TP). Tous les patients n'ont pas eu d'investigation complémentaire de la fibrose. Ceux qui ont bénéficié d'un fibroscan avaient été adressés à un gastro-entérologue, souvent après un diagnostic motivant l'avis spécialisé (hémochromatose, hépatite C). Ainsi la proportion des patients ayant une fibrose significative a pu être largement sous-estimée, puisque seuls 30,6% des patients ont été adressés au gastro-entérologue.

L'étude CYTOL publiée en 2007 <sup>(95)</sup> proposait une biopsie à 272 patients ayant une persistance inexplicquée d'élévation des transaminases : dans 27.4% des cas une fibrose significative était retrouvée, et dans 3.3% des cas une cirrhose. Un IMC supérieur à 25 était

un facteur prédictif indépendant de fibrose (ainsi que le tabagisme et le diabète). La situation n'est pas strictement comparable dans notre série : l'hypertransaminasémie n'a pas été suivie pendant au moins 6 mois dans notre étude, et dans l'étude de De Ledinghen and al, les patients avaient eu un premier bilan étiologique négatif. Lors de ce bilan étaient éliminées les étiologies virales (VHB, VHC, HIV), éthylique, médicamenteuse, auto-immune, génétiques incluant une recherche négative d'hémochromatose, de déficit en alpha-1-antitrypsine et de maladie de Wilson. Cependant les patients suspects de stéatopathie dysmétabolique n'étaient pas écartés. Au vu de ces résultats, on peut suspecter que l'exploration de la fibrose de tous nos sujets stéatopathiques révélerait une proportion accrue de fibrose.

#### e) Un faible recours au spécialiste

Les résultats de notre étude mettent en évidence un faible recours au spécialiste : seulement 30,6% des patients en moyenne étaient adressés à un hépato-gastro-entérologue. Cette proportion n'était que de 25% parmi les patients dysmétaboliques. Les patients diagnostiqués pour une hépatite B ou C, une hémochromatose ou une cirrhose étaient quant à eux tous adressés au spécialiste. Les différences d'IMC et d'âge étaient faibles et non significatives statistiquement entre les deux populations (adressée au gastro-entérologue, non adressée). Seul le taux d'ASAT apparaissait plus important chez les patients adressés ( $p < 0.022$ ). Le taux d'ALAT semblait aussi plus élevé et le TP plus bas mais ces tests étaient en limite de significativité (respectivement  $p < 0.063$  et  $p < 0,059$ ). Une thrombopénie ou une splénomégalie conduisaient quasi systématiquement à un avis spécialisé ( $p < 0,038$ ), sauf dans le cas d'un patient qui avait une mononucléose infectieuse. Cette attitude est adaptée, selon les critères biologiques précoces du dépistage de la cirrhose<sup>(139)</sup>.

Ces résultats suggèrent que les patients envoyés au spécialiste présentaient une atteinte plus sévère, même si les données de cette étude ne permettent pas de le confirmer statistiquement. Il est difficile de déterminer quels critères ont motivé le recours au spécialiste, notamment pour les patients suspects de stéatopathie dysmétabolique. Cette observation montre la difficulté d'appréciation de la gravité de cette pathologie. L'existence d'un test de mesure de la fibrose permettrait d'orienter plus précocement les patients à risque d'évolution vers une hépatopathie sévère. Le développement de tels tests accessibles en médecine générale est un enjeu majeur.

## 6.2.2. Critique de la méthodologie

La principale force de ce travail est le caractère prospectif de la méthode. La grande répartition géographique des cabinets médicaux participants à l'étude (30 médecins différents sur 14 communes différentes) a permis un recrutement dispersé dans la région Annécienne.

Cependant, l'existence de plusieurs biais modère la portée de ce travail. La méthodologie de l'étude pouvait entraîner plusieurs biais de sélection:

- Les 30 médecins participants n'avaient pas été tirés au sort. Tous avaient eu la formation sur les transaminases, sauf 9 médecins qui avaient été démarchés directement (de façon à augmenter le nombre de patients inclus).
- Les patients étaient inclus selon la volonté des médecins. Malgré l'intention prospective de l'étude, on ne peut affirmer que tous les patients étaient interrogés avec le questionnaire lors de la découverte initiale de leur hypertransaminasémie. Cette pratique pourrait être à l'origine d'une sous-estimation des facteurs de risque viraux ou de la consommation d'alcool, par un interrogatoire insuffisant. Elle a pu être aussi responsable de la mise à l'écart de certains patients compatibles avec une inclusion, mais non proposés par manque de temps ou de motivation. Le fait de n'avoir qu'un seul patient inclus pour beaucoup de médecins amène à évoquer un tel biais. L'étude aurait été plus précise en proposant d'inclure tous les patients ayant une découverte de perturbation des transaminases sur une période de temps donnée. Une telle étude aurait nécessité une implication forte des participants compte tenu de l'investissement nécessaire en plus du temps de consultation. Cette méthodologie nous a paru inapplicable du fait de la participation bénévole des médecins sollicités.
- Il n'a pas été possible de quantifier les patients pour lesquels un bilan a été prescrit mais non réalisé par refus du patient, car les questionnaires incomplets étaient exclus (et pour certains non renvoyés). Cette observation fait suspecter une sous-représentation de l'éthylisme chronique, ces patients étant souvent moins observants.
- Les motivations initiales de la prescription du dosage des transaminases n'ont pas été recherchées. On peut conjecturer qu'en fonction des pratiques, les proportions des étiologies retrouvées seraient différentes, selon que les transaminases sont

dosées sans orientation clinique ou au contraire de façon ciblée. Cette étude n'avait pas pour objectif d'étudier les motivations de prescription de ce dosage.

D'autres biais sont probables :

- biais de mesure: les transaminases étaient mesurées par des laboratoires différents avec des techniques biologiques diverses. La variabilité des techniques utilisées était révélée par la grande hétérogénéité des normes hautes de laboratoires relevées par les praticiens. De nombreux auteurs évoquent une hétérogénéité des mesures en fonction de ces méthodes. Cependant, ce biais était minimisé par l'interprétation des résultats en multiple de la normale, ce qui diminuait les écarts dus à des normes différentes selon les techniques employées. En médecine générale, les patients sont souvent explorés par des laboratoires différents. Ce biais ne pourrait être éliminé que par l'usage d'un laboratoire de référence unique pour tous les patients avec une seule technique de dosage. Une telle disposition était inapplicable dans notre étude. Si ce biais en diminue la validité, la variabilité des techniques rend toutefois compte des conditions réelles de la pratique de la médecine générale et des situations de terrain.
- biais de confusion : il était lié au manque de précision dans le recueil de certaines variables : la recherche de piercings ou de tatouage n'a peut-être pas été interprétée par tous les médecins de la même façon. Certains ont pu prendre en compte uniquement les piercings à risque fait sans matériel à usage unique, d'autre tout piercing ou tatouage.
- biais de classement : les diagnostics retenus sont restés pour la plupart des diagnostics de présomption. Le diagnostic présomptif était établi par le médecin généraliste, avec une vérification de la cohérence du dossier par le Dr Heluwaert, hépato-gastro-entérologue, sans qu'il ne voie cliniquement les patients. Concernant les causes médicamenteuses ou métaboliques, aucun test spécifique ne pouvait apporter la preuve de l'étiologie, excepté une biopsie hépatique ou un avis spécialisé concernant les médicaments. Il ne peut s'agir de diagnostic de certitude, on ne peut donc les considérer comme tels.

Concernant les critères d'hépatopathie dysmétabolique, le seul critère clinique utilisé dans le questionnaire était l'IMC. Le périmètre abdominal n'était pas demandé, car il est peu réalisé en pratique quotidienne de médecine générale. Nous n'avions pas demandé la valeur

des triglycérides, du bilan lipidique, de la glycémie à jeun, ou de préciser un antécédent d'hypertension artérielle. Cependant, la liste des traitements habituels de chaque patient était très utile pour relever les antécédents d'hypertension de diabète ou de dyslipidémie. Multiplier les éléments de recueil pour chaque patient aurait amené à augmenter encore le temps de traitement de chaque dossier pour les praticiens. Ce temps était déjà jugé long par certains praticiens avec les éléments demandés dans le questionnaire utilisé.

Enfin nous n'avions pas retenu la chronicité des perturbations des transaminases comme critère d'inclusion. Les comparaisons avec les études de la littérature traitant des hypertransaminasémies sont de ce fait limitées.

### **6.2.3. Performance du bilan proposé**

Le bilan minimal de première intention que nous avons proposé a permis de dépister la majorité des étiologies curables, et de proposer une prise en charge adaptée et rapide pour chacune des étiologies. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic présomptif a été établi (sauf pour 4 des 74 patients qui restent suivis). L'élévation était de faible niveau, puisque la moyenne du taux d'ALAT était de  $2,16 \text{ N} \pm 1,11 [1,04 ; 5,98]$ . Cette observation incite à ne pas négliger une faible perturbation des transaminases et à réaliser un bilan étiologique dès la première constatation d'hypertransaminasémie. Le bilan minimal de dépistage proposé dans notre étude peut donc être considéré comme valide et adapté à cette situation en médecine générale :

- les patients ayant une consommation excessive d'alcool étaient identifiés : des consignes hygiéno-diététiques ou une proposition de sevrage ont pu être réalisés
- pour les patients suspects de toxicité médicamenteuse, une fenêtre thérapeutique a pu être proposée, ou un suivi en cas de perturbation faible et asymptomatique
- les 2 patients porteurs chroniques du VHB et du VHC ont pu être orientés vers un gastro-entérologue pour un suivi ou une prise en charge étiologique adaptée. Leur dépistage devrait permettre de modifier l'histoire naturelle de leur maladie. C'est aussi le cas pour l'hémochromatose diagnostiquée : la pratique des saignées devrait stabiliser la fibrose (F3 en biopsie) et éviter une évolution vers la cirrhose<sup>(85)</sup>.

- les patients suspects de stéatopathie dysmétabolique ont pu être sensibilisés au risque d'évoluer vers le diabète. Si la question de la prise en charge thérapeutique n'est pas résolue à ce jour, le contexte dysmétabolique de ces patients doit inciter à prendre en charge leur risque cardio-vasculaire global et non seulement leur pathologie hépatique.

Ainsi ce bilan minimal répond aux objectifs de dépistage de pathologies potentiellement curables, dont l'histoire naturelle peut être modifiée par un diagnostic précoce. La découverte de deux cirrhoses justifie la proposition de test de la fonction hépatique (TP) mais aussi une NFS à la recherche de thrombopénie. Le diagnostic de deux hépatites B et C confirme l'importance de la prescription systématique des sérologies virales devant une hypertransaminasémie. Le dépistage d'une hémochromatose incite à proposer un coefficient de saturation de la transferrine en première intention, comme le recommande l'ANAES <sup>(15)</sup> dans cette situation. Le pouvoir discriminant de l'IMC requière son calcul systématique. Dans le cadre du syndrome dysmétabolique, la recherche du périmètre abdominal pourrait être associée.

Au terme de cette étude, l'échographie apparaît justifiée en première intention. Son apport était important dans notre série, puisqu'elle révélait une stéatose dans 53,5% des cas pour lesquels une origine dysmétabolique était suspectée. Par ailleurs, elle a permis aussi de repérer des adénopathies du hile hépatique pour une patiente qui avait une sarcoïdose. Elle a pu mettre en évidence une splénomégalie dans 5 cas, ce qui a été avec le TP un élément d'orientation important pour le diagnostic de cirrhose (parmi ces cinq patients : deux étaient cirrhotiques, un patient était atteint par l'EBV, et une patiente était suspecte de cirrhose).

#### **6.2.4. Stéatopathie dysmétabolique : problématiques et perspectives**

La grande prépondérance de l'étiologie dysmétabolique impose une prise en compte de cet antécédent à part entière. Toutefois elle place le médecin dans une autre problématique. Parmi ces patients, il est difficile de discerner cliniquement ceux qui présentent une simple stéatose, et ceux qui ont une stéatohépatite susceptible d'évoluer de façon péjorative. Si la simple stéatose apparaît habituellement « bénigne » elle n'en est pas moins un état pathologique du foie qui le rend plus sensible à l'alcool, à l'hépatotoxicité médicamenteuse et

aux virus<sup>(46)</sup>. Les règles appliquées pour le choix du greffon en transplantation hépatique en apportent une preuve supplémentaire : la stéatose hépatique sévère (plus de 60% du foie) est associée à un risque accru de dysfonction primaire du greffon<sup>(140) (141)</sup>. Lors de chirurgie d'hépatectomie partielle, le risque de mortalité post-opératoire est plus important lors de résection de foie stéatosique par rapport à un foie non stéatosique<sup>(141)</sup>. La découverte d'une stéatose justifie donc une sensibilisation du patient à l'application de règles hygiéno-diététiques (éviter l'alcool, les toxiques) et à une perte ou une stabilisation du poids<sup>(138)</sup>.

La stéatohépatite non alcoolique peut être de pronostic plus sévère : elle est associée à un risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire<sup>(46)</sup>. Cependant, aucun marqueur clinique fiable ne permet à ce jour de faire la différence entre stéatose et stéatohépatite. La ponction-biopsie hépatique reste actuellement le seul examen validé pour affirmer le diagnostic et préciser le pronostic (stéatose, inflammation, fibrose associée)<sup>(13) (46)</sup>. Elle est indiquée pour une cytolysse persistant plus de 6 mois à au moins 2N<sup>(13)</sup>. Or devant l'étendue de l'épidémie, elle n'est pas envisageable pour tous les patients. Le nombre de biopsies serait déraisonnable, d'autant que cet examen n'est pas dénué de risques (les complications graves sont évaluées à 0,3 à 0,5%, le risque de mortalité de 1 à 9 pour 10000 selon les séries)<sup>(142)</sup>. De ce fait, de nombreux marqueurs non invasifs sont aujourd'hui proposés pour permettre d'évaluer le risque de fibrose<sup>(47) (143)</sup>. Ces marqueurs étaient précédemment développés pour prédire l'évolution des hépatites virales vers la fibrose<sup>(144)</sup>. Ils tendent actuellement à être validés pour un usage plus large, notamment dédié à la stéatohépatite non alcoolique<sup>(145) (146) (147)</sup>. Le Fibromax® et le Fibromètre® sont des marqueurs biologiques utilisés pour orienter avec davantage de pertinence les indications de ponction-biopsie hépatique. Le FibroScan®<sup>(148)</sup> donne une mesure de l'élastométrie hépatique. L'application pour les patients obèses nécessite l'emploi d'une sonde spécifique et présente des limites<sup>(148)</sup>. Seul le spécialiste est actuellement susceptible d'évaluer ce test. Outre le problème de leur validation pour l'usage dans le cadre des hépatopathies dysmétaboliques, les techniques biologiques de mesure non invasives de la fibrose posent un problème d'accès aux patients notamment en médecine générale. Leur coût est non négligeable avec un reste à charge notable pour le patient (50 euros pour le Fibromax® et le Fibromètre stéatose®, 50 à 75 euros pour le fibroScan®). Un usage plus fréquent de ces tests en deuxième intention permettrait de mieux repérer les patients à risque d'évolution péjorative.

La place du médecin généraliste dans cette stratégie de dépistage reste à définir, en développant des référentiels pour guider la pratique et permettre une attitude standardisée. Le

médecin généraliste tient probablement une place prépondérante, puisque ces patients ne sauraient être considérés que sur leur versant hépatique. Ils justifient une prise en charge globale, avec prise en compte des risques cardio-vasculaires associés <sup>(52)</sup>, du risque d'aggravation de l'insulinorésistance et de l'émergence d'un diabète. Par son approche transversale, le médecin traitant peut être le pivot de la prise en charge globale de ces sujets à risque.

Même en cas d'amélioration de la performance diagnostique ou de standardisation de l'exploration, le problème thérapeutique de la stéatohépatite non alcoolique n'est pas élucidé. Si de nombreux essais ont été récemment publiés <sup>(149)</sup> aucun médicament n'a prouvé un impact thérapeutique suffisant pour justifier une recommandation <sup>(150)</sup>. Même la perte de poids ne semble pas améliorer les scores de fibrose. Cependant, les référentiels sur ce sujet sont susceptibles d'évoluer dans un avenir proche, tant les publications sur le dépistage et le traitement de la stéatohépatite non alcoolique sont nombreuses en 2010. Il y a beaucoup à attendre de ces progrès, car la prévalence de cette pathologie est en constante croissance dans les pays industrialisés, faisant émerger une véritable épidémie silencieuse. Avec la régression de l'éthylisme, l'amélioration de la prise en charge des hépatites virales et la progression de sa prévalence, la stéatohépatite non alcoolique pourrait devenir dans l'avenir une des premières causes de décès par cirrhose ou hépato-carcinome <sup>(55)</sup>.

Au terme de cette analyse, il apparaît que cette étude était fondée, puisqu'elle met en évidence une modification notable des proportions de chaque étiologie, en comparaison aux données de la littérature. Si elle est bien identifiée par le bilan de première intention, la suite des explorations (afin de déterminer la fibrose et le pronostic) reste sous-exploitée, puisque seuls 25% des patients dépistés sont adressés au spécialiste. Faute de disponibilité et compte tenu de leur reste à charge important, les tests non invasifs sont peu utilisés. La prévalence croissante de l'obésité dans la population française (+0,5% par an <sup>(16)</sup>) favorise l'émergence d'une véritable « épidémie » de stéatopathie dysmétabolique, qui devrait amener à renforcer son dépistage et à développer des approches rationalisées de sa prise en charge. La formation médicale continue à destination des médecins généralistes devra insister sur le dépistage et l'exploration de la fibrose, qui définit la gravité et le pronostic des stéatopathies dysmétaboliques.

## Conclusion

---

THESE SOUTENUE PAR : REYNIER Christophe

**TITRE : Faibles perturbations des transaminases en médecine générale : analyse des pratiques et étude prospective descriptive des principales étiologies dans la région annécienne de mars à octobre 2010**

CONCLUSIONS :

Le dosage des transaminases sériques est une prescription biologique fréquente en médecine générale. Il conduit souvent à la découverte d'une faible élévation des transaminases. Cette situation pose régulièrement le problème des choix d'investigations, car les diagnostics possibles sont nombreux, de gravité et de potentiel évolutif variables.

Nous avons pour objectif d'analyser les pratiques des médecins généralistes face à la découverte d'une faible perturbation des transaminases. Nous avons réalisé une enquête auprès de 68 médecins généralistes de la région Annécienne, au moyen d'un questionnaire d'intentions à choix multiples. Il était rempli au début de quatre séances de formation médicale continue d'hépatologie. L'étude a révélé que les faibles perturbations des transaminases n'étaient jamais négligées. L'alcool et les médicaments étaient bien recherchés, respectivement dans 98% et 91% des cas. La recherche des facteurs de risque d'hépatite virale B et C était inconstante, mais compensée par une proposition de dépistage sérologique dans plus de 85% des cas. Le dépistage de l'hémochromatose était inadapté : la ferritinémie (76,5%) était préférée au coefficient de saturation de la transferrine (27,9%), pourtant recommandé.

Notre second objectif était de décrire les étiologies les plus fréquemment retrouvées en soins primaires suite à la découverte d'une élévation des alanine aminotransférases (ALAT) à moins de cinq fois la normale. Notre étude prospective descriptive a porté sur 74 patients âgés de 18 à 75 ans, sans hépatopathie connue. Notre population avait une moyenne d'âge de 48,3ans  $\pm$  13,2 [21;71]. Elle était caractérisée par la fréquence du surpoids (37,8%) et de l'obésité (40,6%). Les différentes étiologies étaient souvent intriquées, la stéatopathie dysmétabolique était prépondérante (75,6%). Les médicaments étaient incriminés dans 28,3% des cas, l'alcool était en cause pour 21,6% des sujets. Les virus et l'hémochromatose étaient peu représentés (1 hépatite B, 1 hépatite C, 1 hémochromatose). Deux patients étaient

diagnostiqués au stade de cirrhose, deux au stade de fibrose F2 et F3. Les patients n'étaient adressés à un hépato-gastro-entérologue que dans 30,6% des cas.

Le bilan systématique proposé en première intention (recherche d'alcool, de toxicité médicamenteuse, des virus B et C, de l'hémochromatose, d'un syndrome dysmétabolique) a permis de dépister la majorité des étiologies curables, et de proposer une prise en charge adaptée. Ce bilan minimal de dépistage semble donc valide et adapté à cette situation en médecine générale.

Le diagnostic fréquent de stéatopathie dysmétabolique pose le problème de l'évaluation du degré de fibrose associée. La ponction biopsique hépatique reste actuellement le seul examen validé pour affirmer le diagnostic et préciser le pronostic (stéatose, inflammation, fibrose associée). Il conviendrait de préciser la place des tests non invasifs disponibles (Fibromax®, Fibromètre®, FibroScan®) ainsi que leur éventuelle utilisation en soins primaires. Ils permettraient de discerner la stéatose de la stéatohépatite, à risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La prise en charge reste délicate, puisqu'aucun traitement n'a fait la preuve d'un impact thérapeutique suffisant pour être recommandé. La place du médecin généraliste dans la stratégie d'exploration de ces patients reste à définir. Devant la progression croissante de l'obésité et du syndrome métabolique dans les pays industrialisés, ces problématiques deviendront probablement des enjeux majeurs de santé publique dans un avenir proche.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le 26 janvier 2011

LE DOYEN



B. SELE

LE PRESIDENT DE THESE



**Professeur Vincent LEROY**  
Clinique Universitaire d'Hépatologie-Gastroentérologie  
Pôle DIGESTIF  
CHU de Grenoble Alpes  
Tél. 04 76 75 93 63  
N° RPPS 10002997186

PROFESSEUR V. LEROY

# Glossaire

---

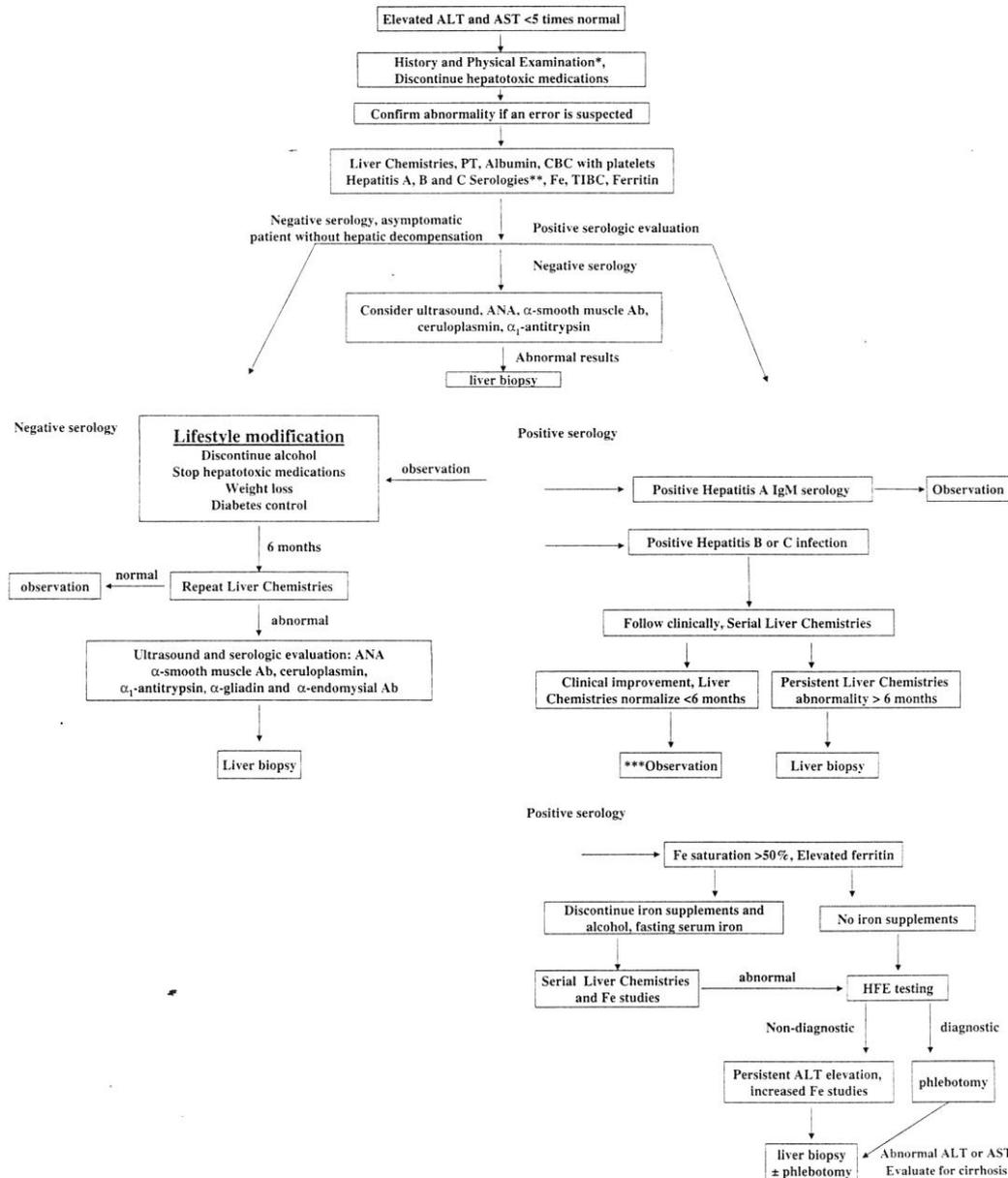
<b>AASLD:</b>	American Association for the Study of Liver Disease
<b>AcHbc :</b>	Anticorps « Hbc » contre la protéine Hbc de la capsid du virus de l'hépatite B
<b>AcHbs :</b>	Anticorps Hbs, dirigé contre la protéine de surface du virus de l'hépatite B
<b>AgHbs :</b>	Antigène de surface « Hbs » du virus de l'hépatite B
<b>ACAN :</b>	Anticorps anti-Nucléaire
<b>Ac VHC :</b>	Anticorps spécifique du virus de l'hépatite C
<b>ADN :</b>	Acide desoxyribonucléique
<b>ALAT :</b>	Alanine amino-transférase
<b>AML :</b>	Anticorps anti muscle lisse
<b>ANAES :</b>	Association Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
<b>ANCA :</b>	Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires
<b>ASAT :</b>	Aspartateamino-transférase
<b>CAGE :</b>	acronyme de Cut Down, Annoyed, Guilty and EyeOpener en référence à 4 questions posées dans ce questionnaire de consommation d'alcool
<b>CMV :</b>	Cytomégalovirus
<b>CPK :</b>	Créatine phospho-kinase
<b>CST :</b>	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>EASL:</b>	European Association for the Study of the Liver
<b>EBV :</b>	Virus Epstein-Barr
<b>ELISA:</b>	Enzyme-linkedimmunosorbentassay
<b>EPS :</b>	Electrophorèse des protéines sériques
<b>GGT :</b>	Gamma-glutamyl-transpeptidase
<b>HAS :</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HELLP :</b>	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets
<b>HFE (gène) :</b>	gène impliqué dans l'hémochromatose porté par le chromosome 6 locus 21p3 pathologique notamment par ses mutation C282Y / H63D (les plus fréquentes)
<b>HSV :</b>	Virus Herpes Simplex
<b>IMC:</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INPES :</b>	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
<b>INSEE :</b>	Institut National de la statistique et des études économiques
<b>INSERM :</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>INVS :</b>	Institut national de veille sanitaire
<b>LDH :</b>	Lactates deshydrogenase
<b>LKM :</b>	Liver Kidney Microsome
<b>MAST :</b>	Michigan AlcoholScreening Test

<b>NAFLD :</b>	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
<b>NASH :</b>	Non alcoholicsteatohepatitis
<b>NFS :</b>	Numération Formule Sanguine
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAL :</b>	Phosphatases Alcalines
<b>pANCA :</b>	anticorps anti cytoplasme des polynucléaires
<b>PCR :</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>SGOT :</b>	sérum glutamo-oxaloacétique transferase
<b>SGPT :</b>	sérum glutamo-pyruvique transferase
<b>SLA :</b>	Soluble liver antigène
<b>SNFGE :</b>	Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
<b>TP :</b>	Taux de Prothrombine
<b>TSH :</b>	Thyroïd Stimulating Hormone
<b>VGM :</b>	Volume Globulaire Moyen érythrocytaire
<b>VHA :</b>	virus de l'hépatite A
<b>VHB :</b>	virus de l'hépatite B
<b>VHC :</b>	virus de l'hépatite C
<b>VHD :</b>	virus de l'hépatite Delta
<b>VHE :</b>	Virus de l'hépatite E
<b>VIH :</b>	virus de l'immunodéficience acquise
<b>VZV :</b>	virus varicelle-zona

# Annexes

---

## Annexe 1. Algorithme décisionnel de l'association américaine de gastro-entérologie (2002) face à une faible perturbation des transaminases (inférieure à 5 fois la norme)



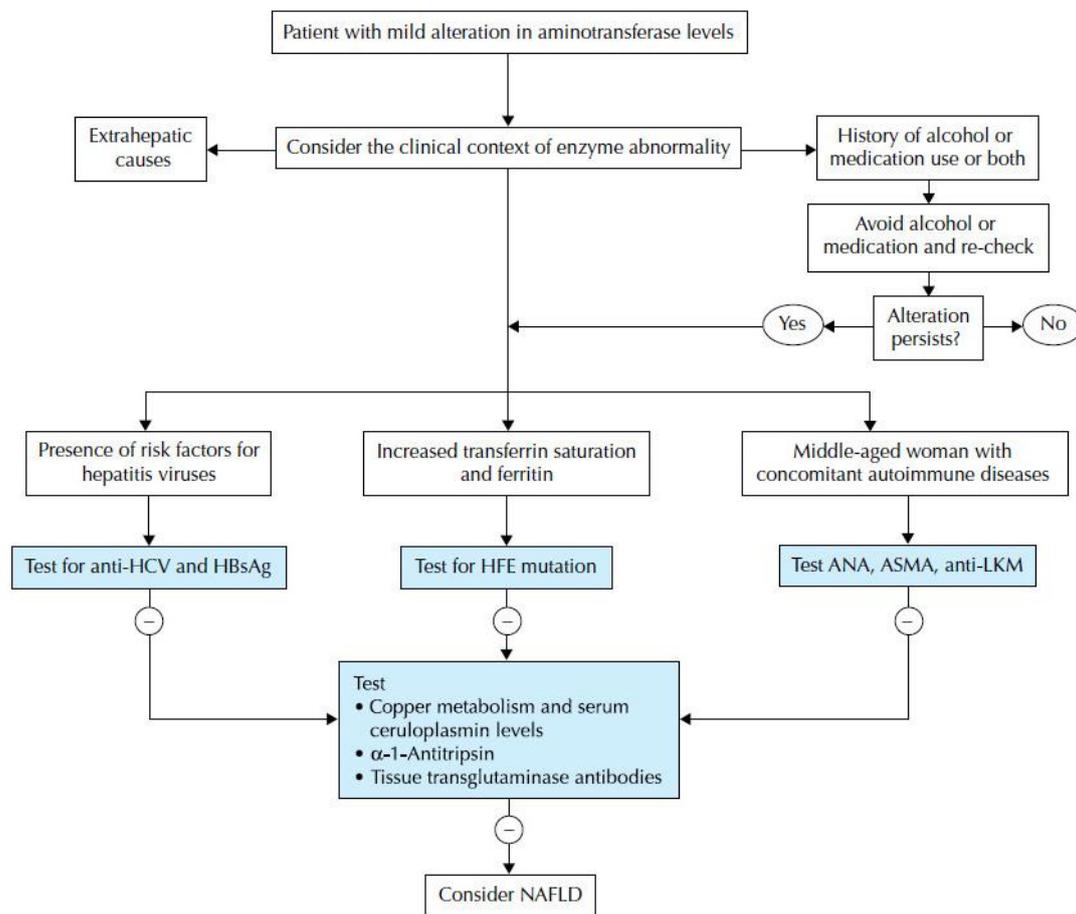
Le bilan radiologique et sérologique dépend de la situation clinique de chaque patient. Selon le scénario clinique, la tomodensitométrie ou l'IRM peuvent être préférées à l'échographie. Les patients avec des élévations plus significatives des transaminases, avec une albumine ou un TP anormaux, ou avec des signes évidents de maladie hépatique ou d'insuffisance hépatocellulaire doivent avoir des explorations plus rapides.

\*Quand l'examen clinique apporte des éléments pour un ou plusieurs diagnostics probables, les explorations complémentaires doivent être directement réalisées pour établir ces diagnostics.

\*\* Anticorps hépatite A (IgM), Antigène HBs, IgM Ac Hbc, Ac Hépatite C (si positifs, envisager une PCR VHC)

\*\*\*Une biopsie doit être envisagée chez les patients virémiques à hépatite C avec transaminases normales ou anormales

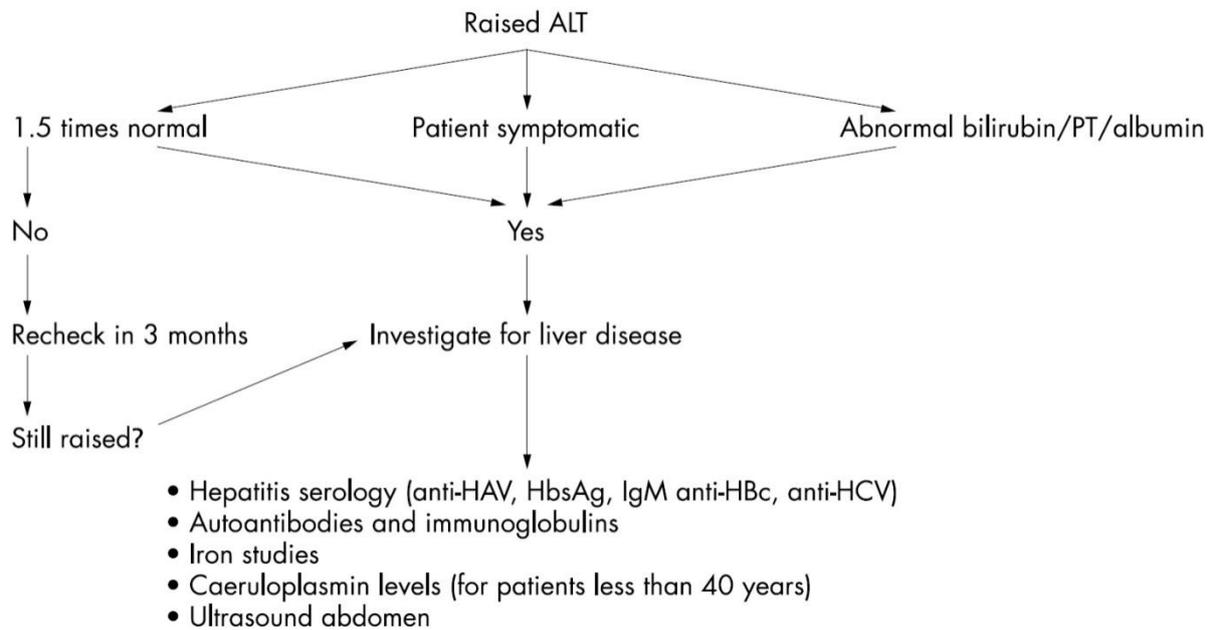
## Annexe 2. Algorithme diagnostic initial pour un patient présentant de faibles élévations d'aminotransférases selon Giannini et al (2005) <sup>(10)</sup>.



« HCV = virus de l'hépatite C, HBsAG = antigène Hbs de l'hépatite B, ANA = anticorps anti-nucléaires, ASMA = Anticorps anti muscle lisse, LKM = anticorps anti microsomes liver-kidney microsomes. NAFLD = Stéatopathie dysmétabolique.

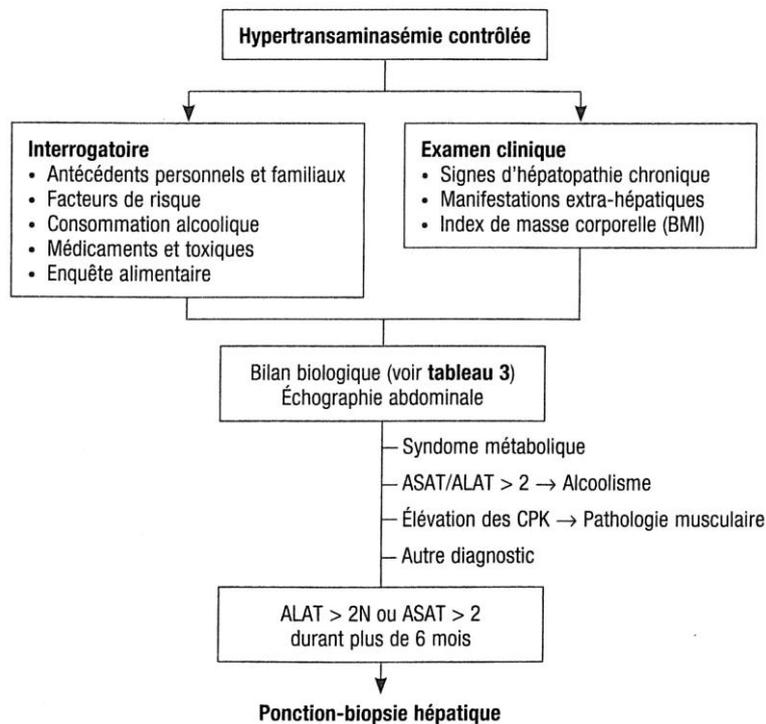
L'abus d'alcool et les toxicités médicamenteuses sont fréquemment associés aux faibles perturbations des transaminases, et ces causes doivent être éliminées avec l'examen clinique. En Europe de l'ouest, les hépatites virales chroniques, l'hépatite auto-immune et l'hémochromatose génétique sont les causes les plus fréquentes d'élévation modérée des transaminases pour lesquelles un test spécifique sérologique est disponible. Bien que la stéatopathie dysmétabolique ou la stéatohépatite soient fréquemment rencontrées en pratique clinique, elles restent des diagnostics d'exclusion ».

### Annexe 3. Algorithme décisionnel d'exploration d'une élévation des ALAT selon Limdi et al (2003) <sup>(9)</sup>



ALT : Alanine aminotransférase, HAV : virus de l'hépatite A, HCV : virus de l'hépatite C, PT : taux de prothrombine

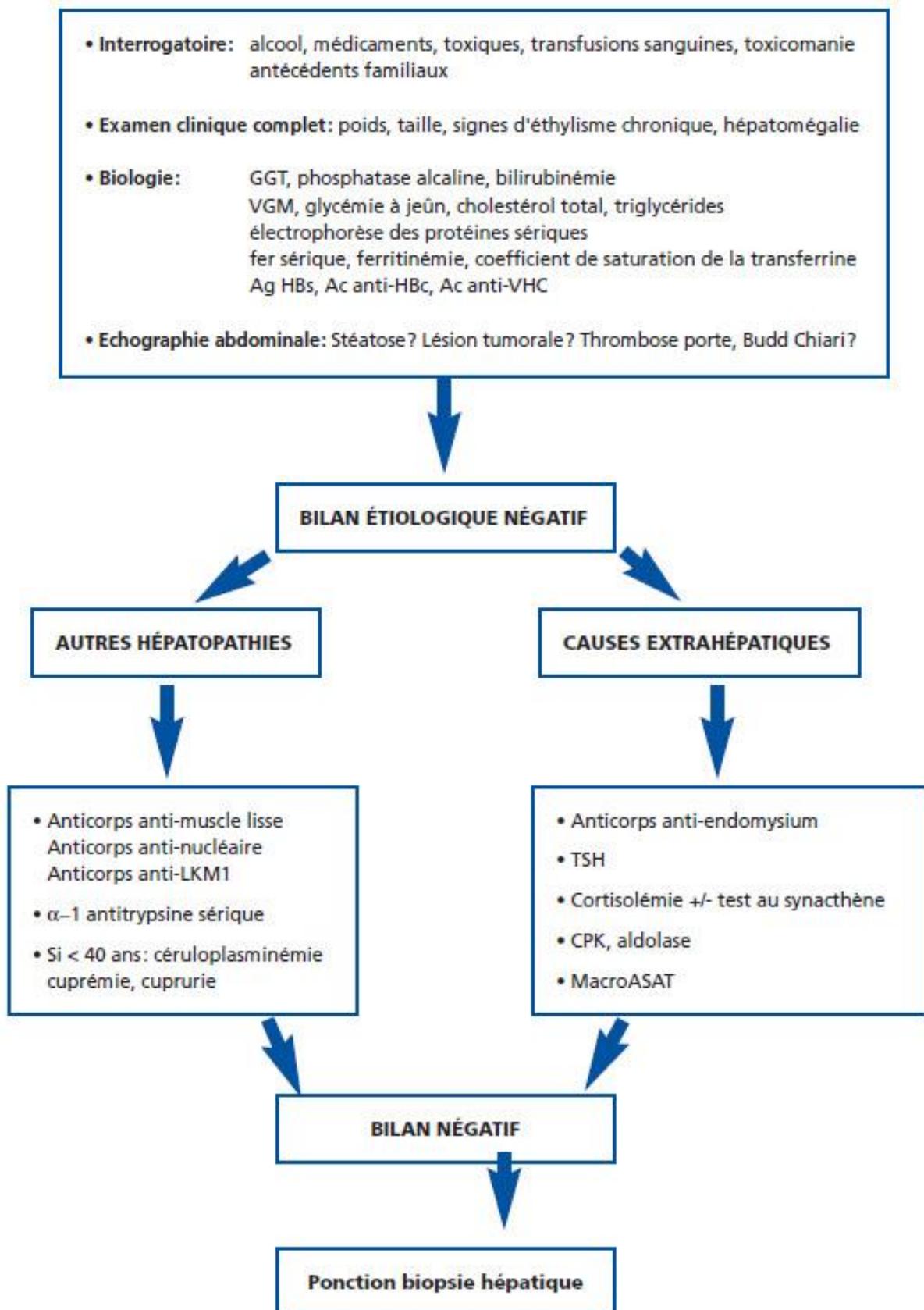
## Annexe 4. Stratégie diagnostique devant une hypertransaminasémie selon Vital-Durand et al <sup>(31)</sup>



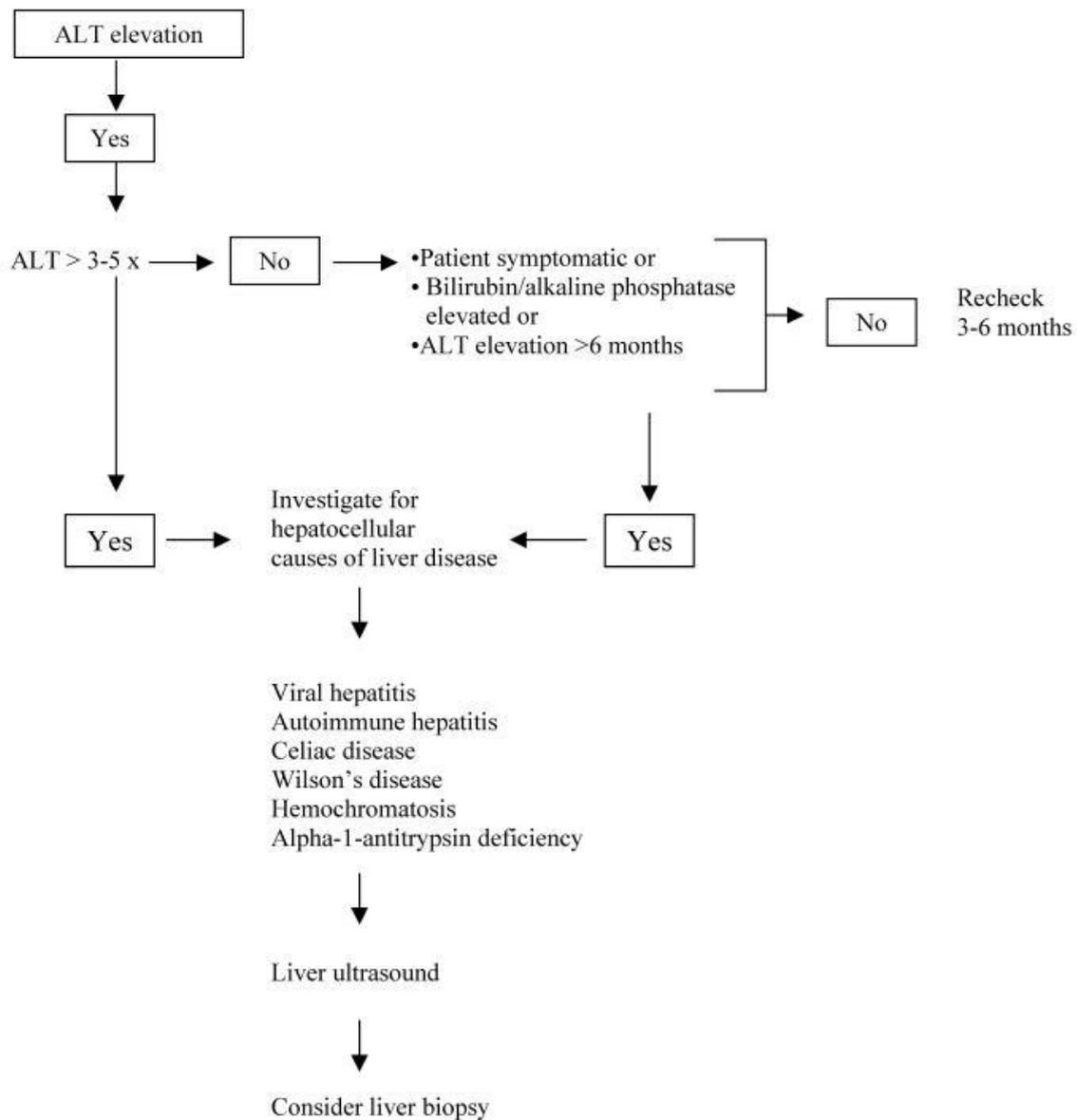
## Annexe 5. Examens biologiques susceptibles d'orienter la recherche étiologique d'une hypertransaminasémie modérée selon Vital-Durand et al <sup>(31)</sup>

<b>Causes nutritionnelles et alcoolisme</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume globulaire moyen érythrocytaire</li> <li>• Gamma glutamyl transpeptidase</li> <li>• Électrophorèse des protéines sériques</li> <li>• Dosage pondéral des immunoglobulines</li> <li>• Glycémie à jeun et post-prandiale</li> <li>• Hémoglobine glycosylée</li> <li>• Cholestérolémie et triglycéridémie</li> </ul>
<b>Maladies virales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sérologie du virus de l'hépatite B (Ag HBs et Ac anti-HBc)</li> <li>• Sérologie du virus de l'hépatite C +/- ARN viral par PCR</li> <li>• Sérologie du virus de l'hépatite G +/- ARN viral par PCR</li> </ul>
<b>Hépatopathies auto-immunes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-nucléaires</li> <li>• Anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (p ANCA)</li> <li>• Anticorps anti-muscles lisses (anti-actine)</li> <li>• Anticorps anti-réticulum endoplasmique (anti-LKM I)</li> <li>• Anticorps anti-mitochondries</li> <li>• Anticorps anti-liver cytosol 1 (anti-LC-1)</li> </ul>
<b>Maladies génétiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fer sérique, saturation de la transferrine, ferritinémie</li> <li>• Cuprémie, céruléoplasminémie, cuprurie de 24 heures</li> <li>• Alpha 1-antitrypsine sérique +/- phénotypage</li> </ul>
<b>Maladies musculaires</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créatine phosphokinase, aldolase, myoglobine</li> </ul>
<b>Divers</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-transglutaminase (IgA et IgG)</li> <li>• TSH</li> <li>• Créatininémie</li> </ul>

## Annexe 6. Démarche diagnostique devant une augmentation modérée et prolongée des transaminases selon Imbert et al (20)



## Annexe 7. Algorithme d'exploration d'une élévation des ALAT proposé par MUSANA et al <sup>(119)</sup>



Cet arbre décisionnel est superposable à celui proposé par Kamath en 1996 <sup>(105)</sup>

## Annexe 8. Questionnaire 1 : Etude des pratiques

### PERTURBATIONS DU BILAN HEPATIQUE EN SOINS PRIMAIRES

Thèse de Christophe REYNIER    Directeur de thèse : Dr Frédéric HELUWAERT

#### VOTRE SITUATION :

homme    femme

Age : .....

Médecin remplaçant    Médecin installé

Pour les médecins installés, commune d'exercice : .....

Type d'exercice principal (*une seule case possible*) :

Rural       Semi rural       Ville

Votre nom (facultatif).....

### CAS CLINIQUE

Vous recevez un patient de 40 ans sans antécédent particulier.

Il a réclamé un bilan biologique pour ses 40 ans.

On retrouve une élévation modérée des transaminases à 1.5 N en ASAT et ALAT.

L'examen clinique ne retrouve aucune anomalie de la sphère digestive, pas d'hépatomégalie, pas de masse palpable.

Devant ce type d'anomalies asymptomatiques du bilan hépatique,

1) Concernant l'interrogatoire et l'examen clinique, recherchez-vous dans votre pratique habituelle les données suivantes : *(une seule réponse par ligne)*

- Consommation régulière d'alcool  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Antécédent de piercing ou tatouage  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Antécédent transfusionnel  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Antécédent familial de pathologie hépatique  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Antécédent de toxicomanie  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Notion de rapports sexuels à risque  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Vaccinations hépatite B  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Traitements hépatotoxiques en cours  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais
- Evaluation de l'IMC (indice de masse corporelle)  
 Toujours     Souvent     Rarement     Jamais

**2) Concernant les examens complémentaires, quelle est votre attitude initiale ?**

*(cochez une seule proposition a, b, c ou d)*

- a)  Vous ne faites pas de contrôle car les transaminases sont très faiblement augmentées
- b)  Vous redosez les transaminases seules. Dans quel délai ? *(une seule réponse possible)*
- dans moins d'un mois
  - dans 1 à 2 mois
  - dans 3 à 6 mois (ou plus)

- c)  Vous redosez les transaminases et faites dans un même temps un bilan hépatique plus complet :

Dans quel délai ? *(une seule réponse possible)*

- dans moins d'un mois
- dans 1 à 2 mois
- dans 3 à 6 mois (ou plus)

Vous demandez alors : *(plusieurs réponses possibles)*

- ASAT
- ALAT
- GGT
- PAL
- TP
- Bilirubine

- d)  Vous faites d'emblée un bilan plus large à visée étiologique (ne se limitant pas au bilan hépatique seul)

- 3) Vous décidez de faire un bilan biologique étiologique (si vous avez d'abord fait un contrôle biologique, le bilan à distance retrouve une cytolyse à 1.5 fois la normale, superposable au précédent)

Vous demandez : *(plusieurs réponses possibles)*

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> GGT                                   | <input type="checkbox"/> Ac Hbe                            |
| <input type="checkbox"/> PAL                                   | <input type="checkbox"/> PCR VHB                           |
| <input type="checkbox"/> Bilirubine conjuguée                  | <input type="checkbox"/> Ferritinémie                      |
| <input type="checkbox"/> Bilirubine non conjuguée              | <input type="checkbox"/> Coefficient de saturation de la   |
| <input type="checkbox"/> Bilirubine totale                     | Transferrine   |
| <input type="checkbox"/> TP                                    | <input type="checkbox"/> Recherche de mutation du gène HFE |
| <input type="checkbox"/> Albuminémie                           | (C282Y)  |
| <input type="checkbox"/> Electrophorèse des protéines sériques | <input type="checkbox"/> Ac anti mitochondrie              |
| <input type="checkbox"/> Dosage pondéral des immunoglobulines  | <input type="checkbox"/> ACAN                              |
| <input type="checkbox"/> Sérologie hépatite C                  | <input type="checkbox"/> ANCA                              |
| <input type="checkbox"/> PCR hépatite C                        | <input type="checkbox"/> NFS plaquettes                    |
| <input type="checkbox"/> Ag Hbs                                | <input type="checkbox"/> Bilan lipidique                   |
| <input type="checkbox"/> Ac Hbs                                | <input type="checkbox"/> Glycémie à jeûn                   |
| <input type="checkbox"/> Ac Hbc                                | <input type="checkbox"/> Céruloplasmine                    |
| <input type="checkbox"/> Ag Hbe                                | <input type="checkbox"/> $\alpha$ 1 anti-trypsine          |

- 4) L'échographie abdominale vous paraît être dans cette situation un examen :

*(une seule réponse possible)*

- très pertinent     plutôt pertinent     plutôt pas pertinent     pas du tout pertinent  
 sans opinion

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION

## Annexe 9. Questionnaire 2 : Etude étiologique

**THESE DE MEDECINE GENERALE**  
**PERTURBATIONS DU BILAN HEPATIQUE EN SOINS PRIMAIRES**  
par Christophe REYNIER  
Directeur de Thèse: Dr Frédéric HELUWAERT

**Critères d'inclusion des patients :**

- hommes et femmes de 18 à 75 ans
- en médecine ambulatoire
- sans hépatopathie connue ou diagnostiquée

1/ Elévation des transaminases OU élévation isolée des ALAT (TGP)  
2/ Entre 1 et 5 fois la normale  
3/ Avec ou sans cholestase

**On propose un dépistage systématique des 5 étiologies suivantes d'hépatopathie chronique :**

- alcool
- syndrome métabolique
- hépatite virale : hépatite B et hépatite C
- hémochromatose
- toxicité médicamenteuse

**Bilan complémentaire systématique à réaliser pour tous les patients inclus :**

- NFS GGT PAL TP bilirubine
- sérologie hépatite C (si sérologie positive, PCR VHC)
- sérologie hépatite B : Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc
- coefficient de saturation de la transferrine (si supérieur à 45% recherche de la mutation C282Y de l'hémochromatose)
- échographie abdominale avec recherche des anomalies suivantes :
  - hépatomégalie
  - splénomégalie
  - augmentation du diamètre du tronc porte
  - ascite
  - lésion focale hépatique
  - dilatation des voies biliaires intra ou extra-hépatiques
  - lithiase
  - écho-morphologie hépatique

**Votre situation :**

Dr .....

Exerçant à ..... (ville)

Téléphone du cabinet .....

**Identification du patient :**

Nom (remplir les 3 premières lettres) : .....

Date de naissance ...../...../19.....

Sexe :  homme  femme

Poids : ..... Kg

Taille : .....mètres

Indice de Masse Corporelle (IMC) : .....kg / m<sup>2</sup>

**1) Antécédents :**

**Alcool :**

évaluation du nombre de verres par semaine : ..... verres par semaine

ou si moins d'un verre par semaine, nombre de verres par mois : .....verres par  
mois

ne boit jamais d'alcool  ne sait pas

**Antécédent hépatique familial au premier degré :**

oui    non    ne sait pas

Lequel ?.....

**Antécédents transfusionnels :**       oui       non       ne sait pas

**Toxicomanie :**                               oui       non       ne sait pas

**Tatouage ou piercing :**                     oui       non       ne sait pas

**Conduite sexuelle à risque :**             oui       non       ne sait pas

**Vaccination hépatite B complète :**     oui       non       ne sait pas

**2) Traitements en cours ou arrêtés depuis moins d'un mois :**

(ne citer que le nom commercial ou DCI sans le dosage)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

...

pas de traitement

**3) Bilan hépatique initial avant motivé l'inclusion :**

ASAT (TGO)..... UI/ml      Normale haute du laboratoire..... UI/ml

ALAT (TGP)..... UI/ml      Normale haute du laboratoire..... UI/ml

4) **Bilan complémentaire :**

- Hémoglobine..... g/l  non fait
- Volume globulaire moyen (VGM) ..... fl (ou  $\mu^3$ )  non fait
- Plaquettes..... G/l  non fait

- GGT..... UI/ml Normale haute du laboratoire.....UI / ml  non fait
- PAL..... UI/ml Normale haute du laboratoire.....UI / ml  non fait

- Bilirubine conjuguée (directe).....  $\mu\text{mol/l}$   non fait
- Bilirubine non conjuguée (indirecte).....  $\mu\text{mol/l}$   non fait

- TP..... %  non fait

- Ag Hbs  négative  positive  non fait
- Ac Hbs  négative  positive  non fait
- Ac Hbc  négative  positive  non fait

- Sérologie hépatite C  négative  positive  non faite

Si sérologie hépatite C positive :

- PCR VHC.....copies / ml  non faite

- Coefficient de saturation de la transferrine : .....%  non fait

Si supérieur à 45% :

Recherche de la mutation C282Y de l'hémochromatose :

- négative  positive  non faite

5) **Echographie abdominale :**

- Réalisée       Non réalisée

**Résultats :**    strictement normale    anormale

(merci de préciser la nature de l'anomalie) :

- contours irréguliers du foie
- lésion focale hépatique : nature .....
- .....
- stéatose hépatique
- hépatomégalie
- splénomégalie
- hypertension portale
- dilatation des voies biliaires
  - intra-hépatiques    extra-hépatiques
- lithiase
- ascite

6) **Diagnostic final :**

- stéatopathie dysmétabolique (NASH, stéatose hépatique)
- hépatopathie alcoolique
- hépatite B
- hépatite C
- hémochromatose
- toxicité médicamenteuse
- autre (merci de préciser) :.....
- .....
- pas de diagnostic
- Dans ce cas :**    Fin des investigations       Recours à un spécialiste

7) Un avis gastro-entérologique a-t-il été demandé ?

oui                       non

Résultats (merci de préciser) :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

VOUS POUVEZ DEMANDER EN CAS DE DIFFICULTE DIAGNOSTIQUE L'AVIS D'UN GASTRO-ENTEROLOGUE DU CHRA EN PRECISANT AU SECRETARIAT QUE LA CONSULTATION ENTRE DANS LE CADRE DE LA THESE SUR LE BILAN HEPATIQUE.

MERCI DE ME RENVoyer LES QUESTIONNAIRES DES QU'ILS SONT COMPLETS A L'AIDE DE L'ENVELOPPE JOINTE A MON ADRESSE :  
CHRISTOPHE REYNIER  
114 RUE DE LA REPUBLIQUE  
74330 EPAGNY

EN CAS DE BESOIN VOUS POUVEZ ME JOINDRE

- par mail à l'adresse suivante : [christophe.reynier74@gmail.com](mailto:christophe.reynier74@gmail.com)
- Par téléphone au : 06 19 41 23 67

MERCI DE VOTRE COLLABORATION

# Bibliographie

---

1. **Green RM, Flamm S.** AGA Technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *gastroenterology*. 2002, 123: 1367-84.
2. **Mathiesen UL, Franzén LE, Frydén A, Foberg U, Bodemar G.** The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol*. Jan 1999, 34(1):85-91.
3. **Johnston DE.** special considerations in interpreting Liver function tests. *Am Fam Physician*. 15 Apr 1999, 59(8):2223-30.
4. **Driss F, Boboc B, Zarski JP, Cals MJ, Pol S, Eme D, Ekindjian OG, Courouce AM, Brechot C, Berthelot P, et al.** An epidemiological and clinical study of transaminase levels and hepatitis B antibodies in 1,100 blood donors. *Vox Sang*. 1989, Vol. 57(1):43-8.
5. **Dao T, Lecointe I, Galateau F, Freymuth F, Rideau A, Verwaerde JC et al.** Apports de la biopsie hépatique et de la sérologie du virus de l'hépatite C au diagnostic d'une augmentation modérée et prolongée des aminotransférases. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993, 17: 37-43.
6. **Kundrotas LW, Clement DJ.** Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993. 1993, 38:2145–2150.
7. **Lozano M, Cid J, Bedini JL, Mazzara R, Gimenez N, Mas E, Ballesta A, Ordinas A.** Study of serum alanine-aminotransferase levels in blood donors in Spain. *Haematologica*. 1998 Mar, 83(3):237-9.
8. **Pratt D, Kaplan MM.** Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000 Apr, 27;342(17):1266-71.
9. **Limdi JK, Hyde GM.** Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 2003 Jun, 79(932):307-12.
10. **Giannini EG, Testa R, Savarino V.** Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 1 Feb 2005, 172(3):367-79.
11. **Kaplan MM.** Approach to the patient with abnormal liver function tests. *up to date*. [En ligne] 2010 sep. <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~d9TdAFObj4HGCV>.
12. **Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC.** Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. Apr 2008 Apr, 47(4):1363-70, 47(4):1363-70.
13. **Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB.** Diagnosis and monitoring of hepatic injury II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem*. Dec 2000, 46(12):2050-68.

14. **INVS Institut national de veille sanitaire.** *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004.* 2004.
15. **ANAES Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé.** *Actualisation du rapport 1999 sur l'évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose héréditaire en France.* Saint-Denis : ANAES, 2004. [http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/has/hemochromatose\\_depistage\\_long.pdf](http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/has/hemochromatose_depistage_long.pdf).
16. **INSERM - TNS Healthcare katarhealth - Roche.** OBEPI-ROCHE 2009: Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *www.roche.fr*. [En ligne] 2009. [http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2\\_cahiers\\_obesite/AttachedFile\\_10160.pdf](http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf).
17. **Clark JM, Brancati FL, Diehl AM.** The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* May 2003, 98(5):960-7.
18. **Herrera JL.** Abnormal liver enzyme levels. the spectrum of causes. *Postgrad Med.* 1993, 93: 113-116.
19. **Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB.** Diagnosis and monitoring of hepatic injury I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* Dec 2000, 46(12):2027-49.
20. **Imbert A, Colombat M, Capron JP.** démarche diagnostique devant une augmentation modérée et prolongée des transaminases. *Presse Med.* 2003, 32: 73-8.
21. **Trivaille C, Chassagne P, Doucet J, Perol MB, Landrin I, Manchon ND, Boureille J, Bercoff E.** élévation des aminotransférases. *Rev Med interne.* 1993, 14, 832-40.
22. **Leclercq I, Horsmans Y, De Bruyere M, Geubel AP.** Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors. *Acta Gastroenterol Belg.* 1999 jan-Mar, Vol. 62(1):16-20.
23. **Rivera-Coll A, Fuentes-Arderiu X, Díez-Noguera A.** Circadian rhythms of serum concentrations of 12 enzymes of clinical interest. *Chronobiol Int.* 1993 Jun, 10(3):190-200.
24. **Cordoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajin J, Blei A.** Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. *Hepatology.* 1999, 28:1724-1725.
25. **Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D.** Body Mass Index and liver enzyme activity in serum. *Clin. Chem.* 1991, 37(5): 720-723.
26. **Nomura F, Ohnishi K, Satomura Y, Ohtsuki T, Fukunaga K, Honda M, Ema M, Tohyama T, Sugita S, Saito M, et al.** Liver function in moderate obesity--study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees. *Int J Obes.* 1986, Vol. 10(5):349-54.

27. **Knight JA.** Liver function tests: their role in the diagnosis of hepatobiliary diseases. *J Infus Nurs.* 2005 Mar-Apr, 28(2):108-17.
28. **Clark S, Youngman LD, Palmer A, Parish S, Peto R, Collins R.** Stability of plasma analytes after delayed separation of whole blood: implications for epidemiological studies. *Int J Epidemiol.* 2003 Feb, 32(1):125-30.
29. **Aranda-Michel J, Sherman KE.** Tests of the liver: use and misuse. *Gastroenterologist.* 1998 Mar, 6(1):34-43.
30. **Gopal DV, Rosen HR.** Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. *Postgrad Med.* 2000 Feb. 2000 Feb, 107(2):100-2, 105-9, 113-4.
31. **Vital Durand D.** Hypertransaminasémies modérées. [auteur du livre] Vital Durand D, Dupond JL, Pavic M Rousset H. *Diagnostics difficiles en médecine interne.* s.l. : Maloine, 2008 nov, 513-521.
32. **Pratt D, Kaplan MM.** Part V: Evaluation of the patient with liver disease. Evaluation of Liver Function. [auteur du livre] Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine 16 ème edition.* New York : Mc Gray-Hill Medical Publishing Division, 2005, 1813-6.
33. **Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A.** Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1995, 90:1250–1257.
34. **Siest G, Schiele F, Galteau MM, Panek E, Steinmetz J, Fagnani F, Gueguen R.** Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. *Clin Chem.* 1975 Jul, 21(8):1077-87.
35. **Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G.** Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase. *Ann Intern Med.* 2 Jul 2002, 137(1):1-10.
36. **Roderick P.** Liver function tests: defining what's normal. *BMJ.* 24 Apr 2004 Apr, 328(7446):987.
37. **Kaplan MM.** Alanine aminotransferase levels: what's normal? *Ann Intern Med.* 2 Jul 2002, 137(1):49-51.
38. **Layné F, Guyader D.** Conduite à tenir devant une cytolysé chronique. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Hépatologie.* Paris : Elsevier SAS, 2003.
39. **Burke MD.** Liver function: test selection and interpretation of results. *Clin lab Med.* 2002 Jun, 22(2):377-90.
40. **Bastie A.; Capron J.P.** étiologies d'une augmentation modérée et prolongée des transaminases: la fin de la "transaminite"? *Gastroenterol Clin Biol.* 1993, 17: 33-36.

41. **Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S.** How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ*. Feb 2001, 3;322(7281):276-8.
42. **Quinn PG, Johnston DE.** Detection of chronic liver disease: costs and benefits. *Gastroenterologist*. Mar 1997, 5(1):58-7.
43. **Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Noff D, Zelber-Sagie S, Sheinberg B, Oren R, Halpern Z.** Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int*. 2006 May;26(4):445-50. May 2006, Vol. 26(4):445-50.
44. **Huang PL.** A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. May-Jun 2009, 2(5-6):231-7.
45. **Björnsson E, Angulo P.** Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. Sep 2007, Vol. 42(9):1023-30.
46. **Sanyal AJ; American Gastroenterological Association.** AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. Nov 2002, Vol. 123(5):1705-25.
47. **Castera L.** Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes Metab*. Dec 2008, Vol. 34(6 Pt 2):674-9.
48. **Mathiesen UL, Franzén LE, Aselius H, Resjö M, Jacobsson L, Foberg U, Frydén A, Bodemar G.** Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis*. 2002 Jul, 34(7):516-22.
49. **Farrell GC, Larter CZ.** Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. Feb, 2006, 43(2 Suppl 1):S99-S112.
50. **Williams AL, Hoofnagle JH.** Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. Sep 1988, 95(3):734-9.
51. **Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, Kechagias S.** Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009, Vol. 44(3):366-74.
52. **Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ.** Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. Nov-Dec 2006, Vol. 22(6):437-43.
53. **Lazo M, Clark JM.** The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. Nov 2008, Vol. 28(4):339-50. Epub 2008 Oct 27.

54. **Ascha MS, Hanounch IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN.** The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Jun 2010, Vol. 51(6):1972-8.
55. *Etude longitudinale descriptive de la prise en charge des CHC en France : CHANGH. Résultats préliminaires.* **Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin A, Becker C et al.** Paris : mars 2010. Congrès des Journées francophones d'hépatogastro-entérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD)10. <http://www.snfge.com>.
56. **SNFGE Société Française de gastro-entérologie.** épidémiologie de l'alcoolisme. *Le livre blanc de l'hépatogastro-entérologue*. 2001. <http://www.snfge.com>.
57. *Alcool et santé en France, état des lieux.* **INVS Institut national de Veille Sanitaire.** s.l. : INVS, 2006 Sep 12, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, N°34-35.
58. **INSERM.** *Alcool: effets sur la santé.* Centre d'Expertise collective. Paris : INSERM, 2001. expertise collective.
59. **Cohen JA, Kaplan MM.** The SGOT/SGPT ratio - an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. Nov 1979, 24(11):835-8.
60. **Sorbi D, Boynton J, Lindor KD.** The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. Apr 1999, 94(4):1018-22.
61. **Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, Celle G, Testa R.** Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci*. Jun 1999, 44(6):1249-53.
62. **INVS, Institut National de Veille Sanitaire.** Surveillance et prévention des hépatites B et C en France: bilan et perspectives. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par les virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. *BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 19 mai 2009, 20-21, 196-9.
63. **Ministère de la santé et des sports.** Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. [En ligne] 2009  
[http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_Hepatitis.pdf](http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf).
64. **Deny P, Zoulim F.** hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathol Biol*. Aug 2010, 58(4):245-53. Epub 2010 Jul 1. Review.
65. **Chu CM.** Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. May 2000, 15 Suppl:E25-30.
66. **Villeneuve JP.** The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol*. Dec 2005, 34 Suppl 1:S139-42.

67. **Lee WM.** Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med.* 1997, pp. 337:1733-1745.
68. **Roudot-Thoraval F.** Epidémiologie de l'hépatite C. [auteur du livre] Pawlotsky JM. Dhumeaux D. *Hépatite C.* Paris : EDK, 2004, pp. 49-67.
69. **Marcellin P, Asselah T, Boyer N.** Histoire naturelle de l'hépatite C. [auteur du livre] Pawlotsky JM Dhumeaux D. *Hépatite C.* Paris : EDK, 2004, pp. 69-94.
70. **Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH.** Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer.* 1997, 76(7):968-74.
71. **Berasain C, Betés M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JI, Civeira MP, Prieto J.** Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasaemia of unknown aetiology. *Gut.* Sep 2000, 7(3):429-35.
72. **Madan K, Batra Y, Panda SK, Dattagupta S, Hazari S, Jha JK, Acharya SK.** Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: implications in diagnostic approach. *J Gastroenterol Hepatol.* Nov 2004, 19(11):1291-9.
73. **Smellie WS, Forth J, Ryder S, Galloway MJ, Wood AC, Watson ID.** Best practice in primary care pathology: review 5. *J Clin Pathol.* 2006 Dec, 59(12):1229-37. Epub 2006 Apr 27.
74. **ANAES Agence nationale d'accrédiation et d'évaluation en Santé.** *Dépistage de l'hépatite C - populations à dépister et modalités du dépistage - Recommandations du comité d'experts réunis par l'ANAES.* Janvier 2001.
75. **Centre d'Expertise Collective (INSERM).** *Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement.* Paris : Editions INSERM, 1997.
76. **Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, Warszawski J, Steinmetz J, Coste D, Meyer JF, Leiser S, Giordanella JP, Gueguen R, Desenclos JC.** Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol.* 2010. 2010 Apr, 82(4):546-55.
77. **Pol S.** Hépatites virales: des progrès majeurs. *La revue du praticien.* janvier 2011, 61;23-4.
78. **Antona D.** *L'hépatite B en France: aspects épidémiologiques et stratégiques.* s.l. : INVS institut national de veille sanitaire, 2006.
79. **Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O, Grange JD, Serfaty L, Poupon R.** Hépatotoxicité des médicaments: 14e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004, 28: 720-59.

80. **Biour M.** Hepatox. *Hepatoweb*. [En ligne] 2010. <http://hepatoweb.com/hepatox.php>.
81. **Wall M, Baird-Lambert J, Buchanan N, Farrell G.** Liver function tests in persons receiving anticonvulsant medications. *Seizure*. 1992 Sep, 1(3):187-90.
82. **Kuffner EK, Temple AR, Cooper KM, Baggish JS, Parenti DL.** Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin*. Nov 2006, 22(11):2137-48.
83. **Tavill AS.** Diagnosis and Management of Hemochromatosis. *Hepatology* . 2001, 33(5):1321-8.
84. **Fowler C.** Hereditary Hemochromatosis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008, Jun;20(2):191-201.
85. **Adams PC, Barton JC.** haemochromatosis. *Lancet*. 2007 Dec, 1;370(9602):1855-60.
86. **Niederau C, Fischer, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G.** Survival and Causes of Death in Cirrhotic and in Noncirrhotic Patients with Primary Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985 Nov, 313:1256-1262.
87. **Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK.** Screening for Hereditary Hemochromatosis: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005, Oct 4;143(7):517-21.
88. **HAS Haute Autorité de Santé.** *Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). synthèse des recommandations*. 2005 Jul.
89. **Adams PC, Reboussin DM, Leiendecker-Foster C, Moses GC, McLaren GD, McLaren CE, Dawkins FW, Kasvosve I, Acton RT, Barton JC, Zaccaro D, Harris EL, Press R, Chang H, Eckfeldt JH.** Comparison of the unsaturated iron-binding capacity with transferrin saturation as a screening test to detect C282Y homozygotes for hemochromatosis in 101,168 participants in the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Clin Chem*. 2005 Jun, 51(6):1048-52. Epub 2005 Apr 15.
90. **U.S. Preventive Services Task Force.** Screening for Hemochromatosis: Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. Aug, 2006, 1;145(3):204-8.
91. **Brissot P, Troadec MB, Loréal O.** The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr Hematol Rep* . 2004, Vol. 3(2):107-15.
92. *Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE. synthèse des recommandations. HAS, Haute autorité de santé, consensus formalisé.* Paris : 2005. [http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/HAS/hfe-1\\_synthese.pdf](http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/HAS/hfe-1_synthese.pdf).

93. **Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R.** Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. Mar, 1999, 29(3):654-7.
94. **Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB.** Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet*. 1998 Jul 4, 352(9121):26-9.
95. **De Lédinghen V, Ratziu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, Pilette C, Oules V, Gelsi E, Oberti F, Vallet-Pichard A, Le Provost N, Cadranel JF;.** 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 Oct, 45(4):592-9. Epub 2006 Jun 16.
96. **Abdo A, Meddings J, Swain M.** Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Feb, 2(2):107-12.
97. **Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH.** Alpha1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children. *J Pediatr Gastroenterol* . 2000, Sep;31(3):258-63.
98. **Olsson C, Waldenström E, Westermarck K, Landegre U, Syvänen AC.** Determination of the frequencies of ten allelic variants of the Wilson disease gene (ATP7B), in pooled DNA samples. *Eur J Hum Genet*. 2000 Déc, 8(12):933-8.
99. **Duclos-Vallée JC, Ichai P, Chappuis P, Misrahi M, Woimant F.** la maladie de Wilson. *La Revue du Praticien*. 2006 Mar 15, No 5 p.469-74.
100. **HAS Haute Autorité de Santé.** *Maladie de Wilson: protocole national de diagnostic et de soins*. s.l. : HAS, 2008 Jan.
101. **Gollan JL, Gollan TJ.** Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol*. 1998, 28 Suppl 1:28-36.
102. **HAS. Haute autorité de santé.** *Syndrome de Turner: protocole de diagnostic et de soins*. 2008 Janv.
103. **Frexinos J, Buscail L.** *Hépto-gastro-entérologie proctologie: Pour le praticien*. s.l. : Masson, 2004. 551-552.
104. **Gaya DR, Thorburn D, Oien KA, Morris AJ, Stanley AJ.** Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol*. . 2003 Nov, 56(11): 850–853. .
105. **Kamath PS.** Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. *Mayo Clin Proc*. 1996 Nov, 71(11):1089-94.
106. **Hepburn IS, Schade RR.** Pregnancy-Associated Liver Disorders. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep, 53(9):2334-58. Epub 2008 Feb 7.

107. **Bacq Y.** Foie et Grossesse. [auteur du livre] Association française de formation médicale continue en gastro-entérologie. *21e Journées Nationales de Formation Continue en Hépatogastro-entérologie*. Paris : 29 et 30 mars 2003.
108. **Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Herberg S.** Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2004 Dec, 65(6):477-86.
109. **Huang MJ, Liaw YF.** Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995 May-Jun, 10(3):344-50.
110. **Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP, Kinloch JD, Burroughs AK.** Subclinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology*. 1995 Oct, 109(4):1324-7.
111. **Hultcrantz R, Gabrielsson N.** Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med*. 1993 Jan, 233(1):7-12.
112. **Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M.** Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999, Vol. 94: 3010–3014.
113. **Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD.** An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2000, Vol. 95: 3206-10.
114. **Skelly MM, James PD and Ryder SD.** Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001, Vol. 35: 195–199.
115. **Zarski JP.** Les marqueurs de fibrose. *fmcgastro.org*. [En ligne] 2003. <http://www.fmcgastro.org/default.aspx?page=162>.
116. **Lazo M, Selvin E, Clark JM.** Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med*. 4 Mar. 2008, 148(5):348-52.
117. **Colli A, Prati D.** Drawing conclusions about short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med*. 15 Jul 2008, 15;149(2):145; author reply 145-6.
118. **Aragon G, Younossi ZM.** When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med*. 2010 Mar, 77(3):195-204.
119. **Musana KA, Yale SH, Abdulkarim AS.** Tests of liver injury. *Clin Med Res*. 2004 May, 2(2):129-31.
120. **Kim H, Nam C, Jee S, Han K, Oh D, Suh I.** Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*. 2004 Apr, 24;328(7446):983. Epub 2004 Mar 17.

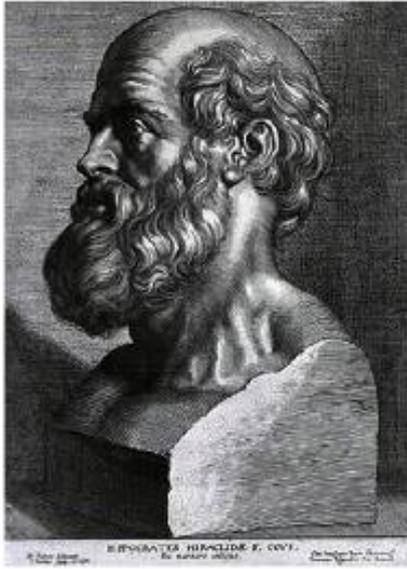
121. **Lee TH, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ 3rd.** Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. Mar 2008, 47(3):880-7.
122. **Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P.** Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology*. 1998 May, 27(5):1213-9.
123. **Croquet V, Vuillemein E, Ternisien C, Pillette C, Oberti F, Gallois Y et al.** Prothrombin index is an indirect marker of serum liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002, Vol. 14: 1-9.
124. **Poynard T, Bedossa P, Opolon P.** Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar, 22;349(9055):825-32.
125. **INVS, Institut National de Veille Sanitaire.** Surveillance et prévention des hépatites B et C en France: bilan et perspectives. Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. *BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 19 mai 2009, Vol. 20-21: 199-203.
126. —. Surveillance et prévention des hépatites B et C en France: bilan et perspectives. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par les virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. *BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 19 mai 2009, 20-21: 196-9.
127. **INPES Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.** *Prévention de l'hépatite B auprès des personnes les plus exposées. Repères pour votre pratique*. 2005. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/931.pdf>.
128. **European Association For The Study Of The Liver.** EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Jun-Jul, 33(6-7):539-54. Epub 2009 May 28.
129. **ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Service des recommandations et références professionnelles.** *Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion en cas de dépistage du don du sang, d'organes ou de tissus)*. Paris : ANAES, février 2001. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatites\\_virales\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatites_virales_recos.pdf).
130. **Jeanblanc G. HAS. Service Evaluation Economique et Santé Publique.** *Note de cadrage: algorithme de dépistage des hépatites B et C*. Paris : HAS, novembre 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/note\\_de\\_cadrage\\_-\\_algorithmes\\_de\\_depistage\\_des\\_hepatites\\_b\\_et\\_c.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/note_de_cadrage_-_algorithmes_de_depistage_des_hepatites_b_et_c.pdf).

131. **EASL, European Association For thr Study of the liver.** EASL Clinical practice guidelines: HFS hemochromatosis. *J hepatol.* 2010 Jul, Vol. 53(1):3-22. Epub 2010 Apr 18.
132. **Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C.** Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000 Jan 18;132(2):112-7. 18 Jan 2000, Vol. 132(2):112-7.
133. **INVS, Kusnik-Joinville O, Weill Alain, Ricordeau P, Allemand H.** Diabète traité en France en 2007: un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. [éd.] Institut national de veille sanitaire INVS. *BEH, Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 12 novembre 2008, 43: 409-13. [www.invs.sante.fr/BEH](http://www.invs.sante.fr/BEH).
134. **INVS, Institut national de veille sanitaire.** Surveillance de l'hypertension artérielle en France. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, étude ENNS 2006-2007. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* INVS, 16 décembre 2008, 49-50: 478-82. <http://www.invs.sante.fr/BEH>.
135. **Cadranel JF.** Statine et Foie. *fmcgastro.org.* [En ligne] 2007. <http://www.fmcgastro.org/default.aspx?page=441>.
136. **Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR.** Hypertension and obesity. *Recent Prog Horm Res.* 2004, 59:169-205.
137. **Fan JG.** Impact of non-alcoholic fatty liver disease on accelerated metabolic complications. *J Dig Dis.* May 2008, Vol. 9(2):63-7.
138. **Ratziu V, Poynard T.** Assessing the outcome of nonalcoholic steatohepatitis? It's time to get serious. *Hepatology.* Oct 2006, Vol. 44(4):802-5.
139. **Pillette C, Croquet V, Vuillemin E, Oberti F, Calès P.** Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999, Vol. 23: 657-665.
140. **Adam R, Karam V, Jimenez A, Sebah M, Saliba F, Ichai P, Vibert E, Salloum C, Perdigao Cotta F, Duclos-Vallée JC, Levesque E, Azoulay D, Samuel D, Castaing D.** Stéatose et transplantation hépatique (TH) : influence du type histologique et du degré d'envahissement sur les résultats à court et à long terme. *Gastroenterol Clin Biol.* mars 2009, Vol. 33, HS1, p. 7.
141. **Selzner M, Clavien PA.** Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis.* 2001, 21(1):105-13.
142. **Scoazec JY .** La ponction-biopsie hépatique: quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient? *Ann Pathol.* Dec 2010, Vol. 30(6):464-9. Epub 2010 Nov 26.
143. **HAS. Service évaluation des actes professionnels.** Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Décembre 2006.

144. **Leroy V.** Other non invasive markers of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008, Vol. 32: 52-57.
145. **Poynard T.** First-line assesment of patients with chronic liver disease with non-invasive techniques and without recourse to liver biopsy. *J Hepatol.* 14 Oct 2010.
146. **McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP.** Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010 Sep. Sep 2010, Vol. 59(9):1265-9.
147. **Ratziu V, Martin L, Fedchuk L, Poynard T.** Can nonalcoholic steatohepatitis be diagnosed without liver biopsy? *Biomarkers Med.* 2009, Vol. 3 (4): 353-361.
148. **Castera L.** Le fibroscan; un nouvel outil pour l'évaluation non invasive de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie. *Hépatogastro.* Mars-Avril 2007, Vol. 12 (2).
149. **Adams LA, Angulo P.** Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J.* May 2006, 82(967):315-22.
150. **Ratziu V, Tahiri M et al.** Peut-on traiter la stéaathépatite métabolique? <http://www.snfge.asso.fr>. [En ligne] Déc 2010. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OJ-Seminaire/PDF/2006/2006-mod2-3.pdf>.

# Serment d'Hippocrate

---



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*