



# Les hépatites aiguës pour ne pas être pris au dépourvu

Catherine Vincent

**M. Prométhée Dijon, 33 ans, se présente à l'urgence pour un ictère, des myalgies et de la fatigue. Il y a six semaines, il a pris de la cocaïne par voie intraveineuse. Il est convaincu d'avoir utilisé une seringue neuve, du moins en début de soirée. Au cours des deux derniers jours, il a consommé en tout 8 g d'acétaminophène pour des douleurs abdominales. Il boit cinq bières par jour depuis l'âge de 20 ans. Vous soupçonnez une hépatite aiguë. Vous avez la réputation d'avoir des conduites claires. Comment être à la hauteur de votre réputation ? En répondant aux trois questions ci-dessous !**

**L**A PRISE EN CHARGE optimale de l'hépatite aiguë demande une réponse aux trois questions suivantes :

1. Quelle est la cause de l'hépatite aiguë ?
2. Quelles sont les situations où le patient doit être hospitalisé ?
3. Quelles sont les hépatites aiguës qui nécessitent une orientation en spécialité ?

L'hépatite aiguë est une inflammation aiguë du foie qui se manifeste par une cytolysé hépatique nouvelle. Elle peut se compliquer d'une insuffisance hépatique, caractérisée par une altération des fonctions de synthèse du foie, notamment des facteurs de coagulation (élévation du RIN), ou d'une diminution de la capacité de dégradation de l'ammoniac entraînant une encéphalopathie hépatique ou une atteinte de l'excrétion de la bilirubine (hyperbilirubinémie).

M. Dijon a une température de 38,2°C, il est orienté et ne présente pas d'astérixis. L'examen révèle aussi une hépatalgie sans splénomégalie. Les taux d'AST et d'ALT sont de 2344 UI/l et de 2420 UI/l, la phosphatase alcaline atteint 177 UI/l et la bilirubine est de 169 µmol/l. Le RIN, la formule sanguine, ainsi que les taux de créatinine kinase, de créatinine et d'électrolytes sont normaux.

## Quelle est la cause de l'hépatite aiguë ?

L'hépatite aiguë peut avoir trois types de causes :

La D<sup>re</sup> Catherine Vincent, exerce à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM au sein du Service d'hépatologie et est professeure adjointe au Département de médecine de l'Université de Montréal.

virales, toxiques et auto-immunes ou métaboliques. Cependant, dans environ 15 % des cas, la cause demeure inconnue<sup>1</sup>.

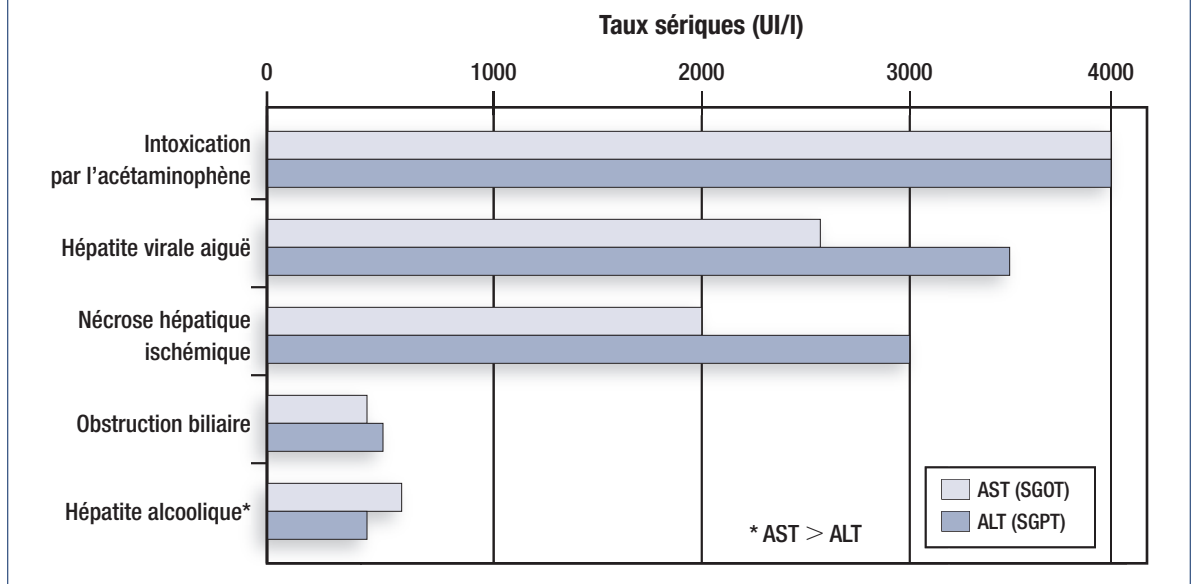
Le taux de transaminases peut évoquer certains diagnostics, mais n'est pas lié au risque d'insuffisance hépatique (*figure*). En cas de hausse des transaminases, il faut exclure une rhabdomyolyse en dosant la créatine kinase.

## Les causes virales

Chez M. Dijon, le syndrome viral nous amène sur la piste des hépatites virales. Les agents pathogènes les plus fréquents sont les virus à tropisme hépatique, soit ceux des hépatites A, B et C, mais rarement les virus des hépatites D et E.

L'hépatite A se rencontre surtout chez des patients de retour d'un voyage en zones endémiques. La gravité clinique augmente avec l'âge. L'évolution vers une insuffisance hépatique est toutefois rarissime. L'hépatite A se caractérise par la présence d'anticorps antiVHA de type IgM. Les contacts du patient doivent être vaccinés idéalement dans les 48 heures suivant le diagnostic, le plus tôt étant le mieux<sup>2</sup>. Les contacts sont les personnes vivant dans la même maison que le malade ou les autres personnes en hébergement s'il vit dans une structure institutionnelle.

Depuis l'instauration de la vaccination universelle contre l'hépatite B au Québec, cette maladie est devenue une cause rare d'hépatite aiguë<sup>3</sup>. L'hépatite B aiguë se caractérise par la présence d'AgHBs et d'anticorps antiHbc de type IgM. Elle peut évoluer vers

**Figure****Taux de transaminases en fonction de la cause d'une hépatite aiguë<sup>4</sup>**

l'insuffisance hépatique. En cas d'hépatite B aiguë symptomatique, il n'y a habituellement pas de passage à la chronicité<sup>4</sup>. En effet, les symptômes correspondent à l'activité immunitaire, donc à une reconnaissance du virus, et par conséquent à une grande probabilité de guérison. La chronicité s'installe lorsque l'infection n'est pas reconnue par le système immunitaire.

Le virus de l'hépatite D a besoin de l'appareil répliquatif de l'hépatite B. L'hépatite D aiguë se produira donc en co-infection de l'hépatite B ou en surinfection d'un porteur chronique de l'hépatite B. La co-infection est associée à un risque accru d'hépatite fulminante. Le diagnostic est confirmé par la présence d'anticorps antiVHD de type IgM.

L'hépatite C aiguë survient surtout dans un contexte de consommation de drogue intraveineuse ou de piqûre accidentelle<sup>5</sup>. La contamination sexuelle est rare, sauf en cas de co-infection par le VIH. L'inhalation de drogues avec partage de pailles constitue aussi un mode de contamination reconnu<sup>6</sup>. Le diagnostic repose sur un résultat positif au dosage de l'ARN-VHC, avec ou sans les anticorps antiVHC. En présence d'un contexte clinique qui laisse fortement présager une hépatite C, il ne faut pas hésiter à répéter le dosage de l'ARN-VHC. L'infection par le VHC est symptomatique chez seulement 20 % (10 % – 30 %) des patients et évoluera vers la chronicité dans quelque 70 % des

cas en moyenne (de 55 % à 90 % selon les sources)<sup>7</sup>. Le tableau aigu ictérique est associé à de meilleures chances d'éradication spontanée<sup>7</sup>.

L'hépatite E est fréquente chez les patients en provenance de pays à risque (Inde, Pakistan, Moyen-Orient, Asie du Sud-Est et Mexique). La présence d'anticorps antiVHE de type IgM et de l'ARN du VHE permet de poser le diagnostic. L'infection se résout le plus souvent d'elle-même, mais lorsqu'elle touche des femmes enceintes, elle donne une forme fulminante chez 25 % d'entre elles. Il n'y a pas de passage à la chronicité, sauf chez les patients immunodéprimés (greffe, VIH).

Plusieurs autres agents viraux (virus de l'herpès simplex, varicelle-zona et d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, adénovirus, parvovirus B19, entérovirus et virus de l'immunodéficience humaine) vont causer des lésions hépatiques dans le cadre plus large d'une atteinte générale. Cependant, l'hépatite peut aussi être le mode de présentation central.

L'hépatite aiguë à herpès simplex chez l'adulte immunocompétent est rare, mais potentiellement mortelle. Elle survient surtout chez les patients immunodéprimés ou chez les femmes enceintes. Les lésions vésiculaires mucocutanées sont fortement évocatrices, mais présentes chez seulement la moitié des gens atteints. Classiquement, les malades présentent une forte fièvre et une cytolysé hépatique importante (ALT

**Tableau 1****Agents potentiellement hépatotoxiques selon le type de perturbation du bilan hépatique<sup>9</sup>**

Hépatocellulaire (ALT ↑)	Mixte (Phosph. alc. et ALT ↑)	Cholestatique (Phosph. alc. et bilirubine conjuguée ↑)
Acarbose	Amitriptyline	Amoxicilline-acide clavulanique
Acétaminophène	Azathioprine	Chlorpromazine
Acide valproïque	Captopril	Clopidogrel
AINS	Carbamazépine	Contraceptifs oraux
Allopurinol	Clindamycine	Érythromycine
Amiodarone	Cyproheptadine	Irbésartan
Antirétroviraux	Énalapril	Kétamine
Baclofène	Flutamide	Mirtazapine
Bupropion	Nitrofurantoïne	Œstrogènes
Fluoxétine	Phénobarbital	Phénothiazines
Herbes : kava et germandrée	Phénytoïne	Stéroïdes anabolisants
Isoniazide	Sulfonamides	Terbinafine
Kétoconazole	Trazodone	Antidépresseurs tricycliques
Lisinopril	Triméthoprime-	
Losartan	sulfaméthoxazole	
Méthotrexate	Vérapamil	
Paroxétine		
Pyrazinamide		
Rifampine		
Rispéridone		
Sertraline		
Statines		
Tétracyclines		
Trazodone		
Trovafloxacin		

Source : Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (7) : 731-9. Reproduction autorisée.

à 4000 UI/l–5000 UI/l). Le diagnostic est confirmé par une biopsie hépatique. Les anticorps antiVHS de type IgM constituent un bon indice.

La mononucléose, causée par le virus d'Epstein-Barr, s'accompagne d'une cytolysé hépatique dans 90 % des cas et peut se compliquer d'un ictère cholestatique chez de 5 % à 7 % des patients<sup>8</sup>. On trouve des lymphocytes atypiques et des anticorps antiVCA de type IgM. On assiste aussi à l'apparition des antiEBNA. Le traitement ne change pas l'évolution de la maladie.

### Les causes toxiques

Devant une cytolysé hépatique, on doit vérifier si le patient prend un nouveau médicament, un produit na-

turel ou de la drogue, comme la cocaïne, l'ecstasy, le PCP, les stéroïdes anabolisants ou la kétamine (*tableau I*)<sup>9</sup>. L'hépatotoxicité est un diagnostic d'exclusion et la biopsie hépatique nous confirme le diagnostic. L'agent le plus souvent en cause est l'acétaminophène.

Le modèle de perturbation du bilan hépatique peut être hépatocellulaire, cholestatique ou mixte (*tableau I*). La majorité des hépatites toxiques se résolvent d'elles-mêmes, mais les atteintes hépatocellulaires avec ictère sont associées à une plus grande mortalité<sup>9</sup>.

La prise de 8 g d'acétaminophène sur 48 heures peut-elle contribuer au tableau clinique de notre patient ? La réponse est oui ! La prise d'acétaminophène dans un but thérapeutique (4 g – 10 g par jour) peut causer une

**Les patients à risque d'hépatotoxicité causée par l'acétaminophène sont les alcooliques, les patients qui prennent de l'isoniazide et ceux qui sont à jeun depuis plusieurs jours.**

### Repère

## Tableau II

### Bilan étiologique des hépatites aiguës<sup>4</sup>

#### Bilan de base

- ⊕ AntiVHA de type IgM
- ⊕ AgHBs, antiHbc de type IgM, antiHBs
- ⊕ AntiVHC, ARN du VHC
- ⊕ ADN-CMV, antiCMV de type IgM
- ⊕ Monotest
- ⊕ Acétaminophène
- ⊕ Anticorps antinucléaires, antimuscle lisse, antimicrosomaux de type foie-rein (antiLKM)
- ⊕ Électrophorèse des protéines, dosage des IgG, IgA et IgM
- ⊕ Céruloplasmine
- ⊕ Échographie abdominale

#### Examens complémentaires

- ⊕ AntiVHE de type IgM si le contexte est propice
- ⊕ AntiVHD de type IgM en présence d'AgHBs +
- ⊕ AntiVCA de type IgM et antiEBNA si le résultat du monotest est positif
- ⊕ AntiVHS de type IgM
- ⊕ AntiVIH, antigène p24
- ⊕ Cuivre urinaire et examen ophtalmologique

hépatotoxicité chez les personnes à risque<sup>10</sup>, soit les alcooliques, les patients qui prennent de l'isoniazide et ceux qui sont à jeun depuis plusieurs jours. Dans ces cas, le nomogramme de la toxicité en fonction de la dose et du temps d'ingestion n'est d'aucune utilité. Il faut prescrire le protocole de N-acétylcystéine chez ces patients lorsqu'ils ont consommé plus de 4 g d'acétaminophène par jour et qu'ils présentent un tableau d'hépatite aiguë. Le risque d'insuffisance hépatique en cas d'effets inattendus du médicament est le même qu'en cas de surdosage sur prise unique, mais les doses totales nécessaires sont inférieures.

L'hépatite alcoolique se rencontre chez les consommateurs chroniques d'alcool dont le ratio AST/ALT est supérieur à 2. Les taux d'AST dépassent alors rarement 300 UI/l et le taux de phosphatase alcaline est augmenté. L'hépatite alcoolique peut se compliquer d'ictère et d'insuffisance hépatique.

### Les causes auto-immunes et métaboliques

L'hépatite aiguë, avec ou sans insuffisance hépatique, est un des modes de présentation de l'hépatite auto-immune. Elle peut être spontanée ou déclenchée par des médicaments comme la minocycline ou les statines. La présence d'anticorps antinucléaires, antimuscle lisse ou antimicrosomaux foie-rein (*anti liver-kidney microsome*) associée à une hypergammaglobulinémie de type IgG oriente fortement le clinicien. Une biopsie hépatique est cependant nécessaire pour confirmer le diagnostic.

La maladie de Wilson consiste en un défaut d'excrétion du cuivre et peut se manifester par une hépatite aiguë, voire une insuffisance hépatique chez les patients de moins de 50 ans. La céruloplasmine plasmatique est abaissée, le cuivre urinaire de 24 heures est augmenté et des anneaux de Kayser-Fleischer sont parfois observables à l'examen ophtalmologique<sup>11</sup>.

Un choc peut aussi provoquer une cytolysse importante dont la récupération est rapide une fois l'hémodynamie normalisée. Par ailleurs, l'accident de migration d'un calcul biliaire donne souvent par une hausse transitoire des transaminases jusqu'à 500 UI/l avant la majoration de la phosphatase alcaline. Ces situations ne correspondent pas à des hépatites, car il se produit seulement une libération enzymatique, sans infiltrat inflammatoire.

Vous trouverez dans le *tableau II* le bilan étiologique et les examens complémentaires à adapter selon l'examen clinique et les résultats des épreuves de première ligne.

*Le bilan de M. Dijon révèle un résultat positif pour l'ARN du VHC, mais négatif pour l'antiVHC. Vous posez donc le diagnostic d'hépatite C aiguë. Étant donné la prise d'acétaminophène chez ce patient atteint d'alcoolisme chronique, vous lui prescrivez un protocole de N-acétylcystéine.*

### Quand hospitaliser ?

On hospitalisera les patients dont l'état est susceptible de mal évoluer. Il s'agit de ceux ayant une altération de la fonction hépatocellulaire (RIN augmenté ou

**La complication la plus redoutée de l'hépatite aiguë est l'insuffisance hépatique. Lorsqu'elle est associée à une encéphalopathie, on parle alors d'hépatite fulminante nécessitant un transfert aux soins intensifs.**

**Repère**



encéphalopathie hépatique) et ceux souffrant d'un ictère clinique. La fonction hépatocellulaire s'évalue par la mesure du RIN ainsi que par le dosage du facteur V et de la bilirubine. En cas d'insuffisance hépatique grave, la fonction rénale peut être touchée. Un dosage de la créatinine, des électrolytes et des bicarbonates est par conséquent indiqué.

La complication la plus redoutée de l'hépatite aiguë est l'insuffisance hépatique. Lorsqu'elle est associée à une encéphalopathie, on parle d'hépatite fulminante nécessitant un transfert aux soins intensifs. La survie sans transplantation est alors de 15 %<sup>12</sup>. Pour être admissibles à la greffe, les patients doivent être âgés de moins de 65 ans, ne pas avoir de contre-indications médicales à une grosse chirurgie et avoir une situation psychosociale assurant la fidélité au suivi médical.

Les patients ictériques présentent fréquemment une atteinte de l'état général justifiant une hospitalisation. Lorsque la cytolyse est à la baisse et que l'ictère n'est pas lié à une insuffisance hépatique, le patient peut être suivi en consultations externes. La diminution du taux de bilirubine accuse toujours un certain retard par rapport aux taux de transaminases. La majorité des hépatites aiguës évolueront vers une résolution spontanée, mais la récupération des atteintes cholestatiques est plus longue. Pour s'assurer de la bonne évolution, il faut obtenir des bilans hépatiques montrant une diminution soutenue de la cytolyse.

*Étant donné que M. Dijon est ictérique et présente une atteinte de son état général, vous décidez de l'hospitaliser. Après 48 heures, la cytolyse est à la baisse, le RIN demeure normal et la bilirubine commence à diminuer. Vous lui donnez congé, mais un bilan hépatique ainsi qu'une mesure du RIN, de la créatinine et des électrolytes sont indiqués. Vous obtenez un rendez-vous en gastro-entérologie dans deux mois.*

### Quand orienter en spécialité ?

Le patient doit être dirigé vers un spécialiste dans deux situations : l'hépatite se complique d'une insuffisance hépatique ou elle nécessite un traitement spécifique.

En cas d'hépatite C aiguë, on attendra la douzième

semaine pour traiter, car 30 % des infections guériront spontanément. L'efficacité du traitement par peginterféron est de 90 % contre 70 % dans les cas d'hépatite C chronique<sup>7</sup>. C'est pourquoi il est nécessaire d'assurer un transfert rapide du patient en spécialité. L'hépatite herpétique se traite par l'acyclovir et l'hépatite à cytomégalovirus, par le ganciclovir.

La prise d'acétaminophène exige un protocole de N-acétylcystéine jusqu'à normalisation du RIN. L'administration dans les huit heures suivant l'ingestion protège de l'hépatotoxicité. L'hépatite alcoolique grave se caractérise par un ictère, une élévation du RIN, une encéphalopathie ou une insuffisance rénale. Chez certains patients, l'administration de prednisone accroît la survie<sup>11</sup>.

L'hépatite auto-immune se traite par la prednisone et l'azathioprine<sup>13</sup>. On vise un bilan hépatique normal. Un traitement d'entretien est souvent exigé, car la récurrence est la norme. La maladie de Wilson se traite en première intention par la D-pénicillamine.

**E**<sup>N RÉSUMÉ</sup>, M. Dijon souffre d'une hépatite aiguë qui mérite un bilan étiologique complet. Comme le suggérait le mythe de Prométhée, la capacité de régénération du foie en cas d'agressions aiguës fera en sorte que la majorité des hépatites évolueront favorablement. Il faut tout de même être à l'affût de l'insuffisance hépatique et reconnaître les situations où un traitement spécifique modifiera le devenir du patient. 📧

**Date de réception :** le 1<sup>er</sup> octobre 2011

**Date d'acceptation :** le 11 novembre 2011

La D<sup>re</sup> Catherine Vincent n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

### Bibliographie

- Fontana RJ. Acute liver failure. Dans : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, rédacteurs. *Sleisenger, Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9<sup>e</sup> éd. Saunders Elsevier ; 2010. p. 1555-68.
- Victor JC, Monto AS, Surdina TY et coll. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 (17) : 1685-94.

**Le patient doit être dirigé vers un spécialiste dans deux situations : l'hépatite se complique d'une insuffisance hépatique ou elle nécessite un traitement spécifique.**

**Repère**

3. Parent R, Alary M, Venne S et coll. *Analyse des cas d'infection génitale à Chlamydia trachomatis, de gonorrhée, d'hépatite B et de syphilis déclarés au Québec par année civile – 1997-2001*. Québec : Centre québécois de coordination sur le sida du ministère de la Santé et des Services sociaux ; 2002. 144 p.
4. Perillo P. Hepatitis B and D. Dans : Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, rédacteurs. *Sleisenger, Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9<sup>e</sup> éd. Saunders Elsevier ; 2010. p. 1287-309.
5. Agence de santé publique du Canada. Épidémiologie de l'infection aiguë par le virus de l'hépatite C au Canada. Résultats du système de surveillance accrue des souches de l'hépatite (SSASH). Ottawa : L'Agence ; 2008. Site Internet : [www.phac-aspc.gc.ca/sti-its-surv-epi/hcv-epi-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/sti-its-surv-epi/hcv-epi-fra.php) (Date de consultation : le 1<sup>er</sup> octobre 2011).
6. Macias J, Palacios RB, Claro E. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008 ; 28 (6) : 781-6.
7. Santantonio T, Weigand J, Gerlach TJ. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008 ; 49 (4) : 625-33.
8. Shaukat A, Tsai HT, Rutherford R et coll. Epstein Barr virus induced hepatitis: an important cause of cholestasis. *Hepatol Res* 2005 ; 33 (1) : 24-6.
9. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (7) : 731-9.
10. Khandelwal N, James LP, Sanders C et coll. Unrecognized acetaminophen

## Summary

**Acute hepatitis: do not get caught off guard!** Acute hepatitis is an acute inflammation of the liver characterized by elevated transaminase activity. Etiologies are viral, toxic or autoimmune/metabolic. Patients with jaundice or liver failure should be hospitalized. Acute hepatitis C and autoimmune hepatitis need to be referred to a specialist. Accidental or voluntary acetaminophen intoxication can be fatal. Patients at risk of hepatotoxicity are, for the most part, chronic alcohol consumers. N-Acetyl Cysteine should immediately be administered to prevent hepatotoxicity. Encephalopathy and an INR elevation should raise the question of liver transplant. Fortunately, most patients will evolve favourably.

toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology* 2011 ; 53 (2) : 567-76.

11. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (26) : 2758-69.
12. Polson J, Lee W. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005 ; 41 (5) : 1179-97.
13. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et coll. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010 ; 51 (6) : 1-31.