

Management of acute hepatitis

Lucia Parlati
Hélène Fontaine

Hôpital Cochin, Unité d'hépatologie, 27
rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014
Paris

@ Correspondance : H. Fontaine
helene.fontaine@aphp.fr

Prise en charge d'une hépatite aiguë

▼ Résumé

L'hépatite aiguë est une entité clinique large qui recouvre des tableaux cliniques et biologiques de causes et de sévérité très différentes.

Elle peut survenir en l'absence d'hépatopathie sous-jacente ou sur un foie déjà pathologique.

Il est indispensable de reconnaître les deux stades de gravité de cette maladie. L'hépatite aiguë sévère, définie par un taux de prothrombine inférieur à 50 %, nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé. L'hépatite aiguë grave ou fulminante, définie par la diminution du taux de prothrombine associé à l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, est responsable d'une mortalité élevée en dehors d'une transplantation hépatique en urgence et nécessite un transfert en urgence dans un service de transplantation hépatique.

Les causes les plus fréquentes dans les pays occidentaux sont les causes médicamenteuses (avec, comme agent le plus fréquemment en cause, le paracétamol), suivies des hépatites virales, en particulier A, B et E. Les autres causes de l'hépatite aiguë sont toxiques, liée à la consommation d'alcool, biliaires, vasculaires (dont le foie de choc et le syndrome de Budd-Chiari), virales (infection par les autres virus hépatotropes ou les herpès virus), auto-immunes, les hépatopathies spécifiques de la grossesse (HELLP syndrome et stéatose aiguë gravidique) et d'autres maladies plus rares comme la maladie de Wilson et certaines hépatites associés à des maladies systémiques.

Le bilan étiologique doit être minutieux et comprendre, en première intention, une enquête sur les prises médicamenteuses et les facteurs de risque viraux, une échographie couplée au doppler hépatique et des sérologies virales. Il peut être réalisé en deux étapes en l'absence de sévérité ou de façon complète en urgence en cas d'hépatite grave.

• **Mots clés** : hépatite aiguë sévère, hépatite fulminante, hépatite médicamenteuse, paracétamol, hépatite aiguë virale

▼ Abstract

Acute hepatitis is a broad clinical entity that includes very different clinical and biological patterns with very different etiologies and severity.

Usual definition concerns patients without underlying liver disease but in some cases, acute hepatitis can occur in patients with chronic liver disease, corresponding to a new definition "acute hepatitis on chronic hepatitis".

It is essential to recognize the two stages of severity of this pathology. Severe acute hepatitis, defined by a prothrombin rate lower than 50%, requires hospitalization in a specialized setting. Severe or fulminant acute hepatitis, defined as a decrease in the level of prothrombin associated with the development of hepatic encephalopathy, is responsible for high mortality outside an emergency liver transplant and requires emergency transfer to a liver transplant unit.

Pour citer cet article : Parlati L, Fontaine H. Prise en charge d'une hépatite aiguë. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 751-759. doi : 10.1684/hpg.2019.1836

The most common causes in Western countries are drug-induced liver disease (with as main implicated agent, the paracetamol), followed by viral hepatitis, particularly A, B and E.

Other etiologies of acute hepatitis are toxic, alcohol-related, biliary, vascular (including shock liver and Budd-Chiari syndrome), viral (infection with other liver-specific virus – or herpes viruses), autoimmune, pregnancy-specific liver disease (HELLP syndrome and acute fatty liver disease of pregnancy) and other rarer pathologies such as Wilson's disease and some hepatitis associated with systemic diseases.

The etiologic assessment must be thorough and include, as a first step, an investigation of drug intake and viral risk factors, liver doppler-coupled ultrasound and viral serologies. It can be carried out in two stages in the absence of severity or in a complete emergency in case of severe hepatitis

- **Key words:** severe acute hepatitis, fulminant hepatitis, drug-induced liver injury, acetaminophen, viral acute hepatitis

L' hépatite aiguë est définie par une inflammation hépatique dont la durée est inférieure à six mois. Elle recouvre de nombreux tableaux de causes et de sévérités très variées.

Les causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë en Europe et en Amérique du Nord sont médicamenteuses et virales.

/// Les causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë en Europe et en Amérique du Nord sont médicamenteuses et virales ///

Définitions de l'hépatite aiguë

En fonction de sa durée

En théorie, l'hépatite aiguë est définie par une inflammation hépatique dont la durée est inférieure à six mois et survenant chez un patient sans hépatopathie. En pratique, cette définition est souvent insuffisante, d'une part, en l'absence d'antériorité, d'autre part, parce qu'elle ne prend pas en compte les hépatites aiguës survenant chez les patients ayant une hépatopathie préexistante.

En fonction du degré d'élévation des enzymes hépatiques

La définition de l'hépatite aiguë, en l'absence d'antériorité, tient compte également du niveau de l'anomalie des enzymes hépatiques : ainsi, une élévation des transaminases supérieure à dix fois la normale supérieure est également considérée comme une hépatite aiguë.

En fonction de l'état hépatique sous-jacent

Pour prendre en compte les exacerbations biologiques chez les patients ayant déjà une hépatopathie chronique, une entité a récemment été décrite, l'hépatite aiguë sur hépatite chronique [1]. En fonction de la sévérité de l'épisode aigu et de la sévérité de l'hépatopathie préexistante, cette forme d'hépatite peut entraîner la décompensation d'une cirrhose sous-jacente. La cause de l'hépatite aiguë peut être identique à celle de l'hépatite

chronique ou être différente. La mortalité observée de ce tableau clinique est supérieure à 15 % à 28 jours du début de l'hépatite aiguë.

Hépatites cytolytiques, cholestatiques et mixtes

En fonction du bilan biologique hépatique, on distingue les formes cytolytiques, les formes cholestatiques et les formes mixtes. Cette définition, correspondant au rapport entre les transaminases et les phosphatases alcalines, est utile dans l'orientation diagnostique. Dans les hépatites médicamenteuses, on utilise le rapport entre les ALAT et les phosphatases alcalines : s'il est supérieur à 5, l'hépatite est cytolytique, s'il est < 2, elle est cholestatique, s'il est entre 2 et 5, l'hépatite est mixte [2].

Symptomatologie

Si le tableau est facile à diagnostiquer en cas d'ictère, il est la plupart du temps asymptomatique ou paucisymptomatique avec des signes aspécifiques (asthénie, troubles digestifs, arthralgies, syndrome grippal...). Ceci explique que certaines hépatites aiguës soient diagnostiquées de façon fortuite ou dans le cadre du suivi d'un traitement, d'une maladie ou d'un symptôme non lié à l'hépatopathie. Il peut aussi être associé à des symptômes liés à l'hépatopathie (par exemple, autres manifestations auto-immunes au cours d'une hépatite aiguë auto-immune, rash cutané au cours d'une hépatite médicamenteuse immuno-allergique...).

Sévérité d'une hépatite aiguë

La sévérité des hépatites est définie par l'importance de l'insuffisance hépatique clinique et biologique. Il est absolument indispensable de les connaître afin d'assurer une prise en charge optimale, rapide et adaptée du patient en raison de l'évolution possible vers l'insuffisance hépatique terminale et le décès.

Forme sévère

L'hépatite aiguë sévère est définie par une hépatite aiguë associée à une insuffisance hépatique sévère (souvent ictérique) définie par un INR > 1,5 [3] ou un TP < 50 % [4]. Elle peut rester asymptomatique ou

pauci-symptomatique. À ce stade, le patient doit être hospitalisé dans une unité spécialisée en hépatologie et un contact avec le service de transplantation le plus proche pris.

/// L'hépatite aiguë sévère est définie par une hépatite aiguë associée à une insuffisance hépatique sévère (souvent ictérique) définie par un INR > 1,5 ou un TP < 50 % ///

Forme fulminante ou grave

Une hépatite aiguë grave ou fulminante est définie par l'apparition de troubles neurologiques liés à l'encéphalopathie hépatique (*tableau 1*) par insuffisance hépatique associée à une diminution du TP [4] : inférieur à 20 % chez les sujets de moins de 30 ans et inférieur à 30 % chez les sujets de plus de 30 ans. En raison de la mortalité élevée de ce tableau, tout patient avec une hépatite aiguë grave ou fulminante nécessite le transfert dans un centre de transplantation hépatique et la discussion, en l'absence de contre-indication, d'une transplantation hépatique en urgence [3-5]. Tout retard de prise en charge spécialisée peut représenter une perte de chance pour le patient. Selon les causes, certains biomarqueurs sont utiles pour poser l'indication de ce geste [6].

/// Une hépatite aiguë grave ou fulminante est définie par l'apparition de troubles neurologiques liés à l'encéphalopathie hépatique ///

/// Tout patient avec une hépatite aiguë grave ou fulminante nécessite le transfert dans un centre de transplantation hépatique et la discussion, en l'absence de contre-indication, d'une transplantation hépatique en urgence ///

Causes des hépatites aiguës

Elles sont très nombreuses et résumées dans le *tableau 2*, dont la liste n'est pas exhaustive.

L'hépatite médicamenteuse (*tableau 2*)

• Généralités

C'est la première cause d'hépatite aiguë dans les pays occidentaux [2, 3]. Sa prévalence est de 14 à 19/100 000

TABLEAU 1 • Stades de sévérité de l'encéphalopathie hépatique.

Stade 1 : ralentissement psychomoteur (avec astérisis)
Stade 2 : confusion
Stade 3 : stupeur, somnolence
Stade 4 : coma

personnes ; 30 % des formes sont ictériques. Plus de 50 % des hépatites graves sont de cause médicamenteuse, dont la plupart liées au paracétamol [2]. Le diagnostic repose plusieurs piliers : l'exclusion des autres causes, la chronologie des anomalies par rapport au traitement (temps de latence entre le début du traitement et le début des symptômes, la régression après son arrêt, la récurrence en cas de réintroduction – à éviter), le degré d'hépatotoxicité et l'aspect cytolitique, cholestatique ou mixte de l'hépatite [2, 3].

/// Plus de la moitié des hépatites graves sont de cause médicamenteuse, dont la plupart liées au paracétamol ///

Cette enquête parfois longue et difficile est néanmoins absolument indispensable.

Pour rappel, toute toxicité hépatique, comme les autres toxicités, doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

En fonction des médicaments en cause, la toxicité peut être directe, indirecte ou idiosyncrasique (*tableau 3*).

Si le mécanisme est immunomédié, le diagnostic peut être suggéré par l'association à d'autres manifestations immunologiques, comme un rash cutané, des arthralgies, un DRESS syndrome [2, 3].

• Hépatite au paracétamol

La molécule la plus souvent mise en cause est le paracétamol, soit de façon isolée soit associée à une autre cause. La prise de doses élevées peut être volontaire dans le cadre d'une tentative de suicide. Mais le paracétamol peut aussi être toxique à des doses thérapeutiques (à 2 ou 3 g/jour) en présence de certains facteurs de risque (jeûne, vomissements, prise associée à une consommation d'alcool, d'opioïdes ou d'autres traitements). Ceci explique sa fréquence chez des patients hospitalisés, chez des patients avec des co-médications et chez des patients ayant une cause infectieuse associée (syndrome pseudo-grippal secondaire à une hépatite virale souvent auto-médiquée par du paracétamol). La paracétamolémie doit être demandée. Un dosage négatif ou faible n'élimine pas une toxicité. Au moindre doute sur la toxicité du paracétamol ou dans tous les cas au stade d'hépatite aiguë sévère, un traitement par N-acétylcystéine par voie intraveineuse doit être mis en place [5].

/// Le paracétamol peut aussi être toxique à des doses thérapeutiques (à 2 ou 3 g/jour) en présence de certains facteurs de risque ///

• Autres toxicités médicamenteuses

Les autres médicaments le plus souvent mis en cause sont les suivants : anti-tuberculeux (isoniazide), les

TABLEAU 2 • Causes des hépatites et principaux éléments d'orientation diagnostique.

Causes des hépatites aiguës	Bilan étiologique initial
Médicamenteuses	Interrogatoire (paracétamol, naturopathie)
Toxiques	Interrogatoire, dosage plasmatique ou urinaire (amphétamine, cocaïne, chemsex)
Hépatite toxique aux amanites phalloïdes	Interrogatoire, saison Contexte d'intoxication familiale
Éthylique	Interrogatoire, hépatopathie sous-jacente, biopsie hépatique
Vasculaires :	Interrogatoire, échographie couplée au doppler hépatique
– le foie de choc troubles du rythme défaillance cardiaque coup de chaleur	Contexte (réanimation, insuffisance rénale) Examen clinique, électrocardiogramme Hépatomégalie douloureuse Interrogatoire de l'entourage
– le syndrome de Budd-Chiari	Douleur abdominale, ascite, hépatomégalie, cytolyse majeure
– insuffisance cardiaque	Épisodes de cholestase rythmés par les épisodes de décompensation cardiaque
Biliaires :	Ictère
– angiocholite	Douleur, fièvre
– autre obstacle (tumoral)	Ictère isolé, altération de l'état général
Infectieuses :	Contexte de voyage, de contagio infectieux, facteurs de risque de contamination, sérologies
Virale fréquente :	Sérologie VIH ou ARN (co-infection possible)
<i>Viruses hépatotropes :</i>	
– Hépatite A	– IgM VHA +
– Hépatite B	– IgM anti-HBc +, ag HBs +
– Hépatite C	– PCR C + (AC anti-VHC souvent négatifs)
– Hépatite D	– Ag HBs et ARN VHD +, AC anti-VHD négatifs
– Hépatite E	– IgM et PCR VHE +, IgG VHE négatifs
<i>Viruses non hépatotropes :</i>	
– Cytomégalovirus	– IgG négatifs, IgM et PCR +
– Virus d'Epstein-Barr	– IgM, IgG VCA+, Ag EBNA négatifs, PCR EBV +
– varicelle-zona	– IgM et PCR +, IgG négatifs
– herpès	– IgM et PCR +, Ig G négatifs
Autres plus rares :	Sérologies, recherches spécifiques, contagio, voyage
– virales : parvovirus B19, coxsackievirus, adénovirus, dengue	
– bactériennes : leptospirose, rickettsiose, maladie de Lyme	
– parasitaires : toxoplasmose, paludisme	
Auto-immunes :	Auto-anticorps +
– hépatite auto-immune	Augmentation des gammaglobulines, du dosage pondéral des IgG
– Overlap Syndrome	
Maladie de Wilson	Cuprémie, cuprurie, céruléoplasmine
Infiltration tumorale	Antécédent de maladie néoplasique
Dans un contexte de grossesse :	Premier trimestre, vomissements, perte de poids
– vomissements gravidiques du troisième trimestre	
– Cholestase gravidique	Prurit, augmentation des acides biliaires
– Pré-éclampsie	Œdèmes des membres inférieurs, hypertension artérielle, protéinurie, thrombopénie,
– Syndrome HELLP	Tableau précédent associé à une hémolyse, des douleurs abdominales, des céphalées
– Stéatose aiguë gravidique	Polyuro-polydipsie, stéatose échographique
Maladies rares :	Contexte, symptomatologie spécifique et moyens diagnostiques spécifiques
– lymphohistiocytose hémophagocytaire	Hyperferritinémie et hypertriglycéridémie
– maladie de Still, hémophagocytose	

TABLEAU 3 • Caractéristiques des trois types d'hépatite médicamenteuse.

Mécanisme d'hépatotoxicité	Directe	Idiosyncrasique	Indirecte
Fréquence	Élevée	Rare	Intermédiaire
Dose-dépendance	Oui	Non	Non
Facile à prédire	Oui	Non	Intermédiaire
Chez l'animal	Oui	Non	Rarement
Temps de latence	Quelques jours	Quelques jours à années	Quelques mois
Médicaments	Paracétamol, aspirine, amiodarone, méthotrexate, chimiothérapie	Acide clavulanique, céphalosporines, isoniazide, nitrofurantoïne, minocycline, fluoroquinolones	Anticancéreux, corticoïdes, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de protéines kinases

antibiotiques (dont nitrofurantoïne, triméthoprim-sulfaméthoxazole, kétoconazole, acide clavulanique, céfalozone, quinolones), chimiothérapies (dont récemment les anti-PD1 et CTLA-4), statines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-épileptiques (phénytoïne, valproate), carbamazépine, flucloxacilline, azathioprine [2, 3].

Les hépatites aux phytothérapies sont difficiles à mettre en évidence parce que ces molécules ne sont pas considérées comme des médicaments et leur toxicité sous-estimée. De plus, la consommation de phytothérapie a lieu souvent sous forme de mélanges de plusieurs molécules (compléments alimentaires par exemple) et de façon épisodique.

TABLEAU 4 • Critères indispensables au cours du bilan initial d'une hépatite aiguë.

À but étiologique :

- Prise de médicaments (paracétamol et dérivés) y compris toxiques, phytothérapie, champignons depuis moins de 6 mois
- Consommation d'alcool, toxicomanie
- Tentative de suicide, syndrome dépressif
- Douleurs abdominales
- Grossesse en cours ; date des dernières règles
- Contexte infectieux dans l'entourage, voyages, facteur de risque sexuel
- Contexte : chimiothérapie, réanimation
- Antécédents : auto-immun, néoplasique, cardiovasculaire, thromboemboliques

Facteurs aggravants :

- Prise de paracétamol
- Prise d'alcool ou de toxiques
- Prise de neurotropes (benzodiazépines, neuroleptiques, anti-émétiques)
- Jeûne, vomissements
- Troubles neurologiques, hémodynamiques

Signes de gravité :

- Ictère
- Trouble de la coagulation
- Encéphalopathie (intervalle entre le début de l'ictère et des troubles neurologiques)

Entourage :

- Pour vaccination ou dépistage en cas de cause virale
- Pour la recherche d'hépatite si ingestion de champignons

Hépatites toxiques

La notion de prise de toxiques comme l'héroïne, la cocaïne, la métamphétamine, du chemsex, l'ecstasy est parfois difficile à reconnaître.

En dehors des hépatites aiguës secondaires aux conséquences hémodynamiques des overdoses, il existe aussi des toxicités directes de certaines drogues dont l'ecstasy ; le tableau est souvent d'emblée très sévère, associé à une hyperthermie, à une défaillance multiviscérale, une coagulation intravasculaire disséminée et une rhabdomyolyse [7].

Hépatites infectieuses

Elles sont dominées par les hépatites virales, dont les virus hépatotropes (hépatites virales A, B, C, D et E), et ceux de la famille des herpès virus (Epstein-Barr virus, cytomégalovirus, herpès virus et virus varicelle-zona) puis de quelques causes plus rares. Depuis quelques années, la plus fréquente des hépatites virales aiguës en France actuellement est l'hépatite E devant l'hépatite A.

Le diagnostic étiologique peut être guidé par la notion de facteurs de risques spécifiques de chaque agent infectieux, la notion de contagion, de contexte infectieux dans l'entourage, des antécédents personnels et familiaux. L'interrogatoire doit aborder les vaccinations réalisées dans le passé (idéalement dans le carnet de vaccination : nature, date et vérification ultérieure d'une immunité) mais manque souvent de fiabilité.

• Virus hépatotropes

Le diagnostic d'une hépatite virale par un virus hépatotrope implique la recherche de sujets contacts afin de mettre en place des mesures de réduction des risques de contamination comme la vaccination contre les hépatites A et B, un traitement d'une hépatite C, la recherche d'une hépatite D ou E et la prise en charge thérapeutique des sujets source.

Hépatite virale A

L'hépatite A, de contamination oro-fécale, est plus fréquente chez les patients ayant séjourné récemment en pays d'endémie (Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud). Asymptomatique dans plus de 90 % des cas, elle peut être responsable de rares hépatites fulminantes (moins de 1 % des cas), un peu plus fréquentes chez les sujets âgés. Dans les autres cas, elle évolue favorablement en quelques semaines [8].

Hépatite virale B

L'hépatite B peut être à l'origine d'hépatite aiguë, quelques semaines après la contamination mais aussi au cours de l'évolution d'une hépatite B chronique parfois méconnue. Ainsi, des exacerbations biologiques plus ou moins symptomatiques sont décrites au moment d'une réactivation d'une hépatite B non répliquante (favorisée par une immunodépression d'origine virale ou médicamenteuse – y compris au cours d'une chimiothérapie), un arrêt spontané de la multiplication virale, de la perte des antigènes HBe ou HBs ou de la séroconversion dans les systèmes HBe ou HBs [9]. La notion de facteur de risque récent ou ancien, les antécédents familiaux, l'origine du patient sont très utiles pour différencier une hépatite réellement aiguë dont la majorité évolue favorablement en quelques semaines (en dehors de quelques cas d'hépatites fulminantes) d'une exacerbation d'une hépatite dont l'évolution est déjà chronique.

Hépatite virale C

L'hépatite C peut être à l'origine d'hépatites aiguës rarement symptomatiques (ictériques). En l'absence de cause associée, il n'y a pas de forme fulminante. Le diagnostic est basé sur la recherche d'un facteur de risque et la recherche de l'ARN viral.

Hépatite virale D

L'infection par le virus de l'hépatite D peut survenir dans le cadre d'une co-infection B et D lorsque le patient est infecté par les deux virus en même temps ou dans le cadre d'une surinfection lorsqu'un patient déjà infecté par le virus de l'hépatite B est contaminé par le virus de l'hépatite D [10]. Il existe un risque d'hépatite fulminante dans les deux cas, en particulier en cas de surinfection.

Hépatite virale E

L'hépatite virale E est la première cause d'hépatite aiguë virale actuellement en France [11].

Au contraire de l'hépatite E classiquement décrite dans les pays en voie de développement, les hépatites E décrites en France sont des zoonoses, liées à la consommation de porc ou de gibier mal cuits. Rarement fulminante, elle peut évoluer vers une forme chronique chez des patients en état d'immunodépression, avec une évolution rapide vers la cirrhose [11].

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite E est à transmission oro-fécale. Elle peut entraîner des formes fulminantes en particulier chez les femmes au troisième trimestre de la grossesse [12].

/// L'hépatite virale E est la première cause d'hépatite aiguë virale actuellement en France ///

• Famille des herpès virus

Les hépatites aiguës à CMV ou EBV sont habituellement peu sévères et jamais à l'origine d'hépatites fulminantes. Les hépatites à varicelle-zona ou à herpès virus, au contraire, peuvent être associées à des cytolyses très élevées (cent fois la normale supérieure), et parfois à des lésions cutanées et à une hyperthermie ; elles surviennent plus facilement dans un contexte d'immunodépression. En raison du pronostic très rapidement défavorable de ces hépatites, au moindre doute sur le diagnostic d'une hépatite à herpès ou varicelle-zona virus, il faut traiter le patient par aciclovir par voie intraveineuse en attendant le résultat des PCR [5].

/// Au moindre doute sur le diagnostic d'une hépatite à herpès ou varicelle-zona virus, il faut traiter le patient par aciclovir en attendant le résultat des PCR ///

Vasculaires

• Le foie de choc ou hypoxie hépatique

Il est caractérisé par une hépatite aiguë habituellement très sévère facilement associée à une insuffisance rénale ou une nécrose myocardique. Le diagnostic peut être guidé par la notion d'un épisode de bas débit évident dans un contexte évocateur (choc hémodynamique, septique) [13] ou paucisymptomatique (accès d'hypotension transitoire non reconnu) [4]. La transplantation est rarement effectuée, soit parce que l'amélioration est rapide, soit au contraire en raison des comorbidités et de l'état hémodynamique du patient qui la contre-indiquent.

• Le syndrome de Budd-Chiari

Ce tableau, lié à une thrombose des veines sus-hépatiques, associe souvent douleurs abdominales, ascite et hépatomégalie. Le diagnostic est facilement réalisé par le doppler hépatique indiqué dans le bilan initial de l'hépatite aiguë et peut être suggéré par les antécédents personnels ou familiaux thromboemboliques [14]. Un traitement par anticoagulant doit être rapidement instauré et un bilan à la recherche d'une affection procoagulante effectué.

• Insuffisance cardiaque

En présence d'une insuffisance cardiaque même modérée, des épisodes de cholestase aiguë peuvent apparaître de façon rythmée par la fonction cardiaque droite. Le diagnostic est orienté par l'existence d'une hépatomégalie sensible ou douloureuse associée à des signes d'insuffisance cardiaque clinique et par la dilatation des veines sus-hépatiques visibles au doppler.

Hépatite aiguë par obstruction biliaire

Le diagnostic d'hépatite de cause biliaire est souvent facilité par un syndrome douloureux évoquant une colique hépatique ou une angiocholite (fièvre, douleur et ictère) lorsque l'obstacle est un calcul du cholédoque. Lorsque l'obstacle est tumoral (tumeur de la tête du pancréas ou cholangiocarcinome), le tableau clinique est habituellement réduit à un ictère progressif plus ou moins associé à une altération de l'état général. Le diagnostic est réalisé à l'échographie qui montre une dilatation des voies biliaires et orientent sur la nature de l'obstacle. Celui-ci peut être exploré si nécessaire par un scanner, une IRM avec cholangio-IRM et/ou une échodoppler haute.

Hépatopathies auto-immunes

Les hépatites aiguës de cause auto-immune peuvent être faciles à diagnostiquer chez un patient ayant des facteurs de risque : sexe féminin, âgé de 50-60 ans, maladies auto-immunes associées chez le patient ou dans sa famille, présence d'auto-anticorps sériques, d'une hypergammaglobulinémie, de l'augmentation des immunoglobulines G ou M [15]. Cependant, en raison de la négativité de ces critères dans 10 % des cas et de tableaux cliniques atypiques, le diagnostic est souvent basé sur les résultats de la biopsie hépatique. Celle-ci doit être réalisée après avoir éliminé les autres causes et de façon plus ou moins précoce en fonction de la sévérité du tableau. Le traitement de référence de l'hépatite auto-immune est une corticothérapie à débiter rapidement afin d'éviter une évolution sévère.

Ingestion d'amanites phalloïdes

Cette cause heureusement rare est très sévère. Les arguments diagnostiques sont la consommation de champignons, le fait que toutes les personnes ayant pris le même repas présentent des symptômes similaires, la saison et éventuellement l'analyse des champignons s'ils sont disponibles. La toxicité est responsable d'un tableau clinique en plusieurs phases : 1) une phase silencieuse de 6 à 40 heures après l'ingestion, 2) une phase gastro-entérique de 12 à 24 heures, parfois fatale en raison d'une déshydratation fréquemment sévère, 3) un intervalle libre de un ou deux jours, puis, 4) l'épisode d'hépatite aiguë avec défaillance hépatique fréquente [16].

Hépatite aiguë dans le contexte d'une grossesse

Au premier trimestre de la grossesse, une cytololyse aiguë peut être observée au cours de vomissements gravidiques sévères associés à une perte de poids. Le tableau est rapidement régressif après la réhydratation de la patiente et un traitement par anti-émétiques.

Les hépatopathies spécifiques du troisième trimestre de la grossesse sont la cholestase gravidique (caractérisée par un prurit, une augmentation des acides biliaires), la pré-éclampsie qui peut évoluer vers un HELLP syndrome, et la stéatose aiguë gravidique [17].

Il est important de reconnaître rapidement ces maladies afin de limiter la morbidité et la mortalité chez l'enfant et la mère. Dans le HELLP syndrome et dans les cas sévères de stéatose aiguë gravidique, il faut déclencher l'accouchement en urgence après avoir équilibré les conditions hémodynamiques.

Infiltration tumorale

Le tableau est assez souvent cholestatique ou mixte et concerne une maladie tumorale parfois ignorée ou considérée en rémission complète. Heureusement rare, cette cause est de très mauvais pronostic avec un décès souvent rapide en quelques jours. Le diagnostic parfois difficile (en l'absence de contexte tumoral), d'autant plus que l'échographie est souvent normale (en raison du caractère infiltrant). Il peut être guidé par les résultats des imageries en coupes et surtout par la biopsie hépatique. Les deux principales causes sont le cancer du sein et le lymphome [18, 19]. L'accès à la transplantation est impossible chez ces patients en raison de la maladie tumorale évolutive.

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une cause rare, caractérisée par une surcharge tissulaire en cuivre. Il faut y penser chez un sujet jeune, le plus souvent âgé de moins de vingt ans, en cas d'association à une anémie hémolytique [20]. Le diagnostic est évoqué devant des antécédents familiaux, une diminution de la céruléoplasmine, une cuprurie et une cuprémie augmentées.

Hépatite aiguë cryptogénétique

Dans 10 % des cas d'hépatite aiguë, aucune cause n'est trouvée [4,5]. La conduite à tenir se résume alors à la surveillance du bilan hépatique et éviter les causes classiques d'aggravation. En cas de détérioration de la fonction hépatique, et en l'absence de contre-indication, une transplantation hépatique est indiquée.

/// Dans 10 % des cas d'hépatite aiguë, aucune cause n'est trouvée ///

Bilan étiologique

Le bilan initial minimum est résumé dans le [tableau 4](#).

Le bilan étiologique ([tableau 2](#)) peut être guidé d'emblée par des contextes particuliers (chocs, grossesse, tentative de suicide). La recherche d'une cause toxique, médicamenteuse, éthylique et virale (A, B et E) sera systématiquement réalisée dans un premier temps. En l'absence de sévérité, les autres causes seront cherchées dans un second temps. Au contraire, en cas de sévérité, il faut savoir réaliser un bilan exhaustif d'emblée.

/// La recherche d'une cause toxique, médicamenteuse, éthylique et virale (A, B et E) sera systématiquement réalisée dans un premier temps ///

Pronostic

Le pronostic de l'hépatite aiguë est favorable en l'absence d'évolution vers une hépatite aiguë grave. Cela nécessite un diagnostic, une prise en charge thérapeutique comprenant le traitement spécifique et les mesures préventives non spécifiques ainsi qu'un suivi adapté du patient [4]. Le pronostic des hépatites aiguës graves s'est amélioré au cours de ces dernières années avec une survie à deux ans de 90 % après transplantation si la cause n'est pas liée au paracétamol et de 90 % sans transplantation si la cause est la prise de paracétamol.

Traitement de l'hépatite aiguë

En fonction de la sévérité de l'hépatite aiguë (figure 1)

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hépatite aiguë en dehors de la transplantation hépatique dont il faut

discuter l'indication en urgence au stade d'hépatite fulminante en l'absence de contre-indication. Il est donc absolument indispensable d'évaluer régulièrement l'état clinique, le bilan biologique (ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubinémie, TP et facteur V) [4, 21].

Mesures générales systématiques chez tous les patients

Des mesures générales systématiques ont pour objectif d'éviter l'aggravation de l'hépatite aiguë : arrêt de toute boisson alcoolisée, du paracétamol, des médicaments non indispensables ou hépatotoxiques, des traitements neurotropes (dont les benzodiazépines, neuroleptiques, antiémétiques), néphrotoxiques (une insuffisance rénale est fréquente à ce stade et représente un facteur de risque supplémentaire), et ne pas prescrire de facteurs de coagulation, même en cas d'hépatite sévère. Il est nécessaire de maintenir l'état hémodynamique et de prévenir une hypoglycémie en cas d'insuffisance hépatique [4, 5].

/// Des mesures générales systématiques ont pour objectif d'éviter l'aggravation de l'hépatite aiguë : arrêt de toute boisson alcoolisée, du paracétamol, des médicaments non indispensables ou hépatotoxiques ///

Conclusion

L'hépatite aiguë est un motif de consultation relativement fréquent. La difficulté de sa prise en charge thérapeutique réside, d'une part, dans le fait de ne pas de ne pas oublier toutes les mesures préventives systématiques qui suffisent dans la majorité des cas à éviter une aggravation et, d'autre part, ne pas prendre de retard devant une forme sévère ou grave nécessitant une

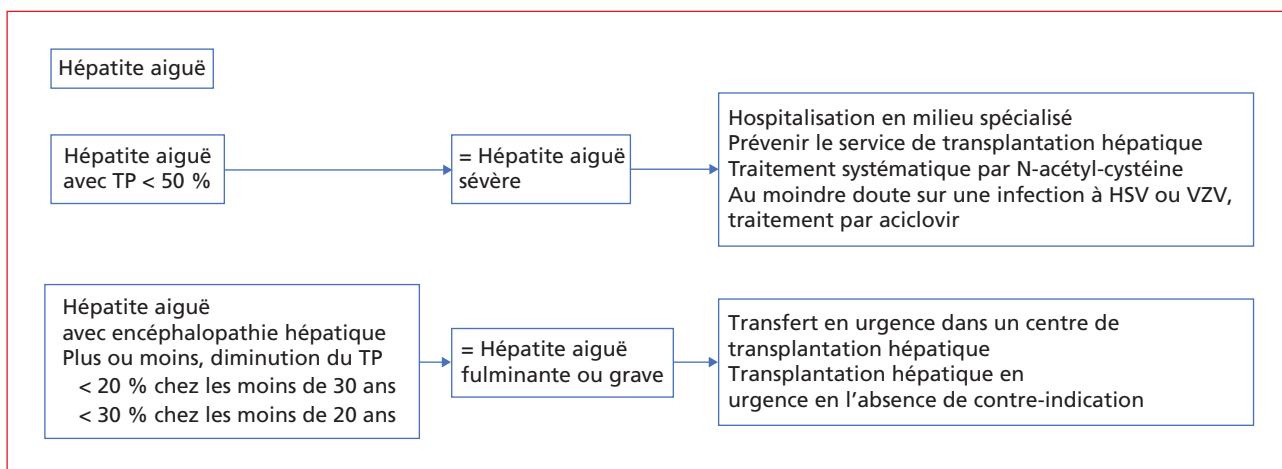


Figure 1 • Traitement de l'hépatite aiguë en fonction de sa sévérité.



TAKE HOME MESSAGES

- Il faut savoir reconnaître les deux stades de gravité de l'hépatite aiguë : l'hépatite sévère et l'hépatite grave ou fulminante.
- L'hépatite aiguë grave, définie par un taux de prothrombine < 50 % ou une INR > 1,5, nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé.
- L'hépatite aiguë grave, définie par l'apparition d'une encéphalopathie, nécessite un transfert dans une unité de transplantation hépatique et une transplantation en urgence en l'absence de contre-indication.
- La première cause de l'hépatite aiguë dans les pays occidentaux est médicamenteuse, avec comme molécule la plus souvent responsable, le paracétamol.
- Le paracétamol peut être responsable d'hépatite aiguë même à doses thérapeutiques s'il est associé à certains facteurs de risque (jeûne, consommation d'alcool...).
- La deuxième cause d'hépatite aiguë dans les pays occidentaux est représentée par les hépatites virales A et B, dont la prévention simple est possible grâce à la vaccination.
- Le traitement de l'hépatite aiguë est le traitement de la cause auquel il faut associer, en cas d'hépatite sévère, un traitement par N-acétylcystéine par voie intraveineuse.
- Les traitements non spécifiques de l'hépatite aiguë sont les mesures de prévention mises en place pour éviter l'apparition ou l'aggravation de l'insuffisance hépatique.
- Un médicament responsable d'une hépatite médicamenteuse à mécanisme immunomédié sera définitivement contre-indiqué.

prise en charge en milieu spécialisé pour discuter en urgence d'une transplantation hépatique, respectivement. Le bilan étiologique doit être guidé par le contexte : il faut chercher de façon systématique les causes les plus fréquentes (toxiques, médicamenteuses, virales A, B ou E, biliaires et vasculaires). Les autres examens à but étiologique seront réalisés en fonction des premiers résultats et en fonction de la sévérité du bilan (c'est-à-dire immédiatement devant des signes de sévérité).

Enfin, il faudrait développer les mesures de prévention susceptibles de prévenir les causes les plus fréquentes : la vaccination contre les infections virales A et B, la prévention, le dépistage et la prise en charge précoce des

addictions, éviter l'automédication, limiter l'utilisation du paracétamol.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013 ; 144 (7) : 1426-37, 1437.
- 2 • Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993 ; 46(11) : 1323-30.
- 3 • EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019 ; 70 (6) : 1222-1261.
- 4 • EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017 ; 66 (5) : 1047-1081.
- 5 • Société Française d'Anesthésie et de Réanimation- Association Française pour l'Etude du Foie. Recommandations formalisées d'experts-Insuffisance hépatique en soins critiques-RFE commune SFAR – AFEF 2019. afef.asso.fr.
- 6 • Ichai P, Legeai C, Francoz C, *et al.* Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: Reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl* 2015 ; 21(4) : 512-23.
- 7 • Dykhuizen RS, Brunt PW, Atkinson P, Simpson JG, Smith CC. Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *Gut* 1995 ; 36(6) : 939-41.
- 8 • Lemon SM, Jordis JO, Van Damme p, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology,;1; pathogenesis and prevention. *J Hepatol* 2018 ; 68 : 167-84.
- 9 • EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017 ; 67 (2) : 370-398.
- 10 • Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology* 2019 ; 156(2) : 461-76.
- 11 • Izopet J, Lhomme S, Abravanel F, Roque AM, Kamar N. Hepatitis E virus. *Presse Med* 2015 ; 44 (3) : 328-32.
- 12 • Bernuau J, Nicand E, Durand F, Hepatitis. E-associated acute liver failure in pregnancy: An Indian puzzle. *Hepatology* 2008 ; 45 : 1380-2.
- 13 • Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012 ; 32 : 1039-52.
- 14 • Potier P, Coilly A, Broué P. Syndrome de Budd-Chiari. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2018 ; 25 : 24-30.
- 15 • Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW ; International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int* 2018 ; 38 (1) : 15-22.
- 16 • Bonacini M, Shetler K, Yu I, *et al.* Features of Patients with Severe Hepatitis Due to Mushroom Poisoning and Factors Associated with Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15(5) : 776-9.
- 17 • Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2019 ; 23(2) : 345-61.
- 18 • Gupta E, Rose JE, Straughen JE, Lamps LE, Olden KW. Hepatic failure and death due to new onset T cell lymphoma. *J Gastrointest Cancer* 2011 ; 42(3) : 179-82.
- 19 • Whitlock JP, Evans AJ, Jackson L, *et al.* Imaging of metastatic breast cancer: Distribution and radiological assessment at presentation. *Clin Oncol* 2001 ; 13(3) : 181-6.
- 20 • Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin Liver Dis* 2017 ; 21(4) : 755-67.
- 21 • Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 ; 39 (5) : 594-9.