

Item 83 – Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique

4

- I. GÉNÉRALITÉS
- II. VIRUS DE L'HÉPATITE A
- III. VIRUS DE L'HÉPATITE B
- IV. VIRUS DE L'HÉPATITE C
- V. VIRUS DE L'HÉPATITE D
- VI. VIRUS DE L'HÉPATITE E
- VII. CONDUITE À TENIR DEVANT UNE ÉLÉVATION DES TRANSAMINASES
- VIII. CHOLESTASE 20

Objectifs pédagogiques

- ▶ Diagnostiquer une hépatite virale.
- ▶ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- ▶ Interpréter des anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

I. GÉNÉRALITÉS

Le terme hépatite désigne *tout processus inflammatoire du foie*. Les causes les plus fréquentes des hépatites aiguës sont les infections virales et les médicaments (tableau 4.I).

Tableau 4.I. Causes des hépatites aiguës.

Virus	
– Hépatite A	– <i>Herpes simplex</i>
– Hépatite B	– Cytomégalo­virus
– Hépatite C	– Epstein-Barr
– Hépatite D	– Adénovirus
– Hépatite E	– Coxsackie
Médicaments	Ischémie
Toxiques	Maladie de Wilson
Alcool	Autres

En Amérique du Nord et en Europe, l'hépatite A, l'hépatite B et l'hépatite C sont les causes les plus courantes d'hépatite virale. D'autres virus sont plus rarement impliqués : virus Epstein-Barr, cytomégalo­virus, adénovirus, virus

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

Herpes simplex ou le virus Coxsackie. Dans ces derniers cas, le tableau clinique n'est pas dominé par l'hépatite mais par d'autres caractéristiques de l'infection virale. Les caractéristiques des principales hépatites virales sont présentées dans le tableau 4.II. Il existe encore d'autres causes exceptionnelles d'hépatite non virale non médicamenteuse.

Tableau 4.II. Les hépatites virales

Virus	ADN ou ARN	Transmission	Incubation (jours)	Diagnostic sérologique	Chronicité
VHA	ARN	Fécale-orale	20 à 35	IgM-VHA	Non
VHB	ADN	Sexuelle Parentérale	60 à 110	Ag HBs	Adultes < 5 % Enfants, âge préscolaire 25 % Nouveau-nés > 90 %
VHC	ARN	Parentérale Usagers drogues IV	35 à 75	Anti-VHC	> 75 %
VHD	ARN	Sexuelle Parentérale	60 à 110	Anti-VHD	Habituelle dans la surinfection ; rare dans la co-infection
VHE	ARN	Fécale-orale	10 à 50	Anti-VHE	Non

Le diagnostic d'hépatite aiguë est facilement évoqué devant l'apparition d'un ictère. Cependant l'hépatite aiguë est dans plus de 80 % des cas asymptomatique en dehors d'une asthénie et est souvent associée à une élévation importante des transaminases (> 10N). Une hépatite aiguë doit être cherchée devant un certain nombre de symptômes : syndrome grippal, asthénie, troubles digestifs, arthalgies, etc. Le terme hépatite chronique désigne *une inflammation évolutive du foie qui dure depuis plus de six mois* et qui est décelable par une augmentation chronique des transaminases.

A. Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- la notion de contagé ;
- le dosage des transaminases (habituellement très élevé (> 10 fois la normale)) ;
- des recherches sérologiques simples : IgM anti-VHA, antigène HBs, anticorps anti-VHC.

B. Conduite à tenir en cas d'hépatite aiguë

1. Mesures générales à la phase aiguë

Il n'y a pas de traitement spécifique, en dehors de l'interféron (pégylé) pour l'hépatite C.

Il faut éviter tout médicament hépato-toxique.

Des mesures d'hygiène doivent être conseillées pour éviter la contamination de l'entourage en cas d'hépatite A ou E.
Une enquête doit être effectuée pour déterminer la source de contamination. Il faut effectuer une enquête familiale.
Sans attendre, il faut débiter une immunoprophylaxie pour le sujet contaminé dans le cas de l'hépatite B.

2. Recherche de signes de gravité

La mesure du taux de prothrombine doit être systématique et répétée à la phase aiguë (deux fois par semaine) ; s'il est inférieur à 50 %, il s'agit d'une hépatite sévère et le patient doit être adressé à un centre d'hépatogastroentérologie. En cas d'encéphalopathie (troubles du sommeil, somnolence, astérisis), il s'agit d'une hépatite fulminante, le patient doit être hospitalisé d'urgence dans un service spécialisé à proximité d'un centre de transplantation hépatique. Il est fondamental de contre-indiquer tout médicament hépato-toxique ou neuro-sédatif (paracétamol, sédatif, antivomitifs, neuroleptiques, etc.) qui peuvent aggraver l'hépatite aiguë et favoriser l'apparition d'une forme fulminante.

II. VIRUS DE L'HÉPATITE A (VHA)

A. Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN de 27 nm, sans enveloppe, appartenant au genre des Hépatovirus.

Son génome est un ARN simple brin de polarité positive de 7 500 nucléotides, qui possède un cadre de lecture ouvert codant pour une protéine de 2 227 acides aminés, qui est clivée en plusieurs protéines structurales (capside) et non structurales.

Le VHA est excrété dans les selles et transmis par voie féco-orale, habituellement par l'eau contaminée.

Le VHA n'est pas directement cytopathogène : les lésions histologiques semblent être dues à la réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des hépatocytes infectés.

Pendant la maladie, la présence du VHA, de son ARN ou de ses antigènes peut être mise en évidence dans le sang ou les selles.

La virémie est faible et brève, des particules virales sont éliminées dans les selles pendant une dizaine de jour.

Il n'existe pas d'infection chronique par le VHA.

Les formes fulminantes sont exceptionnelles.

Un vaccin inactivé protège contre le VHA.

B. Épidémiologie

L'infection par le VHA est une cause fréquente d'hépatite aiguë. La transmission se fait par voie *féco-orale*, habituellement par l'eau contaminée. Il existe un large réservoir dans les pays en développement.

L'hépatite A survient *habituellement au cours de l'enfance* ou chez l'adulte jeune. Des épidémies surviennent parfois dans des *collectivités*.

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

En raison de l'amélioration de l'hygiène, la population des pays développés est moins souvent en contact avec le virus ce qui explique les hépatites A survenant chez les sujets âgés.

C. Histoire naturelle

L'incubation est courte, de l'ordre de 2 à 4 semaines.

L'hépatite est le plus souvent *asymptomatique et bénigne*. Il existe des formes cholestatiques.

Une fois le diagnostic d'hépatite fait, la responsabilité du virus A est affirmée par la présence d'*anticorps anti-VHA de type IgM (technique ELISA)*.

Ceux-ci apparaissent rapidement dès les premiers symptômes et persistent quelques mois. *Les anticorps anti-VHA de type IgG* persistent de nombreuses années et sont associés à une immunité à long terme.

Vaccination hépatite A :

- vaccin vivant atténué ;
- personnes concernées : voyageurs en zone d'endémie, militaires, chaîne alimentaire, crèche, institution.

III. VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB)

A. Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé de 42 nm qui appartient à la famille des Hepadnavirus.

Son génome est un ADN de 3 200 nucléotides circulaire double brin comportant un brin long et un brin court. Il s'agit d'un génome de petite taille avec un cadre de lecture partiellement chevauchant.

Ce génome contient quatre gènes appelés S, C, P et X.

Le gène S code pour la « protéine majeure » de l'enveloppe et porte l'*antigénicité HBs*.

La région P code pour l'enzyme ADN polymérase nécessaire à la réplication de l'ADN viral. La fonction du gène X est mal connue.

La région C code pour un polypeptide portant les déterminants antigéniques *HBc et HBe*.

Le meilleur *marqueur de multiplication virale* est la détection de l'*ADN viral (ADN VHB) dans le sérum*.

B. Épidémiologie

L'hépatite B représente un des *principaux problèmes de santé publique* dans le monde. Environ 2 milliards de personnes (un tiers de la population mondiale) ont des marqueurs sérologiques indiquant l'existence d'une infection ancienne

(et guérie) ou une infection chronique (persistante) par le virus de l'hépatite B (VHB), et environ 350 millions de personnes ont une infection chronique par le VHB.

La morbidité et la mortalité de l'hépatite B sont liées au risque d'évolution vers une *cirrhose* (25 %) avec le risque de complications létales (insuffisance hépatique grave ou *carcinome hépatocellulaire*) responsables de plus d'un million de morts par an dans le monde.

Le carcinome hépatocellulaire est un des cancers les plus fréquents dans le monde et le VHB est responsable de 75 % de ces cancers.

Il existe 4 principaux *modes de contamination* par le VHB :

- la transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ;
- les relations sexuelles, hétérosexuelles ou homosexuelles (infection sexuellement transmissible) ;
- les contacts avec du sang ou des dérivés du sang lors d'actes médicaux (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, actes invasifs, acupuncture, soins dentaires, etc.) ou de toxicomanie intraveineuse, ou tatouages ou piercing ;
- les contacts dans la famille ou dans une collectivité. La transmission se fait le plus souvent par le partage d'objets de toilette ou par lésions cutanées.

Dans les zones de haute prévalence (8 % à 20 %) (Asie du Sud-Est, Afrique sub-saharienne, Chine et Amazonie), la contamination a généralement lieu à la naissance (*transmission verticale*) ou au cours des premières années de vie (transmission horizontale). Dans les zones de faible prévalence (moins de 2 %) (Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie), la contamination survient surtout à l'âge adulte, essentiellement par voie sexuelle ou parentérale.

C. Hépatite aiguë B

L'incubation est longue, de 6 semaines à 4 mois.

L'infection par le VHB peut entraîner une *hépatite aiguë plus ou moins sévère*, voire fulminante, une hépatite chronique qui peut être active avec un risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC).

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge alors que le risque de passage à une infection chronique diminue (fig. 4.1). En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais est associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à 4 ans) d'évolution vers une infection chronique.

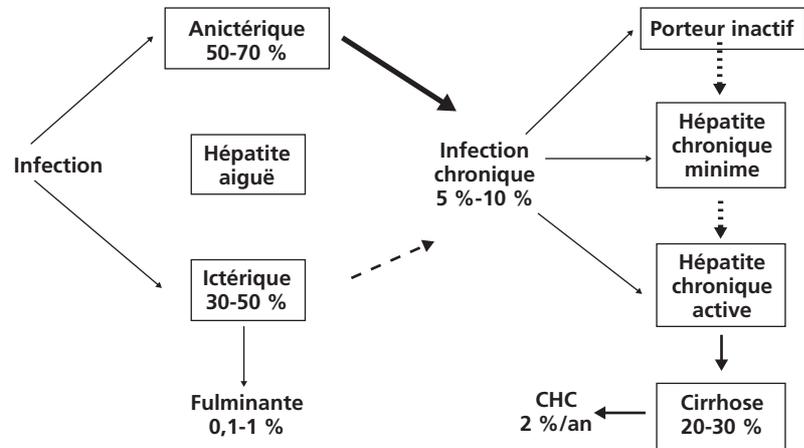
Inversement, lorsqu'elle a lieu après 5 ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique (30 % à 50 % des cas) et est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5 % à 10 %). L'hépatite fulminante est rare (entre 1 % et 0,1 % des cas symptomatiques).

Une fois le diagnostic d'hépatite fait, l'infection par le VHB est évoquée sur la notion de *contage ou de groupe à risque*.

Le diagnostic est affirmé par la présence de l'antigène HBs. L'IgM Hbc est présent dans l'hépatite aiguë B mais peut l'être aussi au cours des réactivations.

L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles et doit faire rechercher systématiquement une infection par le virus VIH et la syphilis.

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

► **Fig. 4.1.** Hépatite B chronique : histoire naturelle. ►

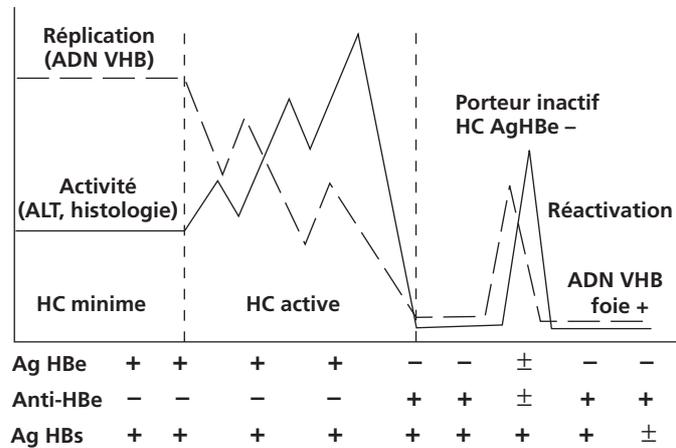
D. Hépatite chronique B

L'infection chronique par le VHB est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de cirrhose décompensée) ; cela explique que la plupart des porteurs chroniques du VHB ne sont pas diagnostiqués et donc non pris en charge ni traités. Ainsi, la maladie évolue le plus souvent silencieusement et est découverte tardivement soit de manière fortuite soit au stade de cirrhose à l'occasion d'une première complication.

L'infection chronique est définie par un *antigène HBs positif persistant plus de 6 mois*. Parmi les porteurs chroniques du VHB, on distingue deux situations : les *patients porteurs inactifs de l'Ag HBs* (autrefois désignés par les termes « porteurs sains » ou « porteurs asymptomatiques ») et les patients atteints d'une hépatite chronique. On distingue ces deux situations grâce à deux tests simples : le dosage des transaminases (qui reflète l'existence de lésions inflammatoires du foie, ou hépatite) et la mesure de la charge virale par la quantité d'ADN du VHB présente dans le sérum (qui reflète le degré de réplication virale).

Dans le cas d'un *portage chronique inactif*, les transaminases sont normales et l'ADN VHB présent en faible quantité (moins de 100 000 copies par mL). Dans l'hépatite chronique B, les transaminases sont élevées en permanence et l'ADN VHB est présent en grande quantité (X copies par mL). Cette distinction est essentielle car le pronostic est bon dans le premier cas avec un risque faible de développement de lésions du foie, et en particulier de survenue d'une cirrhose ou d'un CHC ; il n'y a pas d'indication à un traitement. Inversement, dans le deuxième cas, il existe un risque élevé de développement de lésions évolutives du foie avec un risque de cirrhose puis de complications et de CHC, le traitement peut être indiqué en fonction du stade de l'hépatite chronique.

Schématiquement, l'hépatite chronique B est caractérisée par 3 phases (fig. 4.2). Une première phase dite de « *tolérance immunitaire* » avec une forte réplication virale (grande quantité d'ADN VHB détectable dans le sérum) et une faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales ou peu élevées et lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales). Une deuxième phase dite de « *réaction immunitaire* » avec une faible réplication virale modérée (quantité modérée d'ADN VHB dans le sérum) et une forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées et lésions histologiques marquées).

► **Fig. 4.2.** Évolution de l'hépatite chronique (HC) B. ►

Une troisième phase dite « *non réplivative* » avec une faible réplication virale (faible quantité d'ADN VHB) et l'absence d'activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et absence de lésions d'activité histologique).

La disparition spontanée de l'Ag HBs est rare et tardive (incidence d'environ 1 % par an). Dans ce cas, les anticorps anti-HBs apparaissent le plus souvent (séroconversion HBs). Cela correspond à la guérison de l'hépatite chronique B.

Il existe deux formes d'hépatite chronique B ; la forme dite « sauvage » avec Ag HBe, et la forme dite « mutante » due à des virus « mutants pré-C » qui vont se répliquer sans sécréter l'Ag HBe malgré la présence d'anti-HBe. Il s'agit d'une hépatite chronique active Ag HBe négatif. L'hépatite chronique active Ag HBe négatif est caractérisée par un taux faible de rémission spontanée durable et par une évolution sévère (risque élevé de complications de cirrhose et de CHC). En France, la proportion de malades atteints d'hépatite chronique Ag HBe négatif augmente : elle était de 20 % il y a 10 ans et elle semble être maintenant de plus de 70 %.

La prévention par la vaccination universelle a efficacement diminué l'incidence de la cirrhose et de l'hépatocarcinome (CHC). Par ailleurs, les traitements de l'hépatite chronique B diminuent la survenue du CHC en prévenant la survenue d'une cirrhose.

E. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

1. Principes du traitement de l'hépatite chronique B

L'objectif du traitement est de *diminuer la réplication du VHB* afin de diminuer l'activité de l'hépatite chronique B et ainsi de prévenir la progression de la fibrose. L'arrêt de la progression de la fibrose permet de prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications, en particulier le CHC, ce qui devrait logiquement aboutir à une amélioration de la survie.

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

On peut distinguer deux stratégies thérapeutiques différentes.

La première est, avec un traitement de *durée limitée*, d'obtenir une *réponse prolongée* après la fin du traitement : c'est la stratégie proposée avec l'interféron pégylé qui a deux mécanismes d'action : un effet antiviral et un effet immuno-modulateur.

La seconde est d'administrer un *traitement de longue durée* afin d'obtenir une *réponse maintenue*, c'est la stratégie utilisée avec les *analogues* nucléosidiques ou nucléotidiques (lamivudine, adéfovir, entecavir, ténofovir) qui ont un seul mécanisme d'action : un effet antiviral sans effet immuno-modulateur. Cette stratégie pose deux problèmes : le risque de développement d'une *résistance* avec un phénomène d'« *échappement* » et le risque de réactivation rapide après l'arrêt du traitement.

2. Indications du traitement

a. Mesures générales

Devant toute maladie chronique du foie, il faut éviter tous les facteurs de risque d'hépatopathie. Il faut recommander l'arrêt de l'alcool. En cas d'obésité, il faut recommander un régime hypocalorique et une activité physique régulière. Il faut prendre en charge une insulino-résistance.

Il s'agit d'une ALD (affection longue durée) avec prise en charge à 100 %.

b. Principe du traitement

Le principal facteur à prendre en compte dans l'indication du traitement est la *sévérité de la maladie hépatique* qui est appréciée au mieux par la *ponction biopsie hépatique (PBH)*. Celle-ci est nécessaire à la prise en charge du malade atteint d'hépatite chronique. En évaluant le degré d'activité (lésions de nécrose et d'inflammation) et de fibrose, elle permet d'apprécier le *prognostic*.

Le score Métavir apprécie deux éléments : l'activité et la fibrose.

L'activité est classée en grade :

- A0 = sans activité ;
- A1 = activité minimale ;
- A2 = activité modérée ;
- A3 = activité sévère.

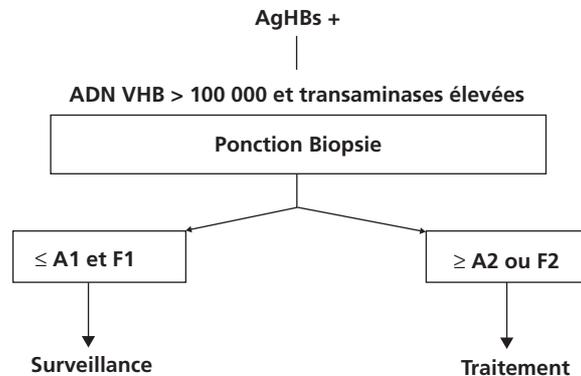
La fibrose est classée en stade :

- F0 = sans fibrose ;
- F1 = fibrose portale sans septa ;
- F2 = fibrose portale et quelques septas ;
- F3 = fibrose septale sans cirrhose ;
- F4 = cirrhose.

Il existe une mauvaise corrélation entre le taux des transaminases et l'activité de l'hépatite. Un traitement antiviral est indiqué chez les malades ayant une *fibrose modérée ou sévère et/ou une activité modérée ou sévère*. Ainsi, si l'on utilise le score Métavir, le traitement est recommandé chez les patients ayant un score d'activité d'au moins A2 et/ou un score de fibrose d'au moins F2 (fig. 4.3). Il est évident, que l'âge du malade, l'état général, l'existence de comorbidités, et la probabilité de réponse au traitement sont à prendre en compte.

En présence d'une cirrhose, dans tous les cas, il faudra effectuer :

- une endoscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de signes d'hypertension portale (varices œsogastriques, gastropathie) dans le but de mettre en œuvre un traitement préventif des hémorragies digestives ;
- une surveillance par une échographie abdominale tous les 6 mois avec un dosage de l'alphafoetoprotéine pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire.

► **Fig. 4.3.** Hépatite chronique B : indication au traitement. ►

Au cours des dernières années, le traitement de l'hépatite chronique B a progressé. L'arrivée de nouvelles molécules antivirales comme l'entécavir ou le ténofovir constitue une véritable avancée car elles semblent montrer une activité anti-VHB plus importante et/ou un profil meilleur de résistance. Cependant, l'évaluation à long terme de l'échappement à ces traitements doit encore être faite.

c. Principes de la vaccination et mesures préventives

Nourrissons

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), la vaccination universelle, c'est-à-dire de tous les nourrissons, est recommandée fortement en raison du très probable bénéfice individuel à long terme (la durée de la protection immunitaire obtenue en vaccinant à cet âge doit permettre d'éviter ultérieurement la maladie) et du bénéfice collectif attendu avec le contrôle de l'épidémie.

Vaccin produit par génie génétique portant les déterminants uniquement HBs (*Engérix*[®]) ou HBs (+) pré S2 (*Génhévac B*[®]). Deux injections à 1 mois d'intervalle puis rappel à 6 mois. Efficacité de 95 %.

Enfants et préadolescents

Un programme temporaire de rattrapage de la vaccination à destination des enfants et des préadolescents est fortement recommandé. Il devra être poursuivi jusqu'à ce que les nourrissons ayant eu la vaccination universelle (à la condition d'un taux de couverture vaccinale satisfaisant) aient atteint la préadolescence.

En cas de risque élevé d'exposition au VHB

Nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB. Il convient de veiller au strict respect de l'obligation de dépistage de l'antigène HBs (Ag HBs) pour toute femme enceinte, compte tenu du risque très élevé de transmission verticale du VHB et du risque élevé du passage à l'hépatite chronique et ses complications en cas de contamination du nouveau-né par le VHB.

En cas de séropositivité de la mère, il est recommandé de rendre systématique la sérovaccination des nouveau-nés.

Professionnels de santé. Conformément aux obligations réglementaires, les professionnels de santé médicaux et non médicaux (y compris les professionnels libéraux) doivent être immunisés contre le VHB. Il s'agit d'une mesure destinée, non seulement à les protéger, mais aussi à prévenir la transmission du VHB aux patients.

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

Sujets exposés en raison d'une situation ou d'un comportement à risque.
Sont concernés :

- les usagers de drogue par voie parentérale (usage intraveineux ou per-nasal) ;
- les personnes adeptes du tatouage ou du piercing ;
- les personnes en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs ; la vaccination est recommandée au sein de la famille concernée, et de la collectivité de proximité, après vérification du statut individuel d'immunisation vis-à-vis du VHB ;
- les personnes infectées par le VIH ou le VHC ;
- les patients hémodialysés chroniques ;
- les patients transfusés chroniques ;
- les patients et personnels des structures accueillant des handicapés mentaux ;
- les personnes, hétérosexuelles ou homosexuelles, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuellement transmissible récente ;
- les voyageurs en pays de forte endémie ;
- les détenus ;
- les candidats à une greffe.

Immunisation passive

L'immunisation passive (IgG anti-HBs) est proposée uniquement en cas de comptage accidentel chez un sujet non vacciné (entourage familial, nouveau-né d'une mère porteuse, personne victime d'une inoculation accidentelle).

Séroprophylaxie

Femme enceinte Ag HBs (+) : sérovaccination du nouveau-né à la naissance → Ig anti-HBs + vaccination d'emblée à intégrer dans le calendrier vaccinal.

Rappelons l'obligation de dépistage de l'AgHBs chez les femmes enceintes au 6^e mois de grossesse et l'importance de la prévention de l'infection chronique par la sérovaccination à la naissance des nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs.

IV. VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)

A. Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus enveloppé de 60 nm dont le génome est un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9 400 nucléotides.

Le VHC appartient à la famille des Flavivirus. Il existe 6 génotypes.

Le virus présente une grande variabilité génétique avec la coexistence chez un même patient d'une population quasi-espèce (souches virales ayant plus de 90 % d'homologie de séquence).

La grande fréquence du passage à la chronicité est liée à la forte *variabilité génomique* du VHC. La multiplication du virus entraîne des *mutations permanentes* qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire.

Il n'y a pas de vaccin disponible contre le VHC.

Les *tests sérologiques* (ELISA de 3^e génération) permettent de détecter avec une très grande sensibilité et spécificité, les *anticorps dirigés contre le VHC*. L'ARN du VHC est détecté dans le sérum par PCR.

Les caractéristiques du virus (génotype et charge virale) ne paraissent pas associées à la sévérité de la maladie (fibrose).

Le *taux de réponse virologique soutenue* (éradication virale) est de l'ordre de 80 % en cas d'infection par un génotype 2 ou 3, et de l'ordre de 50 % en cas d'infection par un génotype 1.

B. Épidémiologie

Le virus de l'hépatite C est strictement humain. La contamination est principalement *parentérale* : transfusion sanguine avant 1992 et matériel souillé lors de l'usage de drogue intraveineuse.

L'hépatite C est une maladie relativement fréquente. On estime que 3 % de la population mondiale a une infection chronique par le VHC et que le VHC est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques.

L'hépatite chronique C est une cause majeure de *cirrhose et de carcinome hépatocellulaire*.

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés. Ainsi, bien que le VHC ne soit pas très contagieux, il est transmis largement, essentiellement par voie parentérale.

C. Hépatite aiguë C

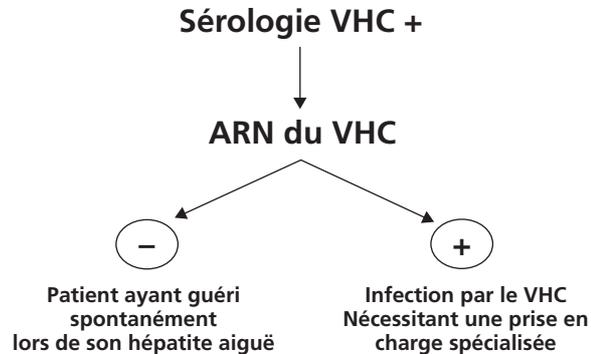
Le VHC est *transmis par le sang*. L'hépatite aiguë C post-transfusionnelle est devenue extrêmement rare et la plupart des sujets sont maintenant infectés par *usage de drogues par voie intraveineuse* (UDIV). Le tableau clinique de l'hépatite aiguë C a surtout été décrit chez les patients transfusés. Aussi, les caractéristiques de l'hépatite aiguë C liée à d'autres modes d'infection, comme l'UDIV ou l'exposition nosocomiale ou professionnelle, sont mal connues.

L'incubation moyenne est de 7 à 8 semaines, mais elle peut être très variable (2 à 26 semaines). La phase prodromique est rare. L'hépatite aiguë C n'est ictérique que dans une minorité de cas (20 %) et est *sans symptômes dans la plupart des cas* (80 %).

Les symptômes ne sont pas spécifiques : fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, suivies par l'apparition d'urines foncées et d'un ictère. Ils sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites virales. Ainsi, le diagnostic clinique de l'hépatite aiguë C est rarement fait. L'hépatite aiguë sévère est exceptionnelle. Dans les formes symptomatiques, les symptômes durent généralement de 2 à 12 semaines.

Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition d'*ARN viral* détectable dans le sérum par PCR dès la première semaine après la contamination. Les anticorps anti-VHC sont détectables au stade aigu de l'hépatite dans la plupart des cas mais, dans certains cas, la séroconversion survient tardivement, une à plusieurs semaines après le pic des transaminases. Les transaminases s'élèvent avant l'apparition des symptômes. Le pic des transaminases est le plus souvent supérieur à 10 fois la normale, même si des valeurs plus basses peuvent être observées.

En cas de guérison de l'hépatite aiguë C, les transaminases se normalisent et l'ARN viral devient indétectable ; les anticorps anti-VHC restent détectables pendant de nombreuses années. En cas de passage à la chronicité, les transamina-

► **Fig. 4.4.** Que faire devant une sérologie VHC + ? ►

ses peuvent se normaliser ou rester modérément élevées. L'ARN viral reste détectable (fig. 4.4).

La *guérison spontanée* de l'hépatite aiguë C n'est observée que dans 20 % des cas environ. Chez la plupart des patients, l'infection devient chronique. La fréquence du passage à la chronicité est de l'ordre de 80 %.

D. Hépatite chronique C

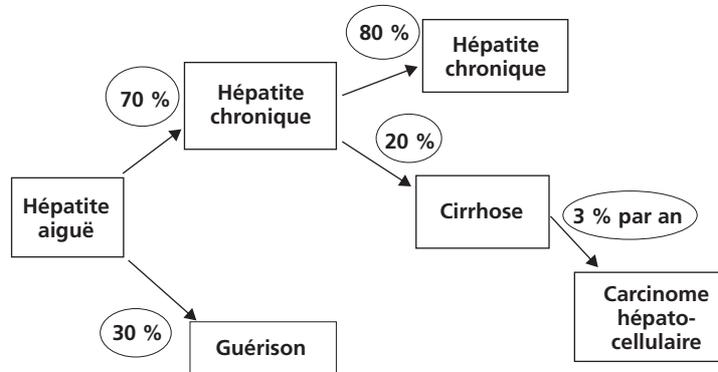
L'hépatite C est dans la grande majorité des cas asymptomatique. On recommande le dépistage pour les personnes ayant été transfusées avant 1992, les usagers de drogues intraveineuses, des antécédents avec des hospitalisations pour des soins majeurs, des antécédents de tatouage ou d'acupuncture, un proche porteur du VHC. Le diagnostic est établi par une simple prise de sang avec une sérologie virale C positive et un ARN du VHC détectable.

Il existe différentes formes d'hépatites chroniques C. Environ 25 % des malades ont des *transaminases normales* en permanence malgré la présence d'une virémie détectable (ARN viral détectable dans le sérum). La définition de ce groupe de patients doit être stricte : positivité des anticorps anti-VHC, positivité de l'ARN VHC par PCR et transaminases strictement normales. Cela nécessite au moins 3 dosages des transaminases sur une période d'au moins 6 mois. Les lésions histologiques hépatiques sont généralement minimales et le pronostic apparaît favorable.

Un autre groupe de patients (environ 50 %) est caractérisé par une *maladie du foie minime* avec des transaminases très modérément élevées, parfois fluctuantes et transitoirement normales. La biopsie hépatique montre des lésions minimales d'activité et de fibrose. Ce type d'hépatite chronique C évolue très lentement et le risque, à long terme, de développer une cirrhose est faible.

Le troisième groupe de patients atteints d'une *hépatite chronique modérée ou sévère* représente environ 25 % des patients atteints d'hépatite chronique C. Ces patients sont difficiles à distinguer de ceux atteints d'une hépatite chronique minime. La biopsie hépatique est l'examen le plus fiable pour distinguer l'hépatite chronique modérée ou sévère de l'hépatite chronique minime. Elle permet d'établir le pronostic et l'indication du traitement. La biopsie hépatique montre des lésions plus marquées d'activité et une fibrose plus ou moins extensive.

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique développeront une cirrhose en 20 ans (fig. 4.5).

► **Fig. 4.5.** Hépatite C et histoire naturelle : une maladie silencieuse. ►

Il existe en France deux marqueurs sériques, appelés Fibrotest® et Fibromètre®, qui sont commercialisés et qui ont une performance diagnostique supérieure à 80 % pour le diagnostic d'une fibrose significative ($\geq F2$). Les tests sériques de fibrose permettent avec une bonne précision de différencier les patients ayant une fibrose minimale (F0-F1) de ceux ayant une fibrose sévère (F3-F4). Dans les zones intermédiaires, ces scores sont moins performants et il est souvent utile de recourir à la biopsie hépatique. La biopsie hépatique est nécessaire lorsqu'il existe une comorbidité ou une autre maladie associée. Le Fibroscan® permet de mesurer l'élasticité du foie qui est étroitement corrélé à la fibrose hépatique. Le Fibroscan est particulièrement performant pour le diagnostic de cirrhose.

E. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

1. Principes du traitement de l'hépatite chronique C

a. Mesures générales

Devant toute maladie chronique du foie, il faut éviter tous les facteurs de risque d'hépatopathie. Il faut recommander l'arrêt de l'alcool. En cas d'obésité, il faut recommander un régime hypocalorique et une activité physique régulière. Il faut prendre en charge une insulino-résistance.

La vaccination contre le VHB est recommandée.

Il s'agit d'une ALD (affection longue durée) avec prise en charge à 100 %.

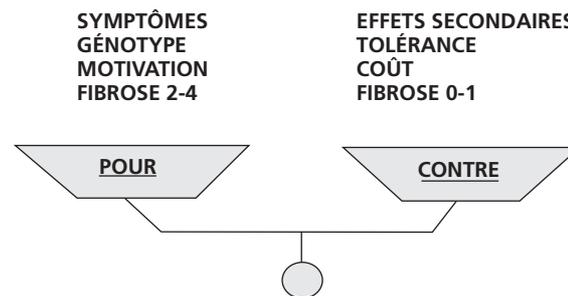
Le traitement repose sur l'association *interféron alpha pégylé et ribavirine*. Le *taux de réponse virologique soutenue* (éradication virale) est de l'ordre de 80 % en cas d'infection par un génotype 2 ou 3, et de l'ordre de 50 % en cas d'infection par un génotype 1. La réponse virale soutenue est associée à une amélioration des lésions histologiques et probablement à une diminution du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Les indications du traitement doivent être modulées par l'existence de facteurs individuels tels que l'âge du malade, son état général, les chances de réponse, les comorbidités (fig. 4.6). Par ailleurs, les effets secondaires et la diminution de la qualité de vie pendant le traitement doivent être pris en compte. Le bénéfice du traitement n'est pas prouvé pour les malades atteints d'hépatite chronique minimale.

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

En présence d'une cirrhose, dans tous les cas il faudra effectuer une endoscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de signes d'hypertension portale (varices œsogastriques, gastropathie) dans le but de mettre en œuvre un traitement préventif des hémorragies digestives ; et une surveillance par une échographie abdominale tous les 6 mois avec un dosage de l'alphafoetoprotéine pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire.

► **Fig. 4.6.** Hépatite chronique C : indication au traitement. ►



2. Effets secondaires des interférons et interférons pégylés

Les effets secondaires sont *fréquents, nombreux*, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement.

Le plus fréquent est le *syndrome pseudo-grippal* (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons). Il est habituellement modéré et bien contrôlé par le paracétamol.

Certains effets secondaires rares peuvent être graves et doivent être anticipés comme les troubles psychiatriques. Une *dépression* peut survenir dans environ 10 % des cas. Celle-ci doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide).

Une hypo- ou une hyperthyroïdie peut se déclarer. Le traitement par IFN est contre-indiqué pendant la grossesse.

3. Effets secondaires de la ribavirine

Le principal effet secondaire de la ribavirine est l'*anémie*. La *ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse*. Un moyen de contraception efficace est nécessaire avant la mise en route et pendant le traitement.

4. Surveillance du traitement

La surveillance repose sur l'efficacité du traitement et sa tolérance.

Concernant l'efficacité, la *réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée à la fin du traitement et 6 mois après son arrêt* par une technique qualitative sensible. L'absence d'ARN viral détectable 6 mois après l'arrêt du traitement caractérise la *réponse virologique soutenue (RVS)*. Cela correspond à une *guérison définitive* (sauf en cas de cirrhose où il faudra continuer à effectuer le dépistage du carcinome hépatocellulaire).

Concernant la tolérance du traitement, le *syndrome pseudo-grippal* peut être prévenu par une prise de paracétamol contemporaine de l'injection (sans dépasser 3 g par jour).

En cas de troubles dépressifs, la poursuite du traitement associée à la prescription d'antidépresseurs doit être discutée au cas par cas après avis spécialisé, en fonction des symptômes psychiatriques, de la sévérité de l'atteinte hépatique et des facteurs prédictifs de réponse au traitement antiviral.

Une numération formule sanguine avec dosage des plaquettes sera réalisée une fois par mois à la recherche d'une anémie, neutropénie ou thrombopénie, auquel cas une adaptation de la posologie sera réalisée. En cas d'anémie, on peut avoir recours à une prescription d'érythropoïétine.

Une surveillance mensuelle des β -HCG et trimestrielle de la créatininémie et de l'uricémie est recommandée.

Les complications *thyroïdiennes* à type d'hyper- ou d'hypothyroïdie sont fréquentes, nécessitant un dosage de la TSH tous les 3 mois, et 1 fois par mois en cas d'anomalies préexistantes.

V. VIRUS DE L'HÉPATITE D (VHD)

A. Caractéristiques virologiques

Le virus D (ou virus delta) est un *virus défectif* qui dépend du *virus B* pour sa multiplication.

Son génome est un ARN circulaire simple brin de 1 700 nucléotides de polarité négative. Ce génome code pour une protéine : l'antigène delta. L'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène HBs.

La vaccination contre le VHB protège contre l'infection delta.

B. Épidémiologie

Il faut toujours rechercher l'hépatite D dans le bilan initial chez les patients porteurs du VHB. La fréquence de l'hépatite D a diminué grâce à la vaccination contre le VHB.

L'hépatite D est relativement fréquente dans le bassin méditerranéen, en Europe de l'Est, dans certains pays d'Afrique noire et d'Amérique du Sud.

En France, l'infection par le VHD atteint souvent les usagers de drogues intraveineuses.

C. Histoire naturelle

Dans la prise en charge de tout patient porteur de virus de l'hépatite B, il faut initialement effectuer une recherche d'une co-infection delta.

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

Le virus delta est responsable d'hépatites aiguës de *co-infection* (infection simultanée B et delta) ou de *surinfection* (infection delta chez un porteur chronique du virus B).

Le diagnostic d'hépatite delta repose sur la présence d'*anticorps anti-delta* dans le sérum et surtout de la présence de l'ARN delta par PCR.

Dans le cas de la surinfection, le passage à la chronicité de l'hépatite delta est habituel.

En cas de co-infection VHB et VHD, une hépatite grave peut survenir.

Le diagnostic repose sur la présence des *anticorps IgG anti-delta* et la persistance virale sera appréciée par la *détection de l'ARN*. L'hépatite chronique D peut évoluer vers la cirrhose avec le risque de carcinome hépatocellulaire.

D. Principes du traitement de l'hépatite chronique delta

L'interféron pégylé est le traitement de référence, d'une durée minimale de 48 semaines.

VI. VIRUS DE L'HÉPATITE E (VHE)

A. Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus non enveloppé, de 33 nm.

Le génome du VHE est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, mesurant environ 7,5 kb.

Le diagnostic de la maladie est habituellement fait par la détection sérologique (ELISA) des *anticorps anti-VHE*. La méthode diagnostique de référence repose sur l'amplification de l'ARN du virus par RT-PCR en temps réel dans des spécimens de sérum ou de selles des patients.

Un vaccin recombinant est à l'étude.

B. Épidémiologie

Le VHE est excrété dans les selles et transmis par *voie féco-orale*, habituellement par l'eau contaminée. Le réservoir du virus pendant les périodes non épidémiques peut résider dans l'environnement, chez les humains porteurs asymptomatiques du virus, et/ou les animaux infectés par le VHE. Le virus E est responsable d'hépatites aiguës épidémiques ou sporadiques essentiellement dans les *pays en voie de développement*.

Des formes autochtones sont de plus en plus fréquemment rapportées dans les pays industrialisés.

C. Histoire naturelle

Après une incubation de 15 à 75 jours, la phase pré-ictérique dure en moyenne 3 à 4 jours (extrêmes : 1 à 10 jours). Les symptômes digestifs à type de nausées, vomissements et douleurs abdominales y sont fréquents.

Des formes ictériques sont possibles au cours des grandes épidémies.

Les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatique non ictériques sont cependant fréquentes.

La guérison sans séquelles survient après un mois environ. Des formes prolongées avec virémie persistant jusqu'à 3 mois ou persistance d'IgM anti-VHE pendant 21 mois ont été rapportées.

Une des caractéristiques de l'infection par le VHE est sa *gravité particulière chez la femme enceinte*, chez qui l'hépatite E est grevée d'une mortalité élevée lorsqu'elle survient au troisième trimestre de la grossesse. Le diagnostic repose sur la détection par technique ELISA des *anticorps de type IgG et IGM anti VHE*. Les IgM sont moins sensibles (55 %), mais ils ont une spécificité très élevée (98 %). La méthode diagnostique de référence la plus utilisée actuellement repose sur l'amplification par *RT-PCR en temps réel de l'ARN viral* dans le sérum ou dans les selles.

VII. CONDUITE À TENIR DEVANT UNE ÉLÉVATION DES TRANSAMINASES

Il n'y a pas de signe physique ou fonctionnel (en dehors parfois d'une asthénie) attaché à la une élévation chronique et modérée des transaminases. Il existe de nombreuses causes d'élévation modérée des transaminases. Les plus fréquentes sont la consommation excessive chronique d'alcool, le diabète, l'obésité, la prise de médicaments hépatotoxiques, une hépatite virale chronique, une hémochromatose. Un dosage des transaminases est demandé à chaque fois qu'une de ces causes est présente et/ou devant une asthénie.

A. Élévation des transaminases supérieure à dix fois la normale

Cette situation peu fréquente correspond à la démarche diagnostique d'une hépatite aiguë (tableau 4.1). L'interrogatoire cherche une prise *médicamenteuse* (ex : *paracétamol*) ou l'*exposition à un toxique, des facteurs de risques de contagie viral* (voyage en zone d'endémie, toxicomanie intraveineuse, relation sexuelle non protégée). *Tout médicament suspect devra être arrêté.* La migration lithiasique est suspectée devant des douleurs de type biliaire, un ictère et, en cas d'angiocholite, une fièvre. Des formes sans fièvre ni ictère peuvent rendre difficile ce diagnostic. Les signes biologiques d'accompagnement (insuffisance hépatique avec baisse du taux de prothrombine) et la cinétique d'évolution ont une valeur pronostique primordiale pour diagnostiquer rapidement une hépatite à évolution grave, fulminante (cf. hépatite virale).

Les causes plus rares d'élévation aiguë des transaminases sont les suivantes :

- foie cardiaque aigu (après une défaillance cardio-vasculaire) ;
- ischémie hépatique aiguë (état de choc, coup de chaleur, troubles du rythme) ;

CONNAISSANCES – HÉPATITES VIRALES. ANOMALIES BIOLOGIQUES HÉPATIQUES...

- hépatite auto-immune en poussée ;
- stéatose micro-vésiculaire qui peut être d'origine alcoolique ou médicamenteuse ;
- syndrome de Budd-Chiari ;
- maladie de Wilson.

Les marqueurs biologiques d'une éventuelle maladie chronique du foie à révélation aiguë doivent être recherchés (antigène HBS, anticorps anti-tissus, bilan du cuivre).

Une échographie cardiaque même chez un sujet asymptomatique peut permettre d'éliminer une *insuffisance cardiaque responsable d'un foie de choc*. Une échographie doppler permettra de préciser rapidement la perméabilité des vaisseaux hépatiques.

1. Hépatites virales aiguës (cf. 1^{re} partie)

2. Hépatite médicamenteuse

En cas de maladie aiguë du foie, il faut *toujours envisager une cause médicamenteuse*. Les médicaments métabolisés par le foie, ou leurs métabolites intermédiaires, peuvent être à l'origine de lésions hépatiques. L'induction enzymatique est une augmentation de la synthèse et de l'activité des enzymes de l'hépatocyte (en particulier les cytochromes P450) sous l'effet d'une influence extérieure comme l'exposition à des substances chimiques nombreuses, médicamenteuses ou alimentaires. L'alcool, les barbituriques, en particulier le phénobarbital, et la rifampicine sont des inducteurs enzymatiques.

Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse repose sur une enquête très précise sur les médicaments ingérés (même à une seule reprise), leur posologie, leur composition et la chronologie des faits par rapport aux anomalies cliniques et biologiques constatées.

Il existe 3 types cliniques et biologiques d'hépatites médicamenteuses aiguës :

- l'hépatite cholestatique, d'évolution habituellement favorable, quelle que soit la durée de la cholestase ;
- l'hépatite cytolytique, dont le tableau est voisin de celui d'une hépatite virale ;
- les hépatites mixtes qui sont les plus fréquentes.

Certaines hépatites médicamenteuses sont prévisibles car la toxicité est directe :

- un grand nombre de sujets prenant le médicament sont atteints ;
- il existe une relation entre la dose et la toxicité ;
- l'hépatite est reproductible chez l'animal.

Certaines hépatites médicamenteuses sont imprévisibles :

- seul un petit nombre de sujets prenant le médicament est atteint ;
- il n'y a pas de relation entre la dose et l'effet ;
- l'hépatite n'est pas reproductible chez l'animal.

La toxicité imprévisible peut correspondre :

- à un mécanisme immuno-allergique dirigé contre les métabolites hépatiques du médicament ;
- à une mutation génétique individuelle induisant ou accélérant la production de métabolites directement toxiques ;
- ou aux deux mécanismes à la fois.

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible. Le paracétamol peut être transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol (avec lequel il entre alors en compétition). Ce cytochrome P450 est induit par la prise chronique d'alcool. De ce fait, la toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique, tout particulièrement dans les jours qui suivent une forte réduction ou un arrêt de la consommation d'alcool. Le jeûne augmente également la toxicité du paracétamol par deux mécanismes :

- la déplétion en glutathion hépatique (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol) ;
- l'induction des voies produisant le métabolite toxique.

La dose thérapeutique de 3 grammes par jour chez un adulte (70 mg/kg/j) ne doit pas être dépassée. À forte dose (parfois prise à visée suicidaire), ce produit est responsable d'hépatite cytolytique, parfois associée à une *insuffisance rénale aiguë*. En cas d'hépatite sévère, le traitement consiste en l'administration intraveineuse ou orale de *N-acétylcystéine* en urgence. *Le transfert en unité spécialisée est indispensable.*

En cas d'hépatite médicamenteuse, il faut :

- arrêter le médicament en cause ;
- déclarer le cas au centre de pharmacovigilance ;
- remettre au patient une attestation écrite de l'hépatite médicamenteuse ;
- lui remettre la liste de tous les médicaments proscrits car contenant le produit responsable ;
- lui remettre une ordonnance pour un produit de substitution n'appartenant pas à la même famille chimique et donc peu susceptible de réaction croisée.

B. Élévation modérée des transaminases (inférieure à dix fois la normale)

Les principales causes d'élévation modérée des transaminases sont :

- médicament ou toxique ;
- alcool ;
- stéatose (syndrome métabolique, dyslipidémies, diabète, obésité) ;
- hépatite chronique C ;
- hépatite chronique B ;
- hémochromatose.

Les causes plus rares d'élévation modérée des transaminases sont :

- dysthyroïdies ;
- hépatite auto-immune ;
- déficit en alpha-1-antitrypsine ;
- maladie de Wilson ;
- atteinte musculaire ;
- maladie cœliaque.

1. La consommation excessive d'alcool

Le patient doit être informé des risques de sa consommation excessive d'alcool. *L'abstinence* doit être recommandée. Une prise en charge par un *alcoologue* peut être nécessaire (voir chapitre 1).

2. Les prises médicamenteuses

L'interrogatoire doit chercher, en plus des médicaments, des prises de *phytothérapie*, d'herbes dont l'hépatotoxicité est connue et peut être responsable d'hépatite sévère. Tout médicament ou toxique devra être *interrompu*.

3. Les troubles métaboliques (syndrome métabolique, dyslipidémies, diabète, obésité)

Ils sont une cause fréquente de stéatose avec élévation des transaminases. La stéatose représente un large spectre de maladies hépatiques, allant de la stéatose simple (sans inflammation) à la cirrhose. Les *facteurs de risques* associés à la stéatose sont : l'obésité, le diabète, l'hypertriglycémie, et l'insulinorésistance. Il existe différents stades histologiques associés à la progression de la maladie : stéatose seule, stéatohépatite, stéatohépatite avec fibrose, et éventuellement cirrhose. Le terme *NASH* (*non alcoholic steatohepatitis*) avait été introduit pour décrire des observations histologiques chez des patients avec stéatohépatite en l'absence de consommation significative d'alcool. Le diagnostic de stéatohépatite est un *diagnostic d'élimination* : il faut écarter toutes les causes de perturbation des tests hépatiques et/ou de stéatose (principalement : alcool, virus, médicaments...). La stéatose seule a un bon pronostic, tandis que la stéatohépatite non alcoolique, peut évoluer vers la cirrhose. *La biopsie hépatique demeure le seul examen pouvant différencier la stéatohépatite de la stéatose seule.*

Le *syndrome métabolique* est un désordre métabolique de plus en plus fréquent, du fait de l'augmentation de la prévalence mondiale de l'obésité. Il regroupe plusieurs anomalies métaboliques reliées entre elles, et ayant comme déterminant physiopathologique l'insulinorésistance. Il est associé à un risque accru de survenue de maladies cardiovasculaires et de diabète de type II. Plusieurs définitions existent mais la plus utilisée est celle du « *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* » (NCEP : ATP (III)). Elle se fonde sur l'association d'au moins 3 des 5 critères suivants :

- obésité centrale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme, 88 cm chez la femme) ;
- augmentation du taux des triglycérides (TG) (TG \geq 1,7 mmol/L ou 150 mg/dL) ;
- *High Density Lipoprotein* (HDL) cholestérol bas (< 1 mmol/L chez l'homme et < 1,3 mmol/L chez la femme) ;
- hypertension artérielle (\geq 135/85 mmHg ou traitée) ;
- glycémie à jeun \geq 6,1 mmol/L (ou 110 mg/dL).

Conduite pratique à tenir

En cas de diagnostic confirmé de NASH, différentes mesures thérapeutiques sont disponibles allant des simples *mesures hygiéno-diététiques* jusqu'à la chirurgie de l'obésité, en passant par un traitement médicamenteux ciblé pour les différents composants du syndrome métabolique. La perte de poids permet à elle seule de normaliser les transaminases, de diminuer le degré d'insulinorésistance, et de diminuer la stéatose et la fibrose.

4. Hépatite chronique B et C (cf. question correspondante)

5. Hémochromatose (voir chapitre 22)

6. Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une affection hépatique à médiation immunitaire qui atteint souvent les *jeunes femmes* ayant des antécédents personnels ou

familiaux de maladie auto-immune. Sa cause n'est pas connue. La maladie hépatique peut se présenter sous la forme d'une insuffisance hépatique soudaine, d'une hépatite chronique ou d'une cirrhose inactive. Il existe une *hypergammaglobulinémie* accompagnée d'une augmentation marquée des taux d'IgG, une diminution de l'albuminémie et la présence d'*anticorps antinucléaires et anti-muscle lisse*. On a proposé une sous-classification de l'hépatite auto-immune en types 1 et 2, ce dernier caractérisé par la présence d'anticorps dirigés contre les microsomes du foie et des reins (hépatite anti-LKM 1). La *biopsie hépatique* est utile pour établir le diagnostic et la gravité du processus pathologique sous-jacent ainsi que pour écarter d'autres hépatopathies. Le traitement repose sur les *corticostéroïdes et l'azathioprine*. La rechute est fréquente. L'hépatite auto-immune non traitée évolue rapidement vers la cirrhose.

VIII. CHOLESTASE

La cholestase correspond à *un arrêt de l'écoulement de la bile*. Elle peut avoir pour cause de nombreuses atteintes des voies biliaires, depuis les cellules hépatiques jusqu'à l'ampoule de Vater. Il est habituel de distinguer cholestase intra- et extrahépatique (tableau 4.III).

Tableau 4.III. Principales causes de cholestase.

Intrahépatique		Extrahépatique	
Fréquente	Plus rare	Fréquente	Plus rare
Hépatite virale Médicaments Hépatite alcoolique	Cirrhose biliaire primitive Hépatite chronique (± cirrhose) Métastases Cholestase de la grossesse Septicémie Alimentation parentérale totale, etc.	Lithiase du cholédoque Cancer du pancréas	Sténose biliaire bénigne Cholangite sclérosante Cholangiocarcinome Maladie pancréatique bénigne (pancréatite chronique) Compression extrinsèque des canaux biliaires (adénopathies)

A. Cholestase intrahépatique

La *toxicité médicamenteuse* représente la principale cause de la cholestase d'origine cellulaire.

Une septicémie s'associe souvent avec une cholestase.

La plupart des *hépatopathies* aiguës et chroniques provoquent de la cholestase en perturbant les mécanismes de transport intracellulaire ou en altérant les petits conduits biliaires interlobulaires. Les hépatopathies associées avec un nombre réduit de conduits biliaires sont nombreuses. Les exemples les mieux connus sont la *cirrhose biliaire primitive* et la *cholangite sclérosante primitive*. Parmi les autres atteintes qui détruisent les voies biliaires se trouvent les réactions médicamenteuses chroniques, le rejet chronique, la réaction du greffon contre l'hôte et la cholangite septique chronique.

1. Cirrhose biliaire primitive

L'appellation la plus juste de cette maladie est cholangite destructive chronique non suppurative. Elle s'observe surtout chez les *femmes d'âge mûr* et s'associe souvent avec des affections auto-immunes extrahépatiques (ex : dysthyroïdie, syndrome de Goujerot-Sjögren...). Une majorité des patients sont asymptomatiques. Le bilan biochimique montre une *cholestase* : élévation de la phosphatase alcaline, de la GGT et de la 5'-NT, avec hausse légère des transaminases. Une augmentation de la bilirubine reflète une forme évoluée dont le pronostic est sombre. Le symptôme le plus courant de cette atteinte est la *fatigue*. Les autres manifestations incluent le prurit, les xanthélasmas et, plus tard, l'ascite, l'ictère et une encéphalopathie.

Les caractéristiques diagnostiques de la cirrhose biliaire primitive comprennent un profil d'enzymes hépatiques cholestatique, une élévation du cholestérol sérique et des IgM sériques, et la présence d'*anticorps antimitochondriaux*. Si tous ces signes sont présents, une biopsie du foie n'est pas essentielle.

Le traitement de la cirrhose biliaire primitive est *symptomatique*, préventif et spécifique. Le prurit peut être soulagé par la cholestyramine, une résine échangeuse d'anions. En cas d'effets secondaires, il est indiqué d'essayer la rifampine. À part l'ostéoporose, les complications de la cholestase prolongée peuvent être prévenues. Après que l'hyperbilirubinémie se soit installée, une stéatorrhée peut apparaître et produire une malabsorption des vitamines liposolubles. Pour contourner la difficulté, il faut recourir aux suppléments de vitamines A et D hydrosolubles. La vitamine K s'administre par voie parentérale. Le traitement par l'*acide ursodéoxycholique*, à raison de 13 à 15 mg/kg/jour, entraîne une amélioration de tous les marqueurs biochimiques et une augmentation de la survie.

2. Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive est caractérisée par une inflammation, une fibrose et une destruction progressive des voies biliaires intra- et extrahépatiques, aboutissant progressivement à une cirrhose biliaire. La prévalence est de l'ordre de 10 à 20 par million. La majorité des patients sont des hommes de 30 à 45 ans. La maladie est initialement asymptomatique et elle est suspectée en raison d'une cholestase.

La *cholangio-IRM* assure le diagnostic en visualisant des *sténoses et dilatations des voies biliaires*. La biopsie hépatique ne sert qu'à établir la présence ou l'absence de cirrhose. La maladie est associée dans environ 75 % des cas à une rectocolite ulcéreuse, plus rarement à une maladie de Crohn. Le cholangiocarcinome complique la cholangite sclérosante primitive dans environ 10 % des cas à long terme. Avant la transplantation, les seules mesures thérapeutiques sont symptomatiques ou préventives. Le traitement par l'*acide ursodéoxycholique* améliore les symptômes et provoque une baisse des marqueurs sériques de la cholestase, toutefois son bénéfice sur l'évolution à long terme n'est pas démontré.

B. Cholestase extrahépatique

Les *obstructions des voies biliaires* sont généralement dues à la lithiase biliaire, aux *sténoses* ou aux *tumeurs*. Parmi les tumeurs malignes qui causent de l'obstruction biliaire, les plus fréquentes sont le cholangiocarcinome et l'adénocarcinome du pancréas.

Points clés

- Le terme hépatite désigne tout processus inflammatoire du foie. La cause la plus fréquente d'hépatite aiguë est l'infection virale. En Amérique du Nord et en Europe, l'hépatite A, l'hépatite B et l'hépatite C sont les causes les plus courantes d'hépatite virale.
- Devant une hépatite aiguë, la mesure du taux de prothrombine doit être systématique, s'il est inférieur à 50 %, il s'agit d'une hépatite sévère et le patient doit être surveillé. En cas de trouble de la conscience (encéphalopathie), il s'agit d'une hépatite fulminante, le patient doit être hospitalisé d'urgence dans un service spécialisé à proximité d'un centre de transplantation hépatique.
- Le terme hépatite chronique désigne une inflammation évolutive du foie qui dure depuis plus de six mois.
- La mise en route d'un traitement pour une hépatite chronique virale repose sur la sévérité des lésions inflammatoires et de fibrose constatées sur une biopsie hépatique.
- Le diagnostic d'hépatite aiguë A repose sur la détection des anticorps (anti-VHA) de type IgM (technique ELISA), qui apparaissent rapidement dès les premiers symptômes et persistent quelques mois. Les anticorps anti-VHA de type IgG persistent de nombreuses années et sont associés à une immunité à long terme.
- Le diagnostic d'hépatite B est évoqué sur la notion de contagé ou de groupe à risque. Le diagnostic est affirmé par la présence de l'antigène HBs. L'infection chronique est définie par un antigène HBs positif persistant plus de 6 mois.
- L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles et doit faire chercher systématiquement une infection par le virus VIH et la syphilis.
- Un dépistage de l'Ag HBs doit être effectué chez toutes les femmes enceintes. En France ce dépistage est obligatoire au cours du 6^e mois de la grossesse.
- Tous les nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'Ag HBs doivent bénéficier d'une sérovaccination contre le VHB. La sérovaccination doit être débutée dès les premières heures de vie.
- Tous les enfants nés de mères porteuses de l'Ag HBs doivent bénéficier d'un contrôle sérologique (Ag HBs et anticorps anti-HBs) après la dernière injection et les enfants porteurs de l'Ag HBs doivent être suivis par un pédiatre ayant une expérience de cette pathologie.
- La prévention par la vaccination universelle contre le virus B a efficacement diminué l'incidence de la cirrhose et du CHC.
- Les traitements de l'hépatite chronique B diminuent le risque de la survenue du CHC.
- L'objectif du traitement est de diminuer la réplication du VHB afin de diminuer l'activité de l'hépatite chronique B, la progression de la fibrose, l'évolution vers la cirrhose et le CHC pour améliorer la survie.
- La guérison spontanée de l'hépatite aiguë C n'est observée que dans 20 % des cas environ. La fréquence du passage à la chronicité est de 80 %. Le diagnostic chronique C repose sur la détection des anticorps (anti-VHC) et de l'ARN du VHC.
- L'objectif premier du traitement de l'hépatite chronique C est l'éradication du virus, permettant la guérison de l'infection. Le traitement de l'hépatite chronique C est une bithérapie associant l'interféron alpha pégylé et la ribavirine.
- La cholestase correspond à un arrêt de l'écoulement de la bile. Elle a pour cause une atteinte des voies biliaires, depuis les cellules hépatiques jusqu'à l'ampoule de Vater. On distingue cholestase intra- et extrahépatique.
- Les obstructions des voies biliaires sont dues à la lithiase, aux sténoses bénignes des voies biliaires ou aux tumeurs (cholangiocarcinome et adénocarcinome du pancréas).