

Hépatite aiguë chez un jeune de 18 ans au retour d'un voyage

Sana Jawad MD BSc, Carla S. Coffin MD MSc, Stephen D. Vaughan MD, Michelle C. Lamarche MD MSc

■ *CMAJ* 2024 September 9;196:E1015-9. doi : 10.1503/cmaj.230490-f

Citation : Veuillez citer la version originale anglaise, *CMAJ* 2024 April 2;196:E410-4. doi : 10.1503/cmaj.230490

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230490

Un jeune homme de 18 ans, né au Pakistan, a consulté au service des urgences après 4 jours de fièvre (38,5 °C selon ses dires), frissons, douleurs abdominales et anorexie, et 2 jours de vomissements. Il était auparavant en bonne santé et revenait au Canada après 3 semaines passées au Pakistan. Il ne prenait aucun médicament sous ordonnance, mais avait pris 8 comprimés d'acétaminophène extra-fort chaque jour ces 4 derniers jours. Sa température était à 36,7 °C, sa tension artérielle à 89/56 mm Hg, sa fréquence cardiaque à 89 battements/minute et sa fréquence respiratoire à 18 respirations/minute. Il était ictérique, paraissait déshydraté et présentait une sensibilité au quadrant supérieur droit de l'abdomen.

Le patient n'avait reçu ni médicaments ni conseils médicaux avant de partir en voyage et il n'avait pas pris d'antipaludéens. Il a consommé des aliments vendus dans la rue et a bu de l'eau en bouteille pendant son séjour; il a signalé avoir reçu plusieurs piqûres de moustiques et présenté 1 journée de diarrhée légère. Il n'aurait eu aucun contact avec des personnes malades, et n'aurait consommé aucune drogue à des fins récréatives ni alcool.

Ses analyses sanguines ont révélé un taux d'alanine aminotransférase (ALT) supérieur à 7000 U/L (plage normale ≤ 69 U/L) et un ratio international normalisé (RIN) de 1,6 (plage normale 0,9–1,1) (tableau 1). Nous avons initialement demandé un dosage de l'acétaminophène, des bilans auto-immuns et hépatiques, une analyse de selles, des cultures pour recherche de virus et de bactéries, des hémocultures et un dépistage de l'antigène du SRAS-CoV-2. Nous lui avons administré des liquides intraveineux, des antiémétiques et de la *N*-acétylcystéine (NAC) empirique jusqu'au retour à des valeurs de RIN inférieures à 1,5. Étant donné son récent voyage, nous avons effectué un dépistage de la malaria, de la dengue, du Zika, du chikungunya et de l'hépatite A (VHA), B (VHB), C (VHC) et E (VHE).

Le RIN du patient a augmenté à 2,1 en l'espace de 24 heures suivant son arrivée et il a présenté une encéphalopathie hépatique de grade II en l'absence de médicaments pouvant causer des effets semblables aux symptômes de l'encéphalopathie, ce qui concorde avec une insuffisance hépatique aiguë évolutive.

Points clés

- Les causes potentielles de l'hépatite aiguë accompagnée de transaminite (> 1000 U/L) incluent les virus (p. ex., les virus de l'hépatite [A, B, C, E], le virus Epstein-Barr, l'herpès simplex, le cytomégalovirus), des médicaments (le plus souvent l'acétaminophène) ou des toxines, l'ischémie ou la congestion, la cholédocholitiase et les maladies auto-immunes.
- L'hépatite A est généralement autorésolutive et ne requiert qu'un traitement de soutien; moins de 1% des infections entraînent une insuffisance hépatique fulminante, le risque le plus élevé de progression s'observant chez les personnes de plus de 40 ans déjà atteintes de maladie hépatique.
- Une consultation hâtive en hépatologie est à conseiller pour quiconque présente une aggravation de son atteinte hépatique; la détérioration clinique avec manifestations extrahépatiques, surtout l'encéphalopathie, devrait déclencher des examens plus approfondis et des démarches auprès d'un centre de transplantation.
- Au Canada, la vaccination contre l'hépatite A est préconisée dès l'âge de 6 mois en présence de facteurs de risque comme un voyage vers une destination où l'hépatite A est endémique, et à un âge plus avancé chez les personnes déjà atteintes de maladie hépatique chronique.

L'échographie abdominale a montré un épaississement de la vésicule biliaire et une légère splénomégalie, mais aucune anomalie du foie ou de l'arbre biliaire. Étant donné que nous n'avions pas encore reçu ses résultats d'analyses sérologiques et que son insuffisance hépatique semblait s'aggraver sans étiologie claire, nous avons consulté en hépatologie et obtenu une biopsie hépatique. Les résultats de l'examen anatomopathologique ont montré une hépatite subaiguë de cause apparemment virale sans nécrose ni inclusions virales confluentes, réduisant la probabilité d'une étiologie herpétique.

Le lendemain, les analyses sérologiques du patient étaient positives à l'égard de l'immunoglobuline M (IgM) anti-VHA, l'IgM anti-chikungunya, l'IgM et l'IgG anti-virus Epstein-Barr et l'IgM anti-cytomégalovirus et son analyse de selles s'est révélée positive à l'égard de l'ARN du norovirus. Le résultat positif pour l'IgM

Tableau 1 : Résultats des analyses de laboratoire d'un jeune homme de 18 ans atteint d'hépatite aiguë, à l'admission (jour 0), au moment du congé (jour 8) et du suivi (jour 30)

Analyse de laboratoire	Éventail des valeurs normales	Admission (jour 0)	Congé (jour 8)	Suivi (jour 30)
Alanine aminotransférase, U/L	≤ 69	> 7000	652	52
Phosphatase alcaline, U/L	40–120	158	194	128
γ-Glutamyltransférase, U/L	≤ 79	225	S.O.	59
Lactico-déshydrogénase, U/L	100–235	> 2500	S.O.	S.O.
Bilirubine, μmol/L	0–24	72	192	32
Plaquettes, × 10 ⁹ /L	150–400	93	170	228
RIN	0,9–1,1	1,6	1,4	1,2

Remarque : RIN = ratio international normalisé, S.O. = sans objet.

Tableau 2 : Sérologie infectieuse chez un jeune homme de 18 ans atteint d'hépatite aiguë

Virus	Tests	Admission*	2 semaines	5 semaines
Hépatite A	IgM	+		
	IgG	+		
	ADN	+		
Chikungunya	IgM	+	+	-
	IgG	-	-	-
	ARN	-		
Epstein-Barr	IgM	+		+
	IgG	+		+
	ADN	-		
Cytomégalovirus	IgM	+		-
	IgG	-		-
	ADN	-		
Dengue	IgM	-	+	-
	IgG	-	-	-
	ARN	-		
Norovirus	RNA	+		

Remarque : Ig = immunoglobuline, VH = virus de l'hépatite.

*À l'admission, les tests suivants étaient également négatifs : antigène de surface du VHB; anticorps anti-nucléocapsidique du VHB; anticorps anti-VHC; anticorps et ARN du VHE et du VIH; ADN de l'herpès simplex; ADN du virus varicelle-zona; IgM du parvovirus B19 et du SRAS-CoV-2; ARN du virus Zika et frottis sanguin pour dépistage de la malaria.

anti-VHA a été confirmé par un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) des selles. Les tests PCR sériques pour le chikungunya, le virus Epstein-Barr et le cytomégalovirus ont été négatifs (tableau 2).

Nous avons donné congé au patient 8 jours après son admission; son taux d'ALT et son RIN avaient diminué (à 652 U/L et 1,4, respectivement), mais son taux de bilirubine avait augmenté à 192 μmol/L (plage normale 0–24 μmol/L) (tableau 1). Nous avons présumé que son ictère au moment du congé hospitalier correspondait à la phase cholestatique d'une infection au VHA aiguë grave. Nous avons prescrit de l'acide ursodésoxycholique (500–750 mg/j) pendant 1 mois pour réduire le prurit (utilisation hors indication). Trois semaines plus tard, son ictère s'était amélioré

(tableau 1). À la reprise, les tests pour le chikungunya et l'IgM anti-cytomégalovirus étaient négatifs 5 semaines après son admission, sans séroconversion vers des anticorps IgG, laissant entendre que les résultats initiaux étaient faussement positifs (tableau 2). La reprise des tests pour l'IgM anti-virus Epstein-Barr est demeurée faussement positive.

Discussion

L'hépatite aiguë se caractérise par une inflammation du foie ou une atteinte hépatocellulaire d'une durée inférieure à 6 mois suivie d'une normalisation des tests hépatiques¹. À l'échelle mondiale, l'infection virale est la cause la plus fréquente de

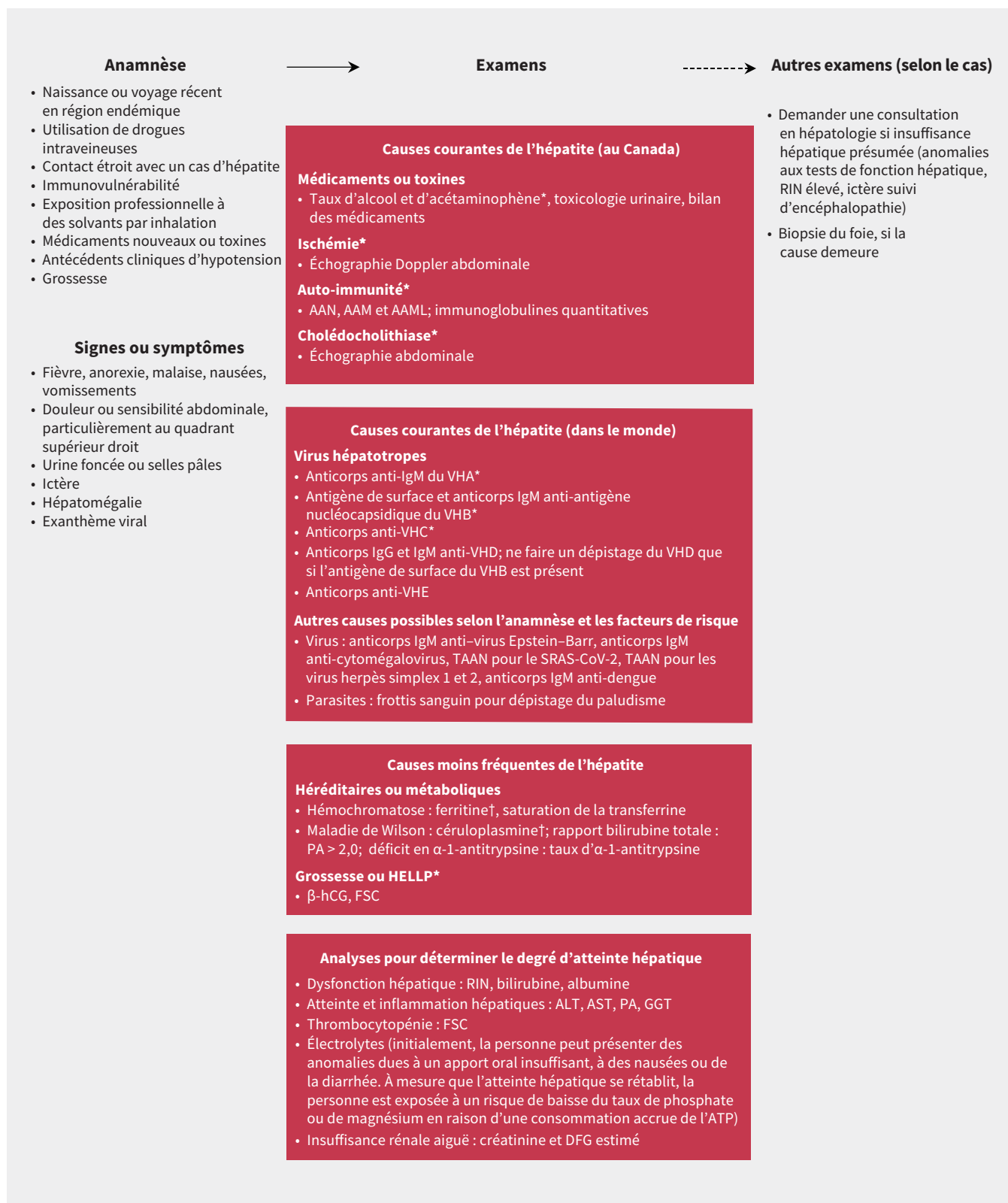


Figure 1 : Anamnèse, examen physique et tests de dépistage de l'hépatite aiguë. *Causes typiques d'une élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) ou de l'aspartate aminotransférase (AST) à plus de 1000 U/L. †Les résultats peuvent être anormaux chez les personnes qui ont une inflammation aiguë, ce qui peut nuire au diagnostic. Remarque : AAM = anticorps antimitochondries, AAN = anticorps antinucléaire, AAML = anticorps anti-muscle lisse, ATP = adénosine triphosphate, DFG = débit de filtration glomérulaire, FSC = formule sanguine complète, GGT = γ -glutamyltransférase, hCG = gonadotrophine chorionique humaine, HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et numération plaquettaire basse), Ig = immunoglobuline, PA = phosphatase alcaline, RIN = ratio international normalisé, TAAN = test d'amplification des acides nucléiques, VH = virus de l'hépatite.

l'hépatite aiguë, mais des causes non virales (médicaments, toxines et maladies auto-immunes et ischémiques) sont plus fréquentes au Canada. Les infections causées par les 5 virus hépatotropes (virus des hépatites A à E) sont habituellement autorésolutives; toutefois, il arrive que le VHB et le VHC donnent lieu à des infections chroniques¹. Les virus hépatotropes sont communs en Afrique et en Asie, le VHA et le VHE étant particulièrement répandus dans les régions défavorisées, principalement transmis par voie oro-fécale, avec une aggravation du risque de contamination lors d'inondations¹. Les tests de dépistage de l'hépatite aiguë sont présentés à la figure 1.

Étant donné le récent voyage de notre patient au Pakistan et ses symptômes de nausées, douleurs abdominales, fièvre et transaminite grave, nous avons procédé à un dépistage des hépatites virales, du SRAS-CoV-2, de la malaria, de la dengue, du Zika et du chikungunya. Le dépistage du virus Epstein-Barr, du cytomégalovirus et de l'herpès simplex aurait pu être retardé, étant donné que le patient était immunocompétent et n'avait aucun signe de lésions herpétiques. Il ne présentait pas de céphalées, de douleurs oculaires, d'érythème cutané, ni d'arthralgies diffuses, typiques de la dengue, et ne souffrait pas d'arthralgies, de splénomégalie, ni d'anémie associées à la malaria. Le VHD recourt au VHB pour achever son cycle de vie et étant donné que le patient n'était pas atteint d'infection chronique au VHB, nous n'avons pas procédé au dépistage du VHD¹.

La biopsie hépatique est inhabituelle dans les cas d'hépatite virale présumée. Nous avons effectué une biopsie hépatique ici parce que nous n'avions pas encore les résultats des analyses sérologiques et que nous craignons une aggravation de l'atteinte hépatique prononcée et une insuffisance hépatique aiguë qui se définit par une dysfonction du foie accompagnée de taux élevés des transaminases, d'un RIN supérieur à 1,5 et d'ictère, qui précèdent une encéphalopathie clinique². Les changements de l'état de conscience sont souvent subtils et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Une consultation hâtive en hépatologie est à conseiller à la moindre aggravation de l'atteinte hépatique accompagnée de symptômes; la détérioration clinique et une atteinte extrahépatique, surtout l'encéphalopathie, devraient déclencher des démarches auprès d'un centre de transplantation.

Même si plusieurs infections virales répondent à un traitement de soutien, l'hépatite aiguë comporte des exceptions importantes pour sa prise en charge. Les infections aiguës au VHB et au VHC peuvent devenir chroniques et entraîner une cirrhose ou un cancer du foie¹. Des traitements antiviraux modifient l'évolution naturelle de l'infection chronique au VHB en réduisant la réplication virale et l'inflammation du foie¹, et viennent à bout de l'infection chronique au VHC dans 95% des cas. Pour les personnes atteintes d'hépatite herpétique, les médecins devraient amorcer un traitement empirique par acyclovir et, chez les personnes immunovulnérables, les antiviraux comme le ganciclovir sont bénéfiques pour l'hépatite grave causée par le virus Epstein-Barr. Pour l'hépatite consécutive au paludisme, des antipaludéens comme l'artésunate sont indiqués.

La NAC est un agent comportant un groupe thiol doté de propriétés antioxydantes et antivirales. Selon la ligne directrice de 2017 de l'Association européenne pour l'étude du foie, la NAC pour le traitement de l'insuffisance hépatique non causée par l'acétaminophène pourrait réduire le risque d'encéphalopathie hépatique². Une importante méta-analyse regroupant 883 personnes atteintes d'une insuffisance hépatique aiguë non liée à l'acétaminophène a montré que la NAC améliore significativement la survie sans transplantation, post-transplantation et globale³. À ce titre, en attendant une mise à jour des lignes directrices, les experts en préconisent l'utilisation pour l'insuffisance hépatique induite ou non par l'acétaminophène jusqu'à l'atteinte d'un RIN inférieur à 1,5³.

Chez notre patient, nous avons finalement diagnostiqué une hépatite A grave et une infection à norovirus; il n'a toutefois pas été possible d'établir la cause principale de cette hépatite aiguë en raison d'une réactivité croisée des immunoglobulines. Notre patient a eu des résultats d'IgM sérologiques faussement positifs pour le chikungunya et le cytomégalovirus; aucune conversion d'IgM en IgG n'est survenue et ses tests PCR sériques initiaux étaient négatifs à l'égard des 2 virus. Étant donné que les anticorps anti-IgM se fixent à leurs cibles avec moins de spécificité que les anticorps anti-IgG, un résultat d'IgM positif peut être dû à une activation sérologique non spécifique⁴.

Le risque d'hépatite fulminante causée par le VHA augmente si les malades sont aussi porteurs du VIH, de la dengue, du VHB, du VHC ou de plusieurs phénotypes du VHA⁵. Une récente revue a identifié 17 cas d'hépatite induite par le norovirus, dont près de 90% chez des personnes de moins de 18 ans; les infections sont rentrées dans l'ordre dans les deux tiers des cas grâce à un traitement de soutien⁶. Même si le VHA était le principal agent incriminé dans l'atteinte hépatique chez notre patient, l'infection à norovirus concomitante a probablement contribué à la gravité de l'infection.

Le VHA est un virus à ARN à simple brin à polarité positive dont la période d'incubation est de 15–50 jours⁷. L'infection aiguë peut provoquer l'hépatite avec un prodrome clinique de nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, malaise et fièvre, suivis d'ictère et de prurit quelques jours ou semaines plus tard. La transaminite marquée survient environ 1 mois après l'infection et s'accompagne d'une augmentation subséquente de la bilirubine. Les anticorps anti-IgM du VHA sériques ont une sensibilité et une spécificité supérieures à 95% pour l'infection au VHA aiguë⁷. L'IgM anti-VHA est détectable 5–10 jours après l'infection et devient indétectable 4–6 mois après la résolution de l'hépatite aiguë; l'IgG anti-VHA devient détectable pendant le stade convalescent de l'infection (ou après une immunisation) et le demeure en permanence. L'hépatite A ne requiert habituellement qu'un traitement de soutien et rentre typiquement dans l'ordre en l'espace de 6 mois, même si une variante récurrente peut persister pendant jusqu'à 1 an. L'ictère s'estompe généralement en l'espace de 3 mois. Les tests de fonction hépatique devraient être répétés toutes les 2–3 semaines jusqu'à ce qu'ils se soient tous améliorés et que le RIN se soit normalisé, avec un suivi au bout de 3 mois pour confirmer la normalisation de tous les tests hépatiques. Rarement, l'infection au VHA aiguë peut

causer une morbidité substantielle et nécessiter une hospitalisation. L'insuffisance hépatique fulminante s'observe chez moins de 1 % des malades et les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieure à 40 ans au moment de l'infection et une maladie hépatique chronique préexistante⁷.

Les taux de VHA ont diminué dans les pays riches depuis l'introduction d'un vaccin en 1995. Toutefois, de récentes épidémies de VHA en Amérique du Nord, surtout dans les populations itinérantes, et la persistance de taux élevés en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud ont contribué à relancer les programmes de vaccination⁸. Des vaccins anti-VHA (HepA) inactivés et vivants atténués sont disponibles partout dans le monde et habituellement administrés en 2 doses à au moins 6 mois d'intervalle, la première étant administrée au moins 2 semaines avant tout voyage ou risque d'exposition⁸. La protection vaccinale persiste pendant plus de 20 ans. Les deux préparations se sont révélées efficaces à plus de 90 % et sont dotées d'un excellent profil d'innocuité⁸. Les recommandations canadiennes actuelles appuient la vaccination (p. ex., vaccin anti-VHA inactivé HAVRIX) pour les personnes plus exposées à un risque d'infection ou de complications liées au VHA, par exemple, qui se rendent dans des pays où le VHA est endémique ou qui sont déjà atteintes d'une maladie hépatique chronique⁹. Le programme de vaccination au Québec recommande une vaccination contre le VHA à 18 mois chez tous les enfants¹⁰.

Chez une personne qui revient de voyage et qui présente de la fièvre, des symptômes gastro-intestinaux et une transaminite grave, l'hépatite aiguë est le plus souvent causée par le VHA; toutefois, le dépistage d'autres causes pourrait modifier la prise en charge et certaines co-infections peuvent avoir un effet synergique sur la gravité de la maladie. L'immunisation contre le VHA est sécuritaire et efficace et devrait être administrée aux personnes qui se rendent dans les régions où le VHA est endémique et aux personnes âgées qui sont déjà atteintes de maladie du foie. Il faut consulter en hépatologie sans tarder pour quiconque présente une aggravation de sa dysfonction hépatique, surtout si on observe une altération de la conscience.

Références

1. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, et al. Viral hepatitis: etiology, epidemiology, transmission, diagnostics, treatment, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:1045-62.
2. European Association for the Study of the Liver. easl clinical practice guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-81.
3. Walayat S, Shoaib H, Asghar M, et al. Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann Gastroenterol* 2021;34:235-40.
4. Post JJ, Chan MK, Whybin R, et al. Positive Epstein-Barr virus and cytomegalovirus IgM assays in primary HIV infection. *J Med Virol* 2011;83:1406-9.
5. Maki Y, Kimizuka Y, Sasaki H, et al. Hepatitis A virus-associated fulminant hepatitis with human immunodeficiency virus coinfection. *J Infect Chemother* 2020;26:282-5.
6. Ho CL, Oligbu C, Asaid O, et al. Does norovirus induce acute hepatitis? *AIMS Public Health* 2020;7:148-57.
7. Matheny S, Kingery J. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2012;86:1027-34.

8. Zhang L. Hepatitis A vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:1565-73.
9. Hepatitis A vaccines: Canadian Immunization Guide. Ottawa: Gouvernement du Canada; 2018. Accessible ici : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-6-hepatitis-a-vaccine.html#rf> (consulté le 28 oct. 2023).
10. Quebec Immunization Program. Hepatitis A, B and C. Gouvernement du Québec; 2024. Accessible ici : <https://www.quebec.ca/en/health/health-issues/stbbis/hepatitis-a-b-and-c> (consulté le 28 févr. 2024).

Intérêts concurrents : Carla Coffin déclare avoir reçu une subvention de recherche de la société GSK. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement du patient.

Affiliations : Formation médicale postdoctorale, Division de psychiatrie (Jawad), Cumming School of Medicine; Division de gastroentérologie et hépatologie (Coffin), des maladies infectieuses (Vaughan), et de médecine interne (Lamarche), Département de médecine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alb.

Collaborateurs : Sana Jawad, Carla Coffin et Michelle Lamarche ont soigné le patient lorsqu'il a été hospitalisé, et Carla Coffin et Stephen Vaughan lui ont prodigué les soins de suivi en consultation externe. Tous les auteurs et autrices ont participé à la conception et à la modélisation des travaux. Sana Jawad et Michelle Lamarche ont rédigé l'ébauche du manuscrit. Tous les auteurs et autrices en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important; ils et elles ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Traduction et révision : Équipe Francophonie de l'Association médicale canadienne

Correspondance : Michelle Lamarche, michelle.lamarche@albertahealthservices.ca

La section Études de cas présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca