

# Symptomatologie des hépatites virales aiguës

Malgré leurs caractéristiques différentes, notamment génomiques, les virus hépatotropes sont responsables de tableaux aigus clinico-biologiques similaires ne permettant pas de les différencier.

## Diagnostic positif

### *Incubation*

L'incubation est de 15 à 50 jours pour l'hépatite A (en moyenne 4 semaines), de 50 à 120 jours pour l'hépatite B (en moyenne 10 semaines) et de 15 à 90 jours pour l'hépatite C. L'incubation du VHD est celle du VHB pour les coinfections B- delta et d'en moyenne 5 semaines pour le VHD au cours des surinfections. L'incubation du VHE est de 10 à 40 jours. A la fin de la période d'incubation de l'hépatite A ou de l'hépatite B, il existe déjà une virémie ; dans le cas de l'hépatite A l'élimination du virus dans les matières fécales est présente également à la fin de l'incubation.

### *Forme ictérique commune*

C'est une forme rare puisque présente dans 10 à 50 % des cas en fonction des virus. L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale "préictérique" de 4 à 10 jours. Les manifestations les plus fréquentes sont pseudogrippales, associant fièvre ou fébricule, frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies, et douleurs articulaires. Dans la moitié des cas, le sujet se plaint de troubles digestifs, souvent modérés : douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, vomissements et diarrhées. Chez un petit nombre de malades, il se développe une éruption cutanée de type varié, érythème maculopapuleux ou urticaire. A l'examen, le foie peut être sensible à la palpation. Les examens de laboratoire révèlent déjà une série d'anomalies qui seront décrites plus loin.

L'ictère s'installe progressivement et va atteindre son maximum en 4 à 8 jours. Son intensité est variable d'un malade à l'autre. Les urines sont peu abondantes et foncées. Les selles sont normales ou décolorées. Le prurit est inconstant. Les signes fonctionnels et généraux de la période pré-

ictérique persistent pendant une ou deux semaines, puis s'atténuent progressivement. Le foie est de volume normal ou, chez environ la moitié des malades, légèrement augmenté ; il est souvent sensible à la palpation. La rate peut être palpable. Quelques angiomes stellaires peuvent être rarement observés.

L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. L'appétit revient petit à petit et le patient retrouve son poids de base. L'asthénie disparaît peu à peu, généralement avec l'ictère ; cependant, il n'est pas rare de voir les sujets se plaindre d'une asthénie pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la disparition de l'ictère.

Il est assez fréquent que les médecins attribuent à une hépatite une certaine intolérance à différents aliments, notamment aux graisses : en réalité, il n'existe aucune relation scientifiquement prouvée entre une hépatite virale et de tels troubles.

### **Autres formes cliniques**

#### **Formes anictériques**

Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Les anomalies biochimiques, en particulier l'augmentation des transaminases, sont identiques, à l'exception évidemment de l'hyperbilirubinémie. Il existe des formes encore plus frustes voire asymptomatiques, sans aucune manifestation clinique, ni désordre biochimique détecté, ne se traduisant que par l'apparition des marqueurs d'infection dans le sérum. Ces formes frustes ou même asymptomatiques sont probablement fréquentes. En effet, la majorité des sujets ayant un anticorps contre le virus A (80 %) ou ayant un anticorps contre le virus B (70 %) n'ont aucun antécédent d'hépatite aiguë ictérique. Il en est de même pour les sujets porteurs chroniques d'antigène HBs.

#### **Formes cholestatiques**

Au cours de toute hépatite virale ictérogène, il existe évidemment un certain degré de cholestase. On réserve le nom d'hépatite virale cholestatique aux cas où la cholestase est intense, avec ictère foncé, prurit, élévation importante des phosphatases alcalines. Une hépatite cholestatique peut survenir secondairement à une forme commune. La cholestase prédomine et la cytolyse peut même avoir disparu posant

alors d'éventuels problèmes diagnostiques avec les cholestases extra-hépatiques. L'évolution de ces formes est généralement lente en 3 à 4 mois, mais la guérison est habituellement complète.

### **Formes prolongées et formes à rechute**

Dans certains cas, l'évolution peut se prolonger au-delà de la 6<sup>e</sup> semaine et durer 3 ou 4 mois, pour finalement se faire vers la guérison complète. Ces formes prolongées, généralement avec un ictère discret, sont particulièrement fréquentes chez les sujets atteints d'hémopathie maligne ou d'insuffisance rénale et chez les malades traités par hémodialyse ou par immunosuppresseurs ; le risque d'évolution vers une hépatite chronique est élevé. Dans certains cas, après une guérison complète ou presque complète, survient une rechute au cours de laquelle les signes cliniques et les anomalies biochimiques réapparaissent ; une 3<sup>e</sup> rechute est rare, et une 4<sup>e</sup> exceptionnelle. Ces formes à rechute peuvent évoluer vers une guérison complète. Les formes biphasiques sont ainsi observées dans 10 à 15 % des cas d'hépatites A et 5 à 10 % des hépatites B. Elles sont encore plus fréquentes en cas de coinfection par le VHB et le VHD où le premier pic correspond à l'hépatite B et le second à l'hépatite D.

### **Formes avec manifestations extra-hépatiques**

Ces manifestations sont en rapport avec l'infection virale elle-même ou avec les réactions immunitaires provoquées par le virus.

- Une pleurésie ou une péricardite (voire une myocardite) peuvent survenir dans la période initiale de la maladie, parfois même avant le développement de l'ictère.

- Une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain et Barré, ou plus rarement d'autres lésions nerveuses périphériques (neuropathie périphérique, myélite) ou centrales (méningite, méningo-encéphalite, atteinte des paires crâniennes), peuvent les précéder ou les accompagner.

- Une anémie hémolytique par autoanticorps est une complication très rare de l'hépatite virale. L'aplasie médullaire est une complication exceptionnelle, survenant souvent tardivement, environ deux mois après le début clinique.

- Certaines hépatites virales, souvent anictériques, s'accompagnent d'immuns complexes circulants : ils peuvent être à l'origine d'une périartérite noueuse (VHB), de glomérulopathies (VHB et VHC) ou

d'une cryoglobulinémie mixte (80 % des cryoglobulinémies mixtes sont associées à des anticorps anti VHC ou à une virémie C) : les complexes immuns responsables de ces pathologies sont des complexes d'antigène HBs, d'antigène HBe ou d'épitopes du VHC et leurs anticorps correspondants.

### **Formes avec insuffisance hépatocellulaire grave : hépatites fulminantes ou subfulminantes**

Ces formes sont caractérisées par un taux de prothrombine de moins de 50 % de la normale, compliqué par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique ; celle-ci peut survenir à tous les moments de l'évolution d'une hépatite aiguë dont la symptomatologie était jusqu'alors banale. Si l'encéphalopathie survient dans les deux semaines suivant l'apparition de l'ictère, on parle d'hépatite fulminante ; si elle survient dans les deux semaines à trois mois après le début de l'ictère, on parle d'hépatite subfulminante.

#### *Symptomatologie*

A la suite d'une phase pré-ictérique usuelle, apparaît une hépatite aiguë sévère avec ictère, foie cliniquement normal ou petit, et hypertransaminasémie souvent supérieure à 50 fois la valeur normale. Un ralentissement de l'activité électrique cérébrale peut être noté, parfois aggravé par les médicaments (antalgiques, antiémétiques, sédatifs) abusivement prescrits pour les symptômes précitériques.

L'encéphalopathie hépatique survient et évolue en trois stades de gravité croissante : Stade I avec l'astérisis ; Stade II avec un syndrome confusionnel et Stade III avec un coma de profondeur variable, fréquente agitation inaugurale et hypertonie oppositionnelle. Un œdème cérébral accompagne le coma et expose à une hypertension intracrânienne aiguë avec ses risques de mort cérébrale.

La nécrose hépatique aiguë massive s'accompagne d'un ictère à bilirubine conjuguée, d'une atrophie hépatique, d'une hypertransaminasémie majeure. Une hypercinésie cardio-circulatoire insensible au remplissage vasculaire, l'hypovolémie et l'insuffisance rénale fonctionnelle sont fréquentes.

Il existe habituellement une diminution considérable des facteurs II, V, VII et X dont les taux sont inférieurs à 25 p. cent. Il apparaît parfois des ecchymoses, des hémorragies gingivales ou nasales et des hémorragies digestives ; ce syndrome hémorragique est dû en partie au défaut de

synthèse des facteurs de coagulation fabriqués par le foie, en partie à des phénomènes de coagulation intravasculaire. Dans quelques cas il se développe une ascite de volume modéré.

### *Evolution*

– Favorable, elle traduit une régénération hépatique efficace avec augmentation transitoire de l'alpha féto-protéine sérique, augmentation progressive du facteur V et disparition des troubles neurologiques.

– Mortelle, elle révèle l'absence de régénération hépatique. Le décès est du aux complications de l'insuffisance hépatique profonde : hypertension intra-crânienne aiguë non contrôlée, majorée par l'insuffisance rénale, sepsis, hémorragies. La mortalité est moindre chez les patients hospitalisés avant l'encéphalopathie.

La mortalité globale des hépatites virales fulminantes est de l'ordre de 75 % : elle est de 50 %, si le sujet à moins de 20 ans, de 75 % entre 20 et 40 ans, de 90 % entre 40 et 60 ans et de 100 % au-delà de 60 ans. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est d'environ 0,2 à 0,4 % en cas d'hépatite A (7 % des hépatites fulminantes virales) et de 1 à 3 % en cas d'hépatite B (qui représente 70 % des hépatites fulminantes virales). Le risque semble plus grand en cas de coinfection BD (5 %) ou BC alors que le VHC semble peu ou pas impliqué dans les hépatites fulminantes Non A, Non B. Certains mutants du VHB (mutation dans le gène pré-C) plus que les virus "sauvages" ont été incriminés dans les formes fulminantes des hépatites B, mais ce point reste discuté.

### **Hépatite chronique**

Le risque d'hépatite chronique n'existe qu'en cas d'hépatite B ou Non A Non B ; il n'y a pas d'hépatite chronique au décours d'une hépatite A ou E. En général une hépatite chronique B ne se développe que si l'antigène HBs persiste dans le sang ; réciproquement la disparition de l'antigène HBs rend très improbable le développement d'une hépatite chronique. Le risque d'évolution vers la chronicité d'une hépatite aiguë semble plus grand chez le nouveau-né, les sujets atteints d'insuffisance rénale ou d'hémopathie maligne, les malades hémodialysés, les sujets traités par immunodépresseurs et chez ceux infectés par le VIH.

Il est exceptionnel qu'une hépatite chronique se développe chez un sujet ayant survécu à une hépatite fulminante. Une hépatite chronique au virus B peut s'installer au décours d'une forme fruste ; il existe même de nombreux cas d'hépatite chronique due au virus B chez lesquels on ne

retrouve aucun antécédent d'hépatite aiguë ictérogène. La persistance d'anomalies cliniques ou biochimiques, 6 mois après le début d'une hépatite aiguë, doit faire envisager la possibilité d'une hépatite chronique persistante ou active. Ce diagnostic justifie une ponction-biopsie hépatique qu'il convient d'effectuer à distance de l'hépatite aiguë : en effet, plus on s'éloigne de l'hépatite aiguë, plus la présence des lésions histologiques est significative d'une hépatite chronique. A l'inverse, plus un traitement antiviral est institué précocément après l'hépatite aiguë, plus il est efficace.

### **Hépatite de l'enfant**

Dans l'enfance, l'hépatite revêt dans l'ensemble le même aspect que chez l'adulte. Cependant, les signes digestifs de la période pré-ictérique sont souvent très marqués ; la température est souvent élevée, pouvant atteindre 39° ou 40° C. Le foie est souvent augmenté de volume. Chez l'enfant, entre 6 et 12 mois, l'hépatite virale B, ictérique ou anictérique, peut s'accompagner d'une éruption cutanée particulière, l'acrodermatite papuleuse de Gianotti-Crosti. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est plus faible que chez l'adulte, mais n'est pas nul et les signes en seront systématiquement recherchés lors de l'examen de l'enfant. La démarche diagnostique étiologique est la même que chez l'adulte. L'éviction scolaire pour les hépatites liées au VHA n'est pas nécessaire puisque l'excrétion du virus, essentiellement fécale, se fait surtout à la phase pré-ictérique : la reprise scolaire se fera dès que l'état général le permet.

L'évolution est favorable dans la grande majorité des cas, avec normalisation de la biologie hépatique. Le risque de passage à la chronicité chez l'enfant est de l'ordre de 10 %, comme chez l'adulte. Une enquête étiologique est justifiée dans l'entourage pour dépister les porteurs chroniques et vacciner les sujets séronégatifs. Les études pédiatriques sur le VHC sont peu nombreuses, mais elles semblent montrer peu de différence avec celles portant sur les adultes.

L'évolution vers la chronicité est habituellement marquée par des hépatites chroniques peu actives biologiquement et histologiquement. Parfois, des formes chroniques sont diagnostiquées au stade de cirrhose, asymptomatique et inactive, marquée par un arrêt spontané de la multiplication virale B.

### **Hépatite du nouveau-né**

Les hépatites néo-natales sont définies comme survenant à la naissance ou dans les trois premiers mois de la vie et liées à une infection virale prouvée, excluant donc les maladies métaboliques. L'infection se fait en transplacentaire (prénatale), lors de l'accouchement (périnatale) ou après l'accouchement (postnatale).

L'infection prénatale s'accompagne souvent d'une fétopathie généralisée à CMV ou rubéoleuse. L'infection périnatale est liée à une contamination dans la filière génitale (CMV, Herpès ou VHB).

L'infection postnatale est la plus fréquente et concerne principalement le VHB. L'enquête étiologique (et la prévention) doit être faite rigoureusement dans la famille. L'enquête étiologique est essentiellement basée sur les sérologies virales et les isollements des virus : outre les virus hépatotropes usuels, on craindra particulièrement le CMV et la rubéole à l'origine de fétopathies, le virus herpétiques avec ses risques d'hépatite grave nécessitant un traitement antiviral rapide, voire les virus Echo, Coxsakie, Adénovirus ou varicelle, surtout observés en cas de déficit immunitaire associé congénital ou acquis (VIH) et exposant à des hépatites parfois sévères.

### **Hépatite B et C de la femme enceinte et du nouveau-né**

L'hépatite virale n'a pas un caractère de gravité particulière pour la femme enceinte en Europe et en Amérique du Nord ; il n'en est pas de même dans certains pays tropicaux ou subtropicaux où l'hépatite virale fait courir un risque élevé d'hépatite fulminante quand elle survient au cours de la grossesse, notamment pour le VHE au troisième trimestre de la grossesse. En cas d'hépatite virale, une interruption de la grossesse peut se produire. Il ne semble pas que l'hépatite virale, même lorsqu'elle survient pendant le 1er trimestre, puisse déterminer des malformations fœtales. En cas d'hépatite aiguë B survenant au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, le risque de contamination du nouveau-né est de l'ordre de 80 % ; pendant le 2<sup>e</sup> trimestre, il est de l'ordre de 25 % ; pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, il est nul. La contamination du nouveau-né se fait au moment de l'accouchement, soit à l'occasion du passage du virus dans le sang du cordon, soit par contact avec le sang de la mère pendant l'accouchement. L'hépatite du nouveau-né ne débute donc qu'après un délai de 2 à 3 mois après l'accouchement. Il peut s'agir soit d'une hépatite ictérogène simple, soit d'une hépatite anictérique ne se traduisant que par l'apparition de l'antigène HBs dans le sang.

Les hépatites B néonatales soulignent l'importance du dépistage des mères porteuses du VHB, aujourd'hui obligatoire et justifiant une sérovaccination systématique du nouveau-né à la naissance.

La situation pour le VHC apparaît différente que pour le VHB : la transmission materno-fœtale semble faible (de l'ordre de 5 %) chez les mères ayant une infection active par le VHC, en l'absence d'infection associée par le VIH. La transmission passive des anticorps antiVHC est constante mais ils disparaissent dans la première année de la vie. Quelques cas de virémie VHC prolongée chez les nouveaux-nés ont cependant été rapportés, s'associant le plus souvent à une hypertransaminasémie d'emblée ou secondairement. Chez les mères coinfectées par le VIH, et sans doute à cause d'une importante virémie VHC, le risque de transmission néonatale du VHC est élevé (20 %), résultant habituellement en un portage chronique.

### ***Exploration fonctionnelle hépatique***

L'anomalie la plus importante pour le diagnostic d'hépatite virale aiguë est l'augmentation marquée des transaminases ALAT et ASAT, généralement supérieure à 10 fois le taux normal. L'hypertransaminasémie survient dès la période pré-ictérique, où elle est souvent maximale ; après le maximum de l'ictère, les transaminases tendent à décroître progressivement ; chez certains malades, où cependant la maladie va évoluer favorablement, une légère élévation des transaminases persiste pendant plusieurs mois. L'importance de l'hypertransaminasémie initiale n'a aucune valeur pronostique.

La bilirubinémie varie évidemment en fonction de l'ictère mais ne dépasse que rarement 200  $\mu\text{mol/l}$  et porte essentiellement sur la fraction conjuguée. Elle reste élevée dans les formes cholestatiques. Les phosphatases alcalines sont normales ou modérément élevées (moins de 2 fois la valeur supérieure de la normale), sauf dans les formes cholestatiques où l'on peut observer une forte hyperphosphatasémie. L'activité de la gamma-glutamyl-transpeptidase est modérément élevée. Le temps de Quick et les éléments du complexe prothrombique sont peu perturbés dans les formes communes ; dans les formes avec insuffisance hépatocellulaire grave, des taux inférieurs à 10 % sont habituels. L'albumine est normale ou légèrement abaissée. Les gammaglobulines ou les immunoglobulines IgG et IgM sont normales ou modérément augmentées.

**Examens hématologiques**

Une leucopénie avec neutropénie est parfois observée. Assez fréquemment le fer sérique est élevé : cette hypersidérémie est attribuée à la nécrose des hépatocytes qui libèrent dans le plasma le fer qu'ils contiennent.

**Anatomie pathologique**

L'hépatite virale aiguë habituelle n'est jamais une indication à la biopsie hépatique. Les lésions déterminées par l'hépatite virale sont des altérations des hépatocytes et une réaction inflammatoire.

Les altérations des hépatocytes sont représentées par la ballonnisation et la dégénérescence acidophile. Les hépatocytes ballonisés sont des cellules dont la taille est augmentée, dont la forme est arrondie et dont le cytoplasme est clair et spumeux ; le noyau est normal ou pycnotique. La dégénérescence acidophile est caractérisée par la disparition de la basophilie normale du cytoplasme : sur les coupes colorées par l'hématéine-éosine, le cytoplasme devient rouge foncé ; la taille de la cellule est normale ou diminuée avec des bords concaves ; le noyau est pycnotique, ou fragmenté, ou absent ; lorsque la lésion est maximale, la cellule est transformée en un corps de Councilman. Dans quelques rares cas, surtout chez le nouveau-né et chez l'enfant, les altérations hépatocytaires se traduisent par la formation d'hépatocytes géants : il s'agit d'hépatocytes de grande taille, contenant plusieurs noyaux.

L'intensité de ces altérations hépatocytaires varie notablement d'un cas à l'autre. Dans les formes communes, un petit nombre d'hépatocytes est lésé ; les lésions hépatocytaires sont alors apparemment réparties dans tout le lobule ; cette atteinte de tout le lobule, sans prédominance péri-portale ou centrolobulaire est assez caractéristique de l'hépatite virale. Dans les formes plus graves, la nécrose est plus étendue ; en particulier la nécrose peut s'étendre entre un espace porte et une veine centro-lobulaire ou entre deux veines centro-lobulaires ; on parle alors de nécrose en pont (bridging necrosis) ; on a attribué à la nécrose en pont une signification pronostique fâcheuse car on estimait qu'elle annonçait une évolution vers une cirrhose ; en réalité, la nécrose en pont observée au cours d'une hépatite aiguë est susceptible de guérir complètement (alors que la nécrose en pont observée au cours d'une hépatite chronique active indique que le risque d'évolution vers la cirrhose est très grand). En cas d'hépatite fulminante, la presque totalité ou même la totalité des hépatocytes est nécrosée.

La réaction inflammatoire est faite, d'une part, d'une hyperplasie généralisée des cellules de Kupffer, plus nombreuses et plus grosses que normalement, et, d'autre part, d'une infiltration du parenchyme par des cellules mononucléées, lymphocytes ou plasmocytes. Cette infiltration siège dans l'espace porte, et, surtout dans le lobule, au contact des hépatocytes nécrosés (cette infiltration intralobulaire, sans prédominance péri-portale, est assez caractéristique de l'hépatite virale aiguë ; en cas d'hépatite chronique active l'infiltration prédomine dans la région péri-portale).

Suivant le degré de cholestase, il existe d'une part des amas pigmentaires à l'intérieur des hépatocytes, et, d'autre part, des thrombi-biliaires. Ces deux anomalies sont maximales dans les hépatites cholestatiques et manquent dans la forme anictérique.

Une caractéristique importante de l'hépatite virale commune est la remarquable conservation, même si la nécrose hépatocytaire est étendue, du réseau de réticuline. Ce réseau va permettre, lors de la guérison, la régénération des hépatocytes suivant une architecture normale. Dans les rares cas où le réseau réticulinique est détruit, la régénération ne peut plus se faire suivant une architecture normale : la conséquence peut en être une cirrhose post-hépatitique.

Dans les formes habituelles, la guérison se traduit par la disparition progressive des altérations des hépatocytes et de la réaction inflammatoire. Du fait de la régénération cellulaire, on constate souvent de nombreuses mitoses ; celles-ci peuvent d'ailleurs apparaître très tôt dans l'évolution, alors même que les lésions hépatocytaires sont encore marquées ; dans ces cellules en voie de régénération, il est possible d'observer de la stéatose ; mais celle-ci est toujours modérée. La réaction inflammatoire peut être lente à disparaître ; elle peut s'accompagner d'une prolifération modérée du tissu conjonctif qui peut persister pendant plusieurs mois ; cette prolifération conjonctive modérée ne doit pas être confondue avec le début d'une hépatite chronique active.

## **Diagnostic étiologique d'une hépatite aiguë**

### ***Virus hépatotropes classiques***

Le diagnostic repose sur l'anamnèse établie par un interrogatoire complet mais surtout sur les tests sérologiques. Face à une hépatite aiguë, seront systématiquement recherchés : l'IgM anti-VHA, l'antigène HBs et l'IgM

anti-HBc, les anticorps anti-delta et anti-VHC. Dans un second temps et en cas de négativité persistante de ces marqueurs, seront recherchés une virémie CMV et les IgM anti-CMV, les marqueurs des infections par les autres virus du groupe herpès. Les anticorps anti-VIH seront systématiquement testés, particulièrement en cas d'infection par les virus hépatotropes à transmission sexuelle ou sanguine.

En résumé, le diagnostic d'hépatite virale aiguë repose sur :

- la positivité de l'IgM anti-VHA ;
- la positivité de l'Ag HBs et de l'IgM anti-HBc pour le VHB (associée à celle de l'ADN du VHB) ;
- la positivité inconstante des anticorps anti-VHC (et d'une virémie C) pour le VHC ;
- la positivité brève de l'AgHD et de l'apparition des anticorps anti-HD (associée à une courte virémie VHD) pour le VHD.

La persistance, dans un délai (uniquement théorique) de 6 mois, de l'AgHBs, des IgM anti-HD, des acides nucléiques sériques des VHB, VHC, VHD, témoigne du passage à la chronicité de l'hépatite virale.

### ***Autres virus responsables d'hépatites aiguës***

#### **Hépatites dues aux virus du groupe Herpès**

Les infections dues à certains virus du groupe herpès (Herpes viridae) s'accompagnent avec une fréquence variable d'atteinte hépatique. Elles sont rares chez l'adulte et traduisent une infection virale disséminée, avec des formes parfois fulminantes, notamment chez les immunodéprimés.

Ces virus sont le virus Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), le cytomégalovirus, les virus herpès simplex de type 1 et de type 2 (HSV1 et HSV2) et le virus du zona et de la varicelle (VZV). Ces virus à ADN entrent, après une primo-infection souvent inapparente, dans une phase de latence en se cachant dans des sites profonds (ganglionnaires pour les HSV et VZV, leucocytaires pour le CMV et l'EBV). Malgré une réponse immunitaire spécifique, après la primo-infection, une réactivation virale est toujours possible, éventuellement favorisée par une immunosuppression.

La transmission se fait principalement par contacts interhumains (HSV, EBV, CMV, VZV), transfusions ou transplantation (CMV).

#### ***Mononucléose infectieuse***

L'EBV étant excrété dans la salive, la contamination est principalement

orale, exceptionnellement transfusionnelle. L'incubation varie de 4 à 7 semaines.

Au cours de la mononucléose infectieuse, l'atteinte hépatique est constante, mais généralement latente cliniquement. Histologiquement il s'agit d'une infiltration du foie, principalement des espaces portes, par des cellules mononucléées ; l'atteinte des hépatocytes est absente ou discrète. Les phosphatases alcalines sont souvent modérément augmentées ; mais parfois elles sont très élevées, même en l'absence d'ictère. Les transaminases sont normales ou modérément augmentées.

Dans quelques rares cas, il peut se développer un ictère. Exceptionnellement, en général chez des malades atteints d'un déficit immunitaire, la mononucléose infectieuse peut entraîner une nécrose hépatique étendue.

Le diagnostic repose sur le contexte clinique (fièvre, asthénie marquée, adénomégalie diffuse et hépatosplénomégalie, érythème fugace favorisé par la prise d'ampicilline), les anomalies hématologiques (syndrome mononucléosique) et la positivité des tests de la mononucléose infectieuse : réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn, positivité des IgM dirigés contre les antigènes de capsid (Ac VCA IgM) ou des anticorps IgM anti-EBN A1. Il n'y a pas de traitement antiviral contre l'EBV.

### *Infection à cytomégalovirus*

Au cours des infections à cytomégalovirus du nouveau-né, l'hépatomégalie et l'ictère sont habituels. Dans l'enfance, l'infection entraîne souvent une hépatomégalie, une perturbation des tests hépatiques, mais assez rarement un ictère franc. Chez l'adulte, l'infection à cytomégalovirus peut s'observer 4 à 6 semaines après un contact infectant. La maladie se traduit par une fièvre, des myalgies, des arthralgies, une asthénie, une hépatomégalie mais exceptionnellement un ictère. Le syndrome mononucléosique (monocytes et lymphocytes correspondant à plus de 50 % de la formule blanche, présence de cellules monocytoides, hyperbasophiles) est présent. L'hypertransaminasémie est modérée (moins de 10 fois la normale). Histologiquement, il existe des infiltrats mononucléés portaux et périportaux, des lésions lobulaires de nécroses ; parfois des inclusions virales sont observées dans les hépatocytes, les cellules épithéliales biliaires ou endothéliales.

Chez l'immunodéprimé, l'hépatite s'intègre parfois dans un tableau sévère polyviscéral pouvant associer une pneumopathie interstitielle, une myocardite menaçant le pronostic vital, une atteinte digestive

(ulcérations oesophagiennes, coliques ou anales), une atteinte biliaire (cholangiopathie des transplantés ou surtout des patients infectés par le VIH) ou une chorioretinite assombrissant le pronostic fonctionnel. Chez les sujets infectés par le VIH, la cholestase biologique prédomine habituellement par rapport à la cytolyse et chez les transplantés hépatiques, les lésions hépatiques peuvent simuler des lésions de rejet.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du virus dans le sang et sur la présence des anticorps de type IgM. La présence d'inclusions cytomégaliennes à l'examen histologique du foie est évocatrice mais ne peut être retenue comme critère diagnostique en l'absence de signe clinique ou biologique.

L'hépatite à CMV ne justifie pas de traitement antiviral (Ganciclovir ou Foscarnet) en l'absence d'atteinte systémique.

### *Infections herpétiques*

Les hépatites herpétiques sont exceptionnelles chez le sujet normal. Elles peuvent être dues à l'HSV1 (type oral) comme à l'HSV2 (type génital).

Au cours des infections herpétiques disséminées, l'atteinte hépatique est fréquente, sinon constante. Histologiquement, elle se traduit par des foyers de nécrose extensive diffuse et des inclusions intranucléaires éosinophiles inconstantes. Cliniquement, le foie est augmenté de volume ; un ictère peut apparaître.

Des formes fulminantes sont possibles et seront évoquées devant l'association constante d'une hépatite sévère à une fièvre élevée et à une neutropénie qui devront conduire à un diagnostic rapide pour l'institution précoce d'un traitement antiviral efficace. Ces formes disséminées surviennent principalement chez le nouveau-né ; plus rarement chez l'adulte, surtout lorsqu'il existe un déficit immunitaire. Le diagnostic repose sur les autres signes cliniques, en particulier l'existence d'une éruption vésiculeuse cutanéomuqueuse évocatrice mais inconstante, sur la présence d'inclusions nucléaires dans les hépatocytes, sur la mise en évidence du virus dans le sang, les vésicules ou le foie par immunofluorescence ou immunoperoxydase, sur la présence d'IgM anti-herpès et enfin sur l'augmentation des anticorps à deux prélèvements successifs. Le traitement des formes sévères repose sur l'utilisation de la vidarabine (ARA-AMP, Vira-A) ou de l'aciclovir (Zovirax).

### *Varicelle*

Une atteinte hépatique, comportant une nécrose hépatocytaire et une réaction granulomateuse, est exceptionnelle au cours de la varicelle du sujet normal. Chez l'immunodéprimé, une nécrose hépatique étendue peut être observée, simulant un syndrome de Reye. Le diagnostic est confirmé par l'éruption caractéristique et une séroconversion anti-VZV. Le traitement repose sur l'aciclovir (Zovirax), précocément prescrit.

### *Virus de l'immunodéficience humaine*

Une élévation du taux sérique des transaminases est assez fréquemment observée au cours des infections par le VIH. La cause de ces élévations de transaminases est souvent difficile à bien cerner : il peut s'agir d'infections associées (virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C) ; on a également évoqué la possibilité d'une toxicité hépatique directe du VIH qui pourrait rendre compte de certaines élévations de transaminases au cours de la primo-infection par ce virus.

## **Autres virus**

### *Fièvre jaune*

Endémique en Afrique et en Amérique tropicale, la fièvre jaune touche en Europe les voyageurs en zone d'endémie n'ayant pas bénéficié de la vaccination anti-amarile. Après 3 à 6 jours d'incubation, la maladie débute brutalement par des frissons, de la fièvre, des myalgies. Succèdent la "phase rouge" associant une fièvre à 40° C, un faciès vultueux, un délire avec agitation. Après un jour d'apyrexie, survient la "phase jaune" avec ictère, fièvre, hémorragie et anurie. L'hypertransaminasémie et l'insuffisance hépatique sont marquées. La mortalité est de 10 à 20 %. La guérison est complète, sans séquelle et l'immunité acquise. Des formes frustes voire asymptomatiques sont possibles.

Le diagnostic est basé sur l'isolement du virus, lors de la brève virémie des premiers jours de la maladie, alors que le diagnostic sérologique est trop tardif.

Le traitement est uniquement symptomatique et impose un isolement strict du patient dans une chambre grillagée évitant la contamination des moustiques et la transmission.

### *Autres virus exotiques*

Le virus de Lassa, le virus Marburg et le virus Ebola peuvent être à l'origine d'hépatites sévères ictériques, parfois mortelles, survenant en

moyenne une semaine après le contagé. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'antigènes détectables en immunofluorescence sur des cellules en culture. Le traitement est principalement symptomatique, imposant des mesures strictes d'isolement. La ribavirine serait efficace dans la fièvre de Lassa. Le virus de la Dengue peut être responsable d'hépatites biologiques qui passent au second plan derrière le syndrome pseudo-grippal et le syndrome méningé.

## Diagnostic différentiel

Les virus sont principalement responsables des tableaux d'hépatites aiguës. L'anamnèse et les marqueurs viraux permettent d'éliminer :

– les hépatites médicamenteuses, toxiques ou immunoallergiques justifiant un interrogatoire complet incluant les prises médicamenteuses, particulièrement des trois derniers mois, dont les anesthésies récentes (dérivés halogénés...);

– les hépatites toxiques : amanite phalloïde, solvants industriels...

– l'hépatite alcoolique aiguë, principalement encas de stéatose microvésiculaire (spongiocytose), pouvant s'associer à une hypertransaminasémie élevée ;

– les formes aiguës des maladies de Wilson (antécédents familiaux, cuprémie, cuprurie, céruloplasminémie, voire dosage du cuivre intrahépatique)..

## Références

1. ALAGILLE D, HADCHOUEL M, MAGGIORE G, et al. Viral hepatitis in children. In : Lebenthal E (Ed.) Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition. Raven Press, New York, 2nd ed 1989.
2. ALLEMAND H, VUITTON D, WACKENHEIM P, et al. Epidémiologie de l'hépatite A : étude sérologique dans une population française. *Nouv Press Med* 1979;8:3535-8.
3. ALTER HJ, PURCELL RH, SHIH JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. BEASLEY RP, HWANG LY, LEE GCY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
5. BENHAMOU JP. Les manifestations cliniques extrahépatiques des hépatites virales aiguës. *Gastroenterol Clin Biol* 1979;3:851-8.

6. BERNUAU J, GOUDEAU A, POYNARD T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
7. BERNUAU J, RUEFF B, BENHAMOU JP. Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Sem Liv Dis* 1986;6:97-106.
8. BERNUAU J, RUEFF B, CLAUVEL JP, et al. Non-inflammatory herpes simplex hepatitis in an adult with chronic neutropenia. *Liver* 1981;1:244-8.
9. BISMUTH H, SAMUEL D, GUGENHEIM J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:337-41.
10. BISMUTH H, SAMUEL D. Liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. In : Morris PJ, Tilney NL (eds). *Transplantation Reviews* 3, Saunders, Philadelphia 1989;47-58.
11. BORTOLOTTI F, CADROBBI P, BERTAGGIA A, et al. Chronic hepatitis B in childhood : longitudinal study of 35 cases. *Gut* 1981;22:499-504.
12. BRADLEY D, ANDJAPARIDZE A, COOK EH, et al. Aetiological agent of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1988;69:731-8.
13. BRECHOT C. Le virus de l'hépatite C : une découverte de la biologie moléculaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:54-6.
14. BUTI M, ESTEBAN R, JARDI R, et al. Clinical and serological outcome of acute delta infection. *J Hepatol* 1987;5:59-64.
15. CHALMERS TC, ECKHARDT RD, REYNOLDS WE. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 1955;34:1163-235.
16. CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
17. COBDEN I, JAMES OFW. A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1986;2:19-23.
18. COHEN JI, COREY GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine, Baltimore* 1985;64:100-14.
19. DAVIS GL, HOOFNAGLE JH. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:2028-30.
20. DEGOS F, BENHAMOU JP. Le traitement des hépatites chroniques. *Med Sci* 1990;6:117-24.
21. DUBOIS F, GOUDEAU A, ROINGEARD P, et al. Diagnostic sérologique et épidémiologie des hépatites aiguës delta en Indre-et-Loire. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:887-93.
22. GIMSON AES, WHITE YS, EDDLESTON ALWF, et al. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B, and non-A non-B. *Gut* 1983;24:1194-8.

23. GORDON SC, REDDY KR, SCHIFF L, et al. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984;101:635-7.
24. GOUDEAU A, DUBOIS F. Diagnostic étiologique d'une hépatite virale en 1987. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:277-82.
25. HABIBI B, SMILOVICI W. Rapport sur la prévention des hépatites post-transfusionnelles non A-non B. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1988;31:537-86.
26. HOOFNAGLE JH, SHAFRITZ DA, POPPER H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBs Ag carrier state. *Hepatology* 1987;7:758-63.
27. HOPF U, MOLLER B, KUTHER D, ET AL. Long-term follow-up of post-transfusion and sporadic chronic hepatitis Non-A, Non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 1990;10:69-76.
28. HOROWITZ MS, HOROWITZ B, ROOKS C, et al. Virus safety of solvent/detergent treated antihaemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988;2:186-9.
29. INTERNATIONAL GROUP. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977;2:914-19.
30. KOFF RS, GALAMBOS JJ. Viral hepatitis. In Schiff L, Schiff ER JB ed. *Diseases of the Liver*. Lippincott Company, Philadelphia 1987:457-581.
31. KOFF RS. Natural history of acute hepatitis B in adults reexamined. *Gastroenterology* 1987;92:2035-7.
32. KUO G, CHOO QL, ALTER HJ, et al. An assay for circulating antibodies to major etiologic virus of human Non-A, Non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
33. LEMON SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985;313:1059-67.
34. MARKIN RS, LINDER J, ZUERLEIN K, et al. Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 1987;93:1210-7.
35. MC CORMICK JB, KING IJ, WEBB PA, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-6.
36. METREAU JM, BEAUGRAND M, BRECHOT C, et al. Etude multicentrique des effets de l'interféron alpha recombinant dans les hépatites chroniques actives nonA-nonB : résultats préliminaires à 6 mois. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:A44.
37. MIGUET JP, JOBARD JM, BERNUAU J, et al. Traitement et prévention des hépatites. *Encycl Med Chir (Paris) Thérapeutique* 25600 A 10 7-1986,10p.
38. O'GRADY JG, ALEXANDER GJM, HAYLLAR KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatitis B. *Gastroenterol* 1989;97:439-45.
39. RAMALINGASWAMI V, PURCELL RH. Waterborne Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1988;1:571-3.
40. REYES GR, PURDY MA, KIM JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A-non B hepatitis. *Science* 1989;247:1335-9.

41. ROSENBAUM J, CARNEIRO B, DHUMEAUX D, et al. Hépatites virales non A-non B. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:273-87.
42. SAKAMOTO N, CHIFUMI S, HARITANI H, et al. Detection of hepatitis C viral RNA in sporadic acute Non-A, Non-B hepatitis by polymerase chain reaction. Its usefulness for the early diagnosis of seronegative infection. *J Hepatol* 1993;17:28-33.
43. TEN NAPEL HH, HOUTHOFF HJ, THE TH. Cytomegalovirus hepatitis in normal and immune compromised hosts. *Liver* 1984;4:184-94.
44. THOMAS HC. The hepatitis B virus and the host response. *J Hepatol* 1990;11:583-9.
45. TONG MJ, THURSBY M, RAKELA J, et al. Studies of the maternal infant transmission of the viruses which causes acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;80:999-1004.
46. TREPO C, RIZETTO M. Le virus de l'hépatite delta (VHD) : troisième virus des hépatites identifié. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:248-54.
47. TREPO C. Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : un progrès décisif pour la santé publique. *Med Sci* 1990;6:98-107.
48. WEINER AJ, KUO G, BRADLEY DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in Non-A, Non-B hepatitis. *Lancet* 1990;1,355.
49. YANAGI M, KANEKO S, UNOURA M, et al. Hepatitis C virus fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1895.