



Chapitre 69

Hépatites aiguës aux urgences

G. POTEL¹, E. BATARD¹, P. LE CONTE¹, E. MONTASSIER¹,
N. GOFFINET¹, F. BERTHIER¹, I. ARCHAMBEAUD²

Points essentiels

- L'insuffisance hépatique aiguë est exceptionnelle dans les pays développés.
- La principale cause d'insuffisance hépatique aiguë au cours d'une hépatite aiguë est l'intoxication au paracétamol.
- La « mésaventure » au paracétamol est **une insuffisance hépatique aiguë survenant au cours d'un traitement sans surdosage chez des buveurs excessifs chroniques**.
- Dans 15 % des cas d'insuffisance hépatique aiguë, aucune cause n'est retrouvée.
- L'hépatite aiguë est la cause principale de l'arrêt de développement d'un médicament.
- La prise en charge d'une hépatite aiguë avec insuffisance hépatique aiguë ne se conçoit qu'en milieu spécialisé.
- Après une intoxication par champignons, l'intoxication phalloïdienne présente un intervalle libre de 48 heures précédant l'atteinte hépatique.
- Les hépatites virales sont en net recul dans les pays développés.
- L'existence de troubles de conscience au cours d'une hépatite aiguë est le principal élément clinique de gravité.
- La transplantation hépatique doit être envisagée dès les premières heures de l'apparition de signes de gravité au cours d'une hépatite aiguë.

1. Service des urgences, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes.

2. Service d'hépatogastro-entérologie, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes.

Correspondance : Pr Gilles Potel, Service des urgences, CHU Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes. – Tél. : 02 40 08 45 91 – Fax : 02 40 41 28 54

E-mail : gilles.potel@chu-nantes.fr

1. Introduction

Les Sociétés américaine et européenne d'hépatologie produisent régulièrement des recommandations de prise en charge concernant les insuffisances hépatiques aiguës. Cependant, la revue la plus récente sur le sujet est britannique, constituant le socle principal des propos qui vont suivre (1).

Le présent document n'a pas vocation à décrire toutes les situations cliniques s'accompagnant d'une anomalie du bilan hépatique (et principalement d'une cytolyse). Il se concentrera sur les situations aiguës d'hépatites cytolytiques comportant des éléments de gravité.

L'insuffisance hépatique aiguë est rare. Elle s'observe avec une incidence annuelle de 1 à 6 cas par an et par million d'habitants dans les pays développés (2, 3, 4, 5). Elle est probablement beaucoup plus élevée dans les autres pays où l'incidence des hépatites virales est plus élevée.

2. Définitions (6, 7)

c'est pas le facteur v le critère ?

Une hépatite sévère est définie par une cytolyse hépatique associée à un TP < 50 %, sans trouble de la conscience.

Une hépatite grave associe les signes d'une hépatite sévère à des troubles de la conscience allant du simple ralentissement idéo-moteur au coma profond.

Une hépatite fulminante comporte un intervalle entre l'ictère et l'encéphalopathie inférieur à 2 semaines.

Une hépatite sub-fulminante comporte un intervalle ictère-encéphalopathie entre 2 semaines et 3 mois.

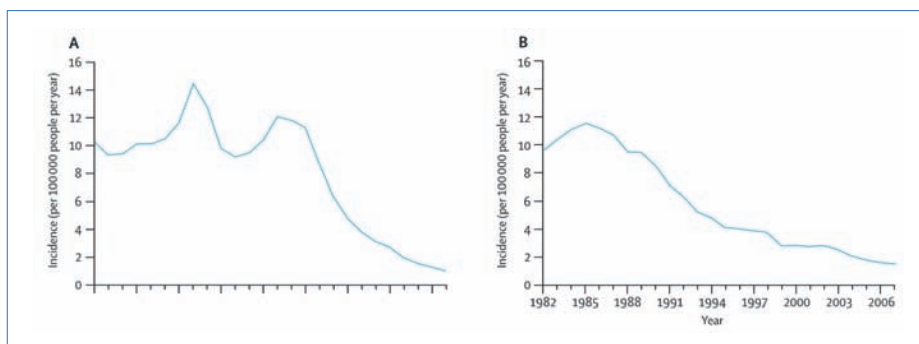
3. Étiologies

Les causes de la survenue d'une défaillance hépatique aiguë sont variables selon les régions du monde. Aux États-Unis et en Europe occidentale, ce sont les causes médicamenteuses qui en sont principalement responsables, alors que les causes virales (à virus A, B ou E) prédominent dans les pays à l'hygiène plus précaire (1).

3.1. Les causes virales

La Figure 1 montre l'évolution de l'incidence des hépatites virales aux États-Unis entre 1982 et 2006. Cette évolution est attribuée principalement à la diffusion de la vaccination (5). Sur 1,5 million de cas d'hépatites A recensées dans le monde, moins de 1 % évolueront vers une forme fulminante (8). Aux États-Unis, les insuffisances hépatiques aiguës en rapport avec une hépatite A représentent moins de 3 % des cas. Une hépatopathie sous-jacente et l'âge avancé sont des facteurs de mauvais pronostic. Parmi les virus hépatotropes, le virus E constitue

Figure 1 – Incidence des hépatites virales A (à gauche) et B (à droite) aux États-Unis, d'après (1)



désormais la principale cause de défaillance hépatique aiguë en Inde et au Pakistan, avec les mêmes facteurs de mauvais pronostic (9). Contrairement à l'hépatite A, le passage à une forme chronique de l'hépatite E est possible chez les patients immunodéprimés. En France, l'incidence de l'hépatite E est en augmentation, avec 36 cas recensés en 2006 contre 218 en 2008 (données du Centre National de Référence des Hépatites).

L'hépatite B demeure la principale cause infectieuse de défaillance hépatique aiguë au cours d'une hépatite virale (environ 30% des cas dans les pays développés). Contrairement aux hépatites A et E, le mode de transmission n'est pas alimentaire, mais est en rapport avec une contamination par le sang ou d'autres fluides corporels à partir d'un sujet infecté. Moins de 4 % des cas conduiront à la défaillance hépatique aiguë, mais avec une mortalité nettement supérieure à celles des autres formes d'hépatite virale (10). La vaccination a permis un effondrement de l'incidence de cette maladie et de sa mortalité.

Citons également le virus de l'hépatite D, qui est en fait un « co-virus » qui accompagne le VHB, soit d'emblée (par une contamination simultanée), soit secondairement chez des patients ayant une infection chronique par le VHB.

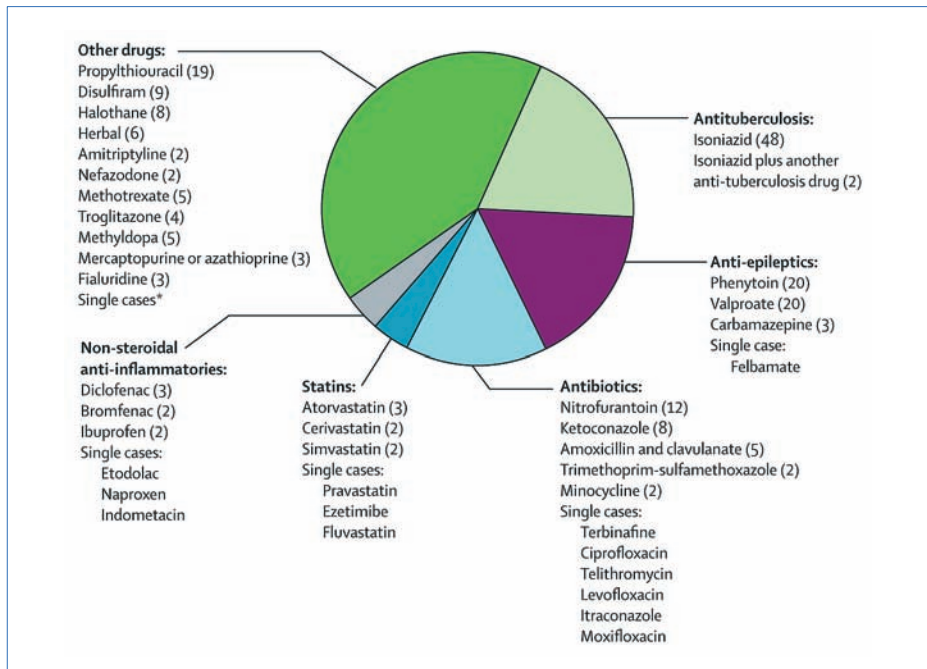
Encore plus rares mais parfaitement documentées sont les causes de défaillances hépatiques aiguës en rapport avec les HSV 1 et 2, HHV6, CMV, VZV, EBV et parvovirus B19.

Enfin, il existe des cas où l'étiologie virale, bien que suspectée, ne peut être mise en évidence...

3.2. Les causes médicamenteuses

En France, l'hépatotoxicité des médicaments, bien que rare, est estimée à 14 cas pour 100 000 habitants et par an, dont 12 % feront l'objet d'une hospitalisation et 6 % en décéderont. C'est également la première cause de retrait de médicaments du marché (11). De très nombreuses molécules ont été tenues pour responsables

Figure 2 – Les causes médicamenteuses (en dehors du paracétamol) d'insuffisance hépatique aiguë relevant d'une transplantation hépatique, d'après (1)



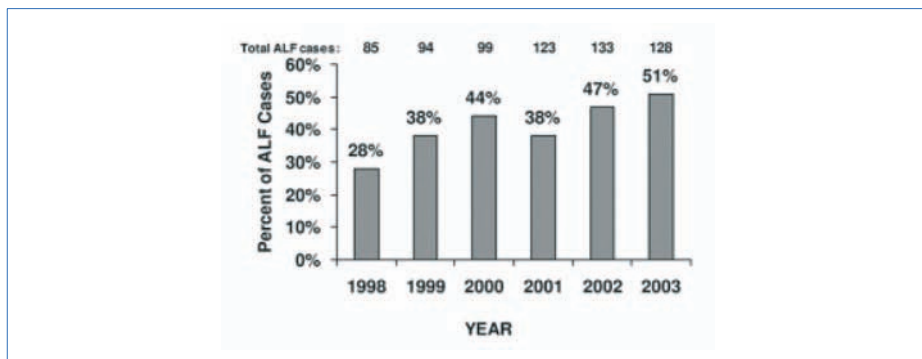
d'hépatites, dont moins de 10 % conduisent à une insuffisance hépatique aiguë. Les anti-infectieux, les anti-convulsivants et les anti-inflammatoires sont les familles les plus concernées (Figure 2).

Parmi les médicaments responsables d'hépatites, le paracétamol constitue désormais la première cause d'insuffisance hépatique aiguë dans les pays développés. Les seuils de toxicité ont été rappelés à l'occasion d'un séminaire de la Société Française d'Hépatologie-Gastro-Entérologie (12). Les auteurs rappellent les deux situations de toxicité de la molécule :

- le surdosage par dose massive (supérieure à 10 g en une prise, le plus souvent par tentative d'autolyse) ;
- la « mésaventure » au paracétamol, par toxicité à doses thérapeutiques pendant plusieurs jours de suite, dans un contexte de prise excessive et chronique d'alcool. La prise de paracétamol à doses thérapeutiques pendant la phase pseudo-grippale d'une hépatite chez un buveur excessif est une situation particulièrement dangereuse...

La dose maximum autorisée en France est de 4 g/j chez l'adulte, avec un seuil de toxicité de 10 g en une prise chez l'adulte, et 150 mg/kg chez l'enfant. En Angleterre, l'intoxication par le paracétamol constitue désormais la première cause de mortalité par suicide et d'hépatite fulminante. C'est également plus de

Figure 3 – Pourcentage des insuffisances hépatiques aiguës aux États-Unis attribuées au paracétamol, d'après (13)



50 % des hépatites aiguës aux États-Unis (Figure 3). Dans les formes fulminantes, la transplantation hépatique doit être proposée.

3.3. Les causes toxiques non médicamenteuses

Parmi les causes les plus classiques responsables d'hépatotoxicité, citons : l'alcool éthylique, certaines plantes médicinales (attention à l'explosion des « médecines douces »), l'ecstasy, la cocaïne, et de nombreux produits chimiques...

L'intoxication par amanites est responsable de 50 à 100 décès par an en Europe occidentale (14). Cette intoxication évolue en 4 phases, qui doivent être connues du médecin urgentiste :

- une phase de latence qui dure de 6 à 40 heures (moyenne 10 heures) ;
- une phase gastro-entéritique qui dure de 12 à 24 heures, suivie de
- une phase de guérison apparente, 36 à 48 heures après l'ingestion, au cours de laquelle apparaissent les premiers signes biologiques d'atteinte hépatique (élévation des transaminases) ;
- enfin une phase de défaillance hépatique aiguë associée à une insuffisance rénale, pouvant aboutir soit au décès dans un délai de 2 à 3 semaines, soit à la *restitutio ad integrum* sans séquelles.

3.4. Les autres causes d'insuffisance hépatique aiguë

Parmi les autres causes d'insuffisance hépatique aiguë, citons : les hépatites auto-immunes, le foie de choc, le syndrome de Budd-Chiari, la maladie de Wilson, le coup de chaleur, le syndrome de Reye (lié à la prise de salicylés), la stéatose aiguë gravidique et l'infiltration maligne du foie.

Enfin, dans 15 % des cas, aucune cause n'est retrouvée, et c'est dans cette catégorie de patients que le pronostic est le plus sombre (90 % de mortalité ou de transplantation hépatique) (15).

4. Critères de gravité aux urgences

Ils sont cliniques et biologiques.

4.1. Les signes de gravité cliniques

Les signes d'insuffisance hépato-cellulaire (ictère, ascite...), mais surtout les signes d'encéphalopathie évoluant en 4 stades :

- stade 1 : ralentissement psycho-moteur (avec asterix) ;
- stade 2 : confusion ;
- stade 3 : stupeur/somnolence ;
- stade 4 : coma.

Il faut savoir que l'œdème cérébral est présent dès le stade 3 et va constituer la première cause de mortalité.

4.2. Les signes de gravité biologiques (16)

Outre la **cytolyse massive** et l'**élévation de la bilirubine**, les troubles de la coagulation (TP < 50 %, baisse des facteurs II, V++, VII, IX), associés ou non à une **CIVD** (thrombopénie et élévation des D-dimères en plus des troubles des facteurs de la coagulation) sont les principaux facteurs de mauvais pronostic, ainsi que l'hyperphosphorémie (17). L'existence d'une insuffisance rénale avant la transplantation hépatique constitue également un facteur de mauvais pronostic (18).

5. Prise en charge et orientation

5.1. À la phase de régulation médicale :

- Toutes les intoxications au paracétamol (avec ou sans notion d'atteinte hépatique) doivent être dirigées vers un service d'urgence.
- **Toutes les notions de cytolyse faisant suite à un traitement (éventuellement par automédication) par paracétamol à posologie normale (risque de toxicité de type « mésaventure ») doivent être dirigées vers un service d'urgences.**
- En l'absence de signes de gravité (notamment sur le plan neurologique), toute notion de bilan hépatique perturbé (cytolyse) doit être redirigée vers le médecin traitant qui prendra éventuellement un avis spécialisé...

5.2. Critères pour une hospitalisation au cours d'une hépatite aiguë sévère

Les critères pour une hospitalisation au cours d'une hépatite aiguë sévère sont résumés dans le **tableau 1**. La prise en charge d'une hépatite comportant des signes de défaillance hépatique aiguë ne se conçoit aujourd'hui qu'en milieu spécialisé, tant il est vrai qu'une évolution rapidement défavorable doit conduire **au seul traitement efficace : la transplantation hépatique en urgence**. En France, les critères pour une transplantation hépatique sont ceux de Clichy-Paul Brousse :

- existence d'**une encéphalopathie de grade 3** (stupeur ou coma) ;

Tableau 1 – Critères d’hospitalisation, d’après (19)

- Âge inférieur à 15 ans ou supérieur à 40 ans.
- Fièvre supérieure à 38° depuis plus de 48 heures (risque d’hépatite herpétique).
- Fièvre dans les 2 mois suivant un voyage outre-mer (accès palustre).
- Manifestations hémorragiques.
- Douleurs abdominales, apparition d’une ascite.
- Consommation de plus de 3 g de paracétamol, d’aspirine dans les jours précédents.
- TP < 50 %.
- Bilirubine > 150 µmoles.L⁻¹.
- Anémie ou leucopénie.
- Créatinine > 100 µmoles.L⁻¹.
- Grossesse ou postpartum.
- Chirurgie < 4 mois.
- Cirrhose, cardiopathie, insuffisance rénale chronique.
- HIV.
- Changement de traitement récent.

2 – associée à un facteur V inférieur à 20 % (sujets de moins de 30 ans), ou 30 % (sujets de plus de 30 ans).

5.3. Examens à entreprendre dès l’admission

Ils sont évidemment en lien direct avec le contexte de l’admission. La recherche d’une étiologie virale est inutile dans un contexte d’intoxication récente au paracétamol ! En revanche, la suspicion d’une étiologie spécifique (virale ou autre) est susceptible de bénéficier d’une biopsie hépatique en urgence (19). C’est pourquoi un avis spécialisé doit être sollicité très rapidement...

Pour mémoire, les principaux examens concernant les étiologies virales les plus courantes sont rappelés dans le tableau 2. Les autres recherches de virus relèvent d’une prescription spécialisée.

5.4. Sur le plan thérapeutique

La relative rareté de cette pathologie rend compte de la faiblesse des arguments pour une prise en charge optimisée reposant sur des certitudes basées sur des preuves. La précocité des mesures thérapeutiques et les éléments de bon sens sont les suivants :

- arrêt de la molécule responsable dans les hépatites médicamenteuses prouvées ou suspectées ;
- précocité du traitement par N-acétyl-cystéine :
 - dans les intoxications au paracétamol (le nomogramme de Prescott est inutile dès lors qu’il existe des signes d’hépatite grave),
 - mais aussi dans toutes les situations où existe un œdème cérébral (19),

Tableau 2 – Principaux examens diagnostiques à la phase aiguë des hépatites virales

Virus	Données à la phase aiguë	Évolution vers une forme fulminante
VHA	Cytolyse aiguë (transaminases 20 à 40 fois la N) Cholestase ictérique ; IgM anti-VHA	< 0,5 %
VHB	Cytolyse aiguë (5 à 20 fois la N) AgHBs+, Ac anti-HBc+, IgM anti-HBc+, Ac anti-HBs– Réplication virale élevée (PCR ADN VHB+)	1 %
VHC	Cytolyse aiguë (< 10 fois la N) IgG anti-VHC+ Réplication virale : PCR ARN VHC+	Exceptionnelle
VHD	Cytolyse aiguë (< 10 fois la N). Contexte d'infection antérieure à VHB IgM anti-VHD+ et PCR ARN VHD+	5 %
VHE	Cytolyse aiguë d'intensité variable IgM anti-VHE+ et PCR ARN VHE+ (sang et selles)	< 0,5 %

- lactulose : efficacité contestée. Aucune preuve. Administration « conventionnelle » ;
- correction des troubles hémodynamiques (remplissage par albumine) ;
- correction de l'hyponatrémie (20) ;
- antibiothérapie en cas de sepsis associé ;
- l'épuration par MARS* (Molecular Adsorbent Recirculating System) relève d'un service spécialisé (21) ;
- le charbon activé est recommandé à la phase gastro-entéritique des intoxications phalloïdiennes, avec un faible niveau de preuve (14). L'épuration extra-corporelle (MARS) ne semble efficace qu'à la phase précoce gastro-entéritique (21). D'autres traitements déjà anciens et à l'efficacité incertaine figurent encore à la pharmacopée comme « hépatoprotecteurs » comme la silymarine (Legalon®) administrables à la phase gastro-entéritique de l'intoxication (22), ou la pénicilline G à fortes doses (1 M/kg/j à J1, puis 500 000 U/kg à J2 et J3) (23).

6. Conclusion

Les hépatites aiguës comportant des facteurs de gravité sont rares aux urgences. Quand les signes neurologiques sont présents, il s'agit d'une authentique urgence thérapeutique, nécessitant le recours immédiat à un avis et un service spécialisés (hypothèse de la transplantation). Les étiologies virales sont en déclin (sauf l'hépatite E), contrairement aux étiologies toxiques, notamment médicamenteuses (paracétamol++). Les seules mesures thérapeutiques à entreprendre aux urgences sont symptomatiques, mais la plupart d'entre elles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Références

1. Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010 Jul 17 ; 376(9736) : 190-201. Review
2. Bower W.A., Johns M., Margolis H.S., Williams I.T., Bell B.P. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2459-63.
3. Brandsaeter B., Hockerstedt K., Friman S. et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation – 12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 1055-62.
4. Escorsell A., Mas A., de la Mata M., and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007 ; 13 : 1389-95.
5. Daniels D., Grytdal S., Wasley A., Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2009 ; 58 : 1-27.
6. Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986 May ; 6(2) : 97-106. Review.
7. O’Grady J.G., Williams R. Classification of acute liver failure. *Lancet* 1993 Sep 18 ; 342(8873) : 743.
8. Wasley A., Fiore A., Bell B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006 ; 28 : 101-11.
9. Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S., Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 698-709.
10. Bianco E., Stroffolini T., Spada E. et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995–2000: an update. *Dig Liver Dis* 2003 ; 35 : 404-08.
11. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 731-39.
12. Louvet A., Cannesson A., Colin M., Mathurin P., Dharancy S. Paracétamol : risque hépatique (dose thérapeutique et surdosage). *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2010 ; 17 : 437-43.
13. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., Davern T.J., Lalani E., Hynan L.S., Reisch J.S., Schiødt F.V., Ostapowicz G., Shakil A.O., Lee W.M., Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005 Dec ; 42(6) : 1364-72.
14. Santi L., Maggioli C., Mastroroberto M., Tufoni M., Napoli L., Caraceni P. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol* 2012 ; 2012 : 487480.
15. Durand F. Journée d’hépatologie de l’hôpital Beaujon. 8 janvier 2011 : hépatite aiguë sévère d’origine indéterminée.
16. Elinav E., Ben-Dov I., Hai-Am E., Ackerman Z., Ofra Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol* 2005 Jan ; 42(1) : 82-6.
17. Baquerizo A., Anselmo D., Shackleton C., Chen T.W., Cao C., Weaver M., Gornbein J., Geevarghese S., Nissen N., Farmer D., Demetriou A., Busuttil R.W. Phosphorus is an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003 Jun 27 ; 75(12) : 2007-14.
18. Farmer D.G., Anselmo D.M., Ghobrial R.M., Yersiz H., McDiarmid S.V., Cao C., Weaver M., Figueroa J., Khan K., Vargas J., Saab S., Han S., Durazo F., Goldstein L., Holt C., Busuttil R.W. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg* 2003 ; 237(5) : 666-75.

19. Carrier P. Prise en charge d'une hépatite sévère. Hepatoweb 2006 http://hepatoweb.com/DES/DES_GO/SEMINAIRE_102006/HEPATITE_SEVERE.pdf
20. Murphy N., Auzinger G., Bernal W., Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004 ; 39 : 464-70.
21. Faybik P., Hetz H., Baker A. et al. Extracorporeal albumin dialysis in patients with *Amanita phalloides* poisoning. *Liver International* 2003 ; 23 (3) : 28-33.
22. Faulstich H., Jahn W., Wieland T. Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Drug Research* 1980 ; 30 (3) : 452-4.
23. Saviuc P., Flesch F., Danel V. Intoxications par les champignons : syndromes majeurs. In : Zetlaoui P, Lenoble M, Eds. *Intoxications aux urgences*. Paris : Elsevier ; 2004. p. 207-28.