

Année 2020

2020 TOU3 1908

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Sabine BILLORE

Le 18 décembre 2020

ÉLÉVATION DES TRANSAMINASES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE : ÉTUDE DES ÉTIOLOGIES VIRALES

Directeur de thèse : Dr Florence ABRAVANEL

JURY :

Monsieur le Professeur Jacques IZOPET

Président

Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON

Assesseur

Madame le Docteur Florence ABRAVANEL

Assesseur

Madame le Docteur Sophie MÉTIVIER

Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire Associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves		
Professeur Honoraire	M. GOUZU Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
		Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
		Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
		Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
		Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
		Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
		Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
		Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
		Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
		Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
		Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
		Professeur Honoraire	M. CONTÉ Jean
		Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
		Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
		Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
		Professeur Honoraire	M. DELISLE Marie-Bernadette
		Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
		Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
		Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
		Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
		Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
		Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
		Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
		Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
		Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
		Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
		Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
		Professeur Honoraire	M. MURAT
		Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
		Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
		Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis
 Professeur ARBUS Louis
 Professeur ARLET Philippe
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
 Professeur BOCCALON Henri
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur BONEU Bernard
 Professeur CARATERO Claude
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur CONTÉ Jean
 Professeur COSTAGLIOLA Michel
 Professeur DABERNAT Henri
 Professeur FRAYSSE Bernard
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
 Professeur GRAND Alain
 Professeur JOFFRE Francis
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LANG Thierry
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MANELFE Claude
 Professeur MASSIP Patrice
 Professeur MAZIERES Bernard
 Professeur MOSCOVICI Jacques
 Professeur MURAT
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
 Professeur SALVAYRE Robert
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUDA Sandra

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CÜROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leïla

Remerciements aux membres du jury

À Monsieur le Professeur Jacques IZOPET,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici ma reconnaissance et mon plus grand respect.

À Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de l'attention que vous portez à mon travail. Recevez mes sincères remerciements et l'expression de ma profonde estime.

À Madame le Docteur Florence ABRAVANEL,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Je vous remercie d'avoir toujours pris le temps pour me guider et me conseiller tout au long de ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Sophie MÉTIVIER,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et de l'intérêt que vous portez à mon travail. Soyez assurée de ma gratitude.

Remerciements à ma famille

À **Flavien**, qui partage ma vie depuis quelques années déjà. Merci pour ton aide et surtout ton soutien dans mes périodes de doute et de panique. Merci pour les bons moments passés et ceux à venir, dans notre projet de vie plus paisible.

À **mes parents, Carole et Claude**, merci de m'avoir permis de m'orienter vers ce domaine qui me plaît tant et de m'avoir soutenue et aidée pendant toutes ces années. Mon départ pour ma première nuit au Caducée ne me paraît pas si loin et pourtant ! Je vous embrasse.

À **Anne**, ma sœur « presque jumelle », on a grandi et passé tellement de temps ensemble que l'on arrive à se transmettre des pensées de manière exceptionnelle. Merci pour tout et merci au *casseur d'œufs* d'avoir créé des situations auxquelles on peut penser pour se remonter le moral.

À mon frère **Thomas**, qui m'a emmenée très tôt dans ses combines, qui ne se sont pas toutes terminées comme prévu (le tour de solex...). Merci à **Morgane** et toi pour les apéros en terrasse et les sorties canoë improvisées. Des bisous (c'est gentil) à vous et **Alice**.

À mon frère **Mathieu**, je suis heureuse de passer plus de moments avec toi. Vous m'apportez beaucoup de gaieté, toi et toute ta petite famille, **Sophie, Axelle, Romane, Raphaël et Renaud**.

À mes beaux-parents, **Sylvie et Denis**, merci pour nos séjours à Fitou, pour les apéros mots-croisés, les plats catalans version végété, les soirées tapas-films et le temps *toujours magnifique*.

À ma belle-sœur **Cyrille**, merci pour ta bonne humeur et les milliers de photos de chats ou de canards partagées.

À mes compères de Cousinade, **Yann, Manu, Aurore, Cécile**, merci pour ces moments passés ensemble qui m'ont souvent aidée à poser le cerveau.

À ma kouzzinoute **Armelle**, j'espère qu'un jour les frontières de l'Australie rouvriront pour se faire deux ou trois chupitos...

À mes bébés chatons, **Azazel et Morphée**, merci d'apporter de la vie à notre maison, même si des fois vous êtes vraiment *pénibulus*.

Merci aussi à **Mamie France, Sybille et Raymond, Patrick et Béa, Pascale**, et mes nombreux cousins des deux côtés de la famille !

Remerciements à mes amis et collègues

À **Rafaële**, mon amie de plus longue date, merci pour tous ces souvenirs, du retard en cours à cause des Cités d'Or aux tours en poneys, en passant par les soirées au Caducée à regarder des documentaires palpitants.

À **Manon**, pour avoir tenté de nombreuses fois de me faire aimer les boîtes, pour les soirées de folie qui ont peut-être contribué à allonger mes études mais sans regrets et pour les « anniversaires piscine ».

À mes amis de promo, **Aurélie, Laëtitia, Jordi, Erik, Charlène** et **Van Thi**, merci pour les soirées raclette sur la table de camping ou ciné-restau réservés à des noms improbables, où l'on essaye de ne pas parler médecine.

À **Émeline**, j'ai un premier souvenir de toi inoubliable où tu me demandes si je me teins les cheveux car ils paraissent rouges, merci pour ces nombreuses heures de discussion dans le bureau de biochimie à Ranguel, je n'aurais peut-être pas survécu à ce premier semestre sans toi.

À mon groupe « de filles », **Véronique, Florie** et **Yolla**, merci pour les séances films d'horreur (mais qui ne font pas trop peur quand même), les goûters, les avant-premières du livre de Florie, les scénarios criminels de Véronique, les soirées raclette mal gérées avec déclenchement de l'alarme incendie chez Yolla, le nombre de fois où on s'est écrit « qui mange à quelle heure ? »...

À **Anaïs**, avec qui j'ai passé le plus de semestres mais que j'ai appris à connaître mieux au cours du dernier. Tu es à la fois une super amie et une collègue de travail formidable. Merci de m'avoir mise à jour de tous les dossiers.

Merci aussi à **Julien** pour les moments passés autour d'un café à se plaindre de tout ce qui ne va pas dans nos stages, à mes co-internes de bactério **Pierre, Tom, Delphine, Orancie** et **Marine** qui m'ont aidée à supporter ce stage et accompagnée pour pas mal de gardes, à mes co-internes de promo **Aude, Hugo, Ali, Imane** et **Maximin** pour les bons moments passés ensemble, **Tristan** pour nos discussions à Ranguel, **Léa** et **Laurie** pour vos conseils, **Pauline** et **Céline** pour votre gentillesse, **Théo** pour les parties forcées de baby, **Julia** meilleure externe d'hémato, mes « niveau 1 » d'hémato **Pierre-Luc, Benjamin, Elie** et **Yasmine**, et tous ceux que j'ai pu oublier...

Je remercie également tous les biologistes et techniciens qui ont contribué à ma formation, en particulier l'hématologie où j'ai eu le plaisir de revenir un semestre et l'EFS pour la bonne ambiance générale.

Table des matières

1. Introduction.....	10
1.1 Rappels sur les transaminases	10
1.1.1 Biochimie.....	10
1.1.2 Physiopathologie.....	10
1.1.3 Variations physiologiques	12
1.2 Causes d'augmentation des transaminases.....	12
1.2.1 Causes hépatiques	12
1.2.1.1 Hépatite hypoxique	12
1.2.1.2 Hépatites d'origine virale	15
1.2.1.2.1 Virus des hépatites	15
1.2.1.2.1.1 Hépatite A	15
1.2.1.2.1.2 Hépatite B	18
1.2.1.2.1.3 Hépatite C	22
1.2.1.2.1.4 Hépatite D.....	24
1.2.1.2.1.5 Hépatite E	25
1.2.1.2.2 Herpesviridae.....	29
1.2.1.2.2.1 EBV	29
1.2.1.2.2.2 CMV	30
1.2.1.2.2.3 HSV.....	32
1.2.1.2.3 Autres causes virales	33
1.2.1.2.3.1 Rougeole	33
1.2.1.2.3.2 VIH.....	36
1.2.1.3 Autres causes infectieuses	36
1.2.1.4 Hépatite médicamenteuse/toxique	37
1.2.1.5 Obstruction de la voie biliaire principale (VBP).....	40
1.2.1.6 Hépatites auto-immunes.....	41
1.2.1.7 Atteintes hépatiques de la grossesse	42
1.2.1.7.1 Cholestase gravidique.....	42
1.2.1.7.2 HELLP syndrome	43
1.2.1.7.3 Hyperemesis gravidarum ou vomissements incoercibles de la grossesse	45

1.2.1.7.4	Stéatose aiguë de la grossesse ou stéatose gravidique	45
1.2.1.8	Maladies chroniques du foie	46
1.2.1.8.1	Stéato-hépatite non-alcoolique (<i>Non-Alcoholic SteatoHepatitis</i> , NASH)	46
1.2.1.8.2	Granulomatoses hépatiques	47
1.2.1.8.3	Infiltrations néoplasiques	47
1.2.1.8.4	Amylose	48
1.2.1.8.5	Cholangite sclérosante primitive (CSP).....	48
1.2.1.9	Causes génétiques	48
1.2.1.9.1	Hémochromatose primitive.....	48
1.2.1.9.2	Maladie de Wilson (MW).....	49
1.2.1.9.3	Déficit en alpha-1-antitrypsine	50
1.2.1.10	Causes diverses.....	51
1.2.1.10.1	Glycogénose hépatique	51
1.2.1.10.2	Anorexie mentale	51
1.2.1.10.3	Traumatismes hépatiques	51
1.2.1.10.4	Maladie de Horton.....	52
1.2.1.10.5	Réaction du greffon contre l'hôte (GVH).....	52
1.2.2	Causes extra-hépatiques.....	52
1.2.2.1	Causes musculaires.....	52
1.2.2.2	Hémolyse	53
1.2.2.3	Syndrome d'activation macrophagique	53
1.2.2.4	Maladie cœliaque	53
1.2.2.5	Dysthyroïdies	53
1.2.2.6	Insuffisance surrénalienne chronique	54
1.2.2.7	Macroenzymes	54
2.	Travail personnel	55
2.1	Objectif.....	55
2.2	Méthodologie.....	55
2.2.1	Critères d'inclusion	55
2.2.2	Tests biologiques	56
2.2.3	Test statistique.....	56
2.3	Résultats.....	57
2.3.1	Étiologies non virales	59

2.3.1.1	Causes hypoxiques	59
2.3.1.2	Causes toxiques	60
2.3.1.3	Autres étiologies non virales	62
2.3.2	Étiologies virales	62
2.3.2.1	Répartition et caractéristiques	62
2.3.2.2	Informations épidémiologiques	65
2.3.2.3	Analyse statistique.....	66
2.4	Discussion	72
2.5	Conclusion	80
3.	Bibliographie.....	81

Tables des figures

Figure 1 : Les différents facteurs de l'hépatite hypoxique	13
Figure 2 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB	18
Figure 3 : Algorithme diagnostique pour le VHB	19
Figure 4 : Marqueurs du virus de l'hépatite B	21
Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC	23
Figure 6 : Marqueurs sérologiques et virologiques du VHD	25
Figure 7 : Arbre phylogénétique des souches du VHE	26
Figure 8 : Évolution des paramètres biologiques au cours de l'hépatite E	28
Figure 9 : Diagnostic biologique du virus EBV	30
Figure 10 : Évolution des anticorps IgM et IgG dans les mois qui suivent l'infection à CMV .	31
Figure 11 : Incidence et mortalité globales de la rougeole	33
Figure 12 : Symptômes de la rougeole	34
Figure 13 : Répartition des causes virales	63
Figure 14 : Résultats pour l'âge	67
Figure 15 : Résultats pour les ALAT	68
Figure 16 : Résultats pour les ASAT	68
Figure 17 : Résultats pour la bilirubine	69
Figure 18 : Résultats pour les PAL	69
Figure 19 : Résultats pour le TP	70
Figure 20 : Résultats pour la créatinine	70
Figure 21 : Résultats pour les GGT	71

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de l'ASAT et de l'ALAT	11
Tableau 2 : Étiologies et profils biologiques d'hépatopathie d'origine médicamenteuse	39
Tableau 3 : Substances hépatotoxiques	39
Tableau 4 : Causes d'élévation des ASAT et ALAT chez les patients inclus	57
Tableau 5 : Caractéristiques des patients inclus en fonction des étiologies	58
Tableau 6 : Caractéristiques des patients ayant une élévation des transaminases d'origine hypoxique	59
Tableau 7 : Caractéristiques des patients ayant une élévation des transaminases d'origine toxique.....	61
Tableau 8 : Caractéristiques des patients ayant une élévation des transaminases d'origine virale	64

1. Introduction

1.1 Rappels sur les transaminases

1.1.1 Biochimie

Les transaminases, aussi appelées aminotransférases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupement amine d'un acide aminé sur un acide alpha-cétonique. Elles ont pour coenzyme le phosphate de pyridoxal. Il existe deux types de transaminases : l'aspartate aminotransférase (ASAT), anciennement appelée transaminase glutamique oxaloacétique (TGO) et l'alanine aminotransférase (ALAT) ou transaminase glutamique pyruvique (TGP).

L'ASAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'aspartate vers l' α -cétoglutarate pour le transformer en glutamate. L'ALAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'alanine vers l' α -cétoglutarate pour le transformer en glutamate.

1.1.2 Physiopathologie

Les ASAT et les ALAT sont présentes dans de nombreux tissus. Elles jouent un rôle dans les réactions de transamination et participent à la synthèse et au catabolisme des acides aminés. Ces enzymes sont libérées dans le sang à partir des tissus. Leur présence peut être un témoin du renouvellement cellulaire, d'une modification de perméabilité des membranes ou d'une nécrose. La mesure de leur activité sérique peut donc permettre de mettre en évidence une atteinte d'organe (cytolyse) et d'estimer l'importance de la lésion.

L'ASAT est plus particulièrement présente dans les tissus hépatique, cardiaque, musculaire et rénal. Elle possède deux isoenzymes, une cytoplasmique et une mitochondriale. Dans le sérum normal on retrouve l'isoenzyme cytoplasmique alors qu'en cas de cytolyse on retrouve les deux formes.

On retrouve l'ALAT surtout dans le foie, ce qui en fait son intérêt pour le diagnostic des maladies hépatiques. L'ASAT et l'ALAT augmentent toutes les deux lors d'une lésion des cellules hépatiques mais l'ALAT est plus spécifique du foie et sa demi-vie est supérieure à celle de l'ASAT (1).

Tableau 1 : Caractéristiques de l'ASAT et de l'ALAT. D'après Vassault A, EMC - Biologie médicale 2006

	Aspartate aminotransférase	Alanine aminotransférase
Répartition dans les tissus	Foie Coeur Muscles squelettiques Rein Érythrocytes	Foie Faible concentration dans les autres tissus
Isoenzyme dans les cellules	Cytosolique et mitochondriale	Cytosolique
Masse moléculaire	90 000 daltons (dimères)	120 000 daltons (dimères)
Isoenzyme dans le sérum normal	Cytosolique Mitochondriale (< 5%)	Cytosolique
Demi-vie dans le sérum	17 heures	47 heures

Valeurs de référence au CHU de Toulouse :

ASAT :

Femmes : 0 - 35 UI/L

Hommes : 0 - 50 UI/L

ALAT :

Femmes : 0 - 35 UI/L

Hommes : 0 - 40 UI/L

1.1.3 Variations physiologiques

Il existe des variations physiologiques de l'activité des transaminases, notamment en fonction du sexe et de l'âge. Chez les adultes, l'activité des ASAT et des ALAT est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Avant l'âge de 15-20 ans, l'activité de l'ASAT est supérieure à celle de l'ALAT puis elle a tendance à être inférieure à celle de l'ALAT jusqu'aux alentours de 60 ans où les activités des deux enzymes deviennent similaires (2).

1.2 Causes d'augmentation des transaminases

1.2.1 Causes hépatiques

1.2.1.1 Hépatite hypoxique

L'hépatite hypoxique (HH), aussi appelée hépatite ischémique ou foie de choc correspond à une nécrose centro-lobulaire du tissu hépatique. Elle est l'une des causes majeures d'élévation très importante des transaminases dans le sérum.

L'HH est multifactorielle et souvent précédée par des facteurs de risques prédisposants. Parmi ces facteurs on trouve l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire ou le sepsis dans plus de 90% des cas. Les patients sont particulièrement à risque lorsqu'il existe une congestion du foie liée à une insuffisance cardiaque droite. D'autres étiologies comme le choc hypovolémique, l'anémie, les brûlures étendues et l'apnée du sommeil ont été rapportées. Des pathologies hépatiques sous-jacentes, en particulier la cirrhose, peuvent conduire à des pronostics plus sombres de l'HH. Les foies cirrhotiques ont un shunt porto-systémique et une circulation sanguine fonctionnelle altérée ce qui exacerbe les dommages liés à l'hypoxie.

Au-delà des facteurs prédisposants, pour qu'il y ait une lésion anoxique, les mécanismes de défense du foie doivent être dépassés. En effet, le foie est protégé de

l'ischémie par plusieurs mécanismes. Il possède tout d'abord une double irrigation sanguine, par la veine porte et les artères hépatiques. De plus, la très grande perméabilité des sinusoides du foie permet une diffusion accrue de l'oxygène vers les hépatocytes en augmentant l'extraction de l'oxygène à hauteur de 90 %. Enfin, le foie est capable de s'adapter à la diminution du débit cardiaque en libérant de l'adénosine qui dilate les vaisseaux hépatiques pour augmenter l'afflux sanguin.

La physiopathologie de l'HH est souvent multifactorielle (voir **figure 5**). La combinaison d'une congestion hépatique préexistante et de tout événement menant à une diminution de la circulation sanguine hépatique prédispose grandement à une lésion hypoxique hépatique. L'hypoxémie globale peut aussi être en cause. Ceci est retrouvé dans les exacerbations d'insuffisance respiratoire chronique. En ce qui concerne le choc septique, le mécanisme conduisant à une lésion hépatique hypoxique serait une réduction de la capacité des hépatocytes à extraire l'oxygène causée par les médiateurs de l'inflammation et la libération d'endotoxines. Enfin, une dernière cause serait une souffrance des hépatocytes en cas de réoxygénation. Les lésions d'ischémie-reperfusion sont décrites depuis longtemps mais le mécanisme reste incertain.

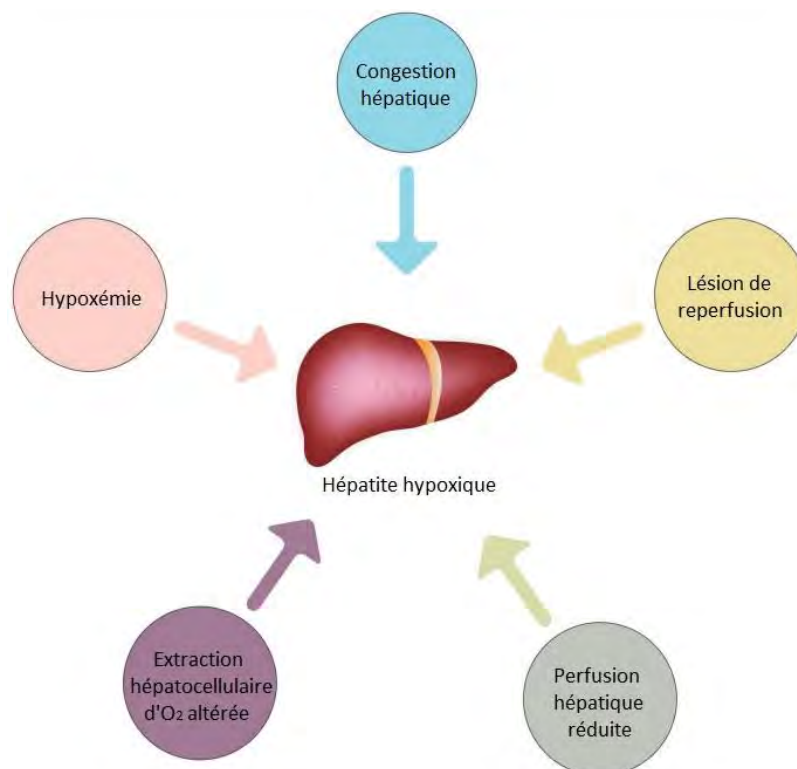


Figure 1 : Les différents facteurs de l'hépatite hypoxique. Abréviations : O₂ : oxygène. D'après Waseem J Clin Transl Hepatol, 2016

Cliniquement, l'HH touche préférentiellement les hommes, avec un âge médian entre 64 et 70 ans, souffrant de comorbidités telles que l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance respiratoire.

Chez les patients souffrant d'HH, on constate une élévation rapide et transitoire des transaminases dans le sérum (ASAT et ALAT) ainsi qu'une importante augmentation des taux de LDH. Ces enzymes hépatiques présentent un pic dans les 24 heures puis diminuent de moitié après 24 à 72 heures avec une normalisation en une à deux semaines. Concernant les autres paramètres sanguins, on observe typiquement un temps de prothrombine (TP) diminué qui, s'il est inférieur à 50 %, définit une hépatite grave. La bilirubine, les lactates et la créatinine peuvent être augmentés. Une hyperammoniémie peut être retrouvée. L'hypoglycémie ou l'hyperglycémie sont toutes deux possibles.

Le diagnostic d'HH est réalisé en se basant sur trois critères :

- Contexte clinique d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou circulatoire
- Augmentation spectaculaire mais transitoire des transaminases sériques
- Exclusion d'autres causes de nécrose hépatocellulaire, surtout les hépatites virales ou médicamenteuses.

Lorsque ces critères sont retrouvés, le diagnostic d'HH peut être posé sans faire de biopsie hépatique. Celle-ci est envisagée pour mettre en évidence une nécrose centro-lobulaire quand le diagnostic est incertain (par exemple lorsque les taux de transaminases sont inférieurs à 20 fois la limite haute normale), bien que chez de nombreux patients cet acte n'est pas réalisable en raison de multiples comorbidités, en particulier des troubles de la coagulation.

Le traitement de l'HH repose majoritairement sur le traitement de la pathologie sous-jacente. Un diagnostic et une initiation de traitement rapide sont cruciaux, un retard au diagnostic est associé à une mortalité augmentée. Les traitements comportent une optimisation de la circulation sanguine, un maintien d'une pression artérielle moyenne adéquate et une préservation de la microcirculation et l'oxygénation du foie par le biais d'inotropes, de vasodilatateurs et de diurétiques.

Le pronostic est généralement mauvais, avec une létalité proche de 60 %, la cause de la mort n'étant pas l'insuffisance hépatique mais la pathologie sous-jacente (3).

Cas particulier : Syndrome de Budd-Chiari (SBC) aigu

Cette pathologie est caractérisée par la constitution en quelques jours d'une insuffisance hépatique parfois sévère, voire fulminante ou subfulminante. Elle se manifeste par une hépatomégalie et des transaminases élevées supérieures à 5 fois la normale. Il n'y a pas de dysmorphie hépatique. Une ascite et une insuffisance rénale sont très fréquentes. Cette entité est rare et correspond à une obstruction simultanée des 3 veines sus-hépatiques en l'absence de maladie hépatique sous-jacente. L'obstruction veineuse est à l'origine d'une diminution de la perfusion hépatique entraînant une ischémie ou nécrose hépatocytaire à prédominance centrolobulaire puis une insuffisance hépatique. Le pronostic dépend de l'évolution de la phase aiguë. Après 6 mois d'évolution, son pronostic est identique à la forme chronique. Le traitement repose sur les anticoagulants et le traitement des complications. La mise en place d'un TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) ou la transplantation hépatique sont des options en cas d'échec des traitements de première ligne. Le traitement de la cause du SBC doit être réalisé lorsque cela est possible (4).

1.2.1.2 Hépatites d'origine virale

1.2.1.2.1 Virus des hépatites

1.2.1.2.1.1 Hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN simple brin non enveloppé, de la famille des *Picornaviridae*, très résistant dans l'environnement. La transmission se fait par voie féco-orale, notamment par l'eau contaminée dans les pays en voie de développement, où il existe un large réservoir. Dans ces pays, les sujets s'infectent habituellement dans l'enfance. Dans les pays développés, en raison de l'amélioration des conditions d'hygiène, la population infectée peut être plus âgée et les cas plus sévères. La transmission est plutôt

indirecte souvent via l'alimentation (cuisson insuffisante). Des épidémies peuvent survenir en collectivités et les relations sexuelles entre hommes favorisent le risque d'infection par le VHA.

Lorsque le VHA est ingéré, il survit à l'acidité de l'estomac puis est délivré au foie. Il se réplique dans les hépatocytes et est sécrété dans la bile. Il est ensuite excrété dans les selles ou revient au foie par le cycle entéro-hépatique. Durant cette phase prodromale, la virémie et la charge virale fécale sont très importantes et le risque de transmission élevé. Le virus est aussi présent dans la salive à de faibles concentrations. Après une incubation variant entre 15 et 50 jours les patients développent une hépatite aiguë. Les immunoglobulines M et G (IgM et IgG) anti-VHA apparaissent dans le sérum et la salive avec une diminution concomitante de la virémie et de la charge virale fécale. Les IgM sont détectables pendant environ six mois alors que les IgG persistent, conférant une immunité à vie.

L'infection par l'hépatite A peut avoir des manifestations cliniques variables, allant de cas asymptomatiques à des cas d'hépatite aiguë sévère, mais ne progresse jamais en hépatite chronique. Le début des symptômes est généralement brutal avec une fièvre, une asthénie, une hépatalgie, des nausées ou vomissements, et un ictère. L'examen clinique peut retrouver une hépatomégalie. Il s'agit d'une hépatite fulminante si des signes d'encéphalopathie (sommolence, astérisis) sont présents.

Les résultats de biologie montrent des taux de bilirubine totale (BT), de phosphatases alcalines (PAL) et de transaminases (ALAT en particulier) élevés. Un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 % définit une hépatite sévère. Le diagnostic est fait essentiellement par sérologie, en recherchant la présence d'IgM anti-VHA dans le sérum. L'ARN viral peut être détecté dans le sang ou les selles par des techniques de biologie moléculaire.

Certains patients ont des rechutes avec une forme plus modérée de l'hépatite où la virémie et la charge virale fécale ré-augmentent. Pour d'autres patients, il existe une cholestase prolongée durant plus de six mois avec fatigue et prurit. Cette situation est souvent en rapport avec une atteinte hépatique préexistante.

La sévérité de l'hépatite A est corrélée à l'âge et à l'existence de pathologies hépatiques sous-jacentes. L'hépatite fulminante est plus fréquente chez les patients plus âgés et avec des atteintes hépatiques préexistantes.

Le virus n'est pas cytopathogène, les lésions hépatiques sont dues à la réaction immunologique de l'hôte contre les cellules infectées. Le mécanisme pourrait impliquer les lymphocytes T (CD8), les natural killer (NK) et certaines cytokines et chimiokines.

Le traitement de l'hépatite A est symptomatique (hydratation, antipyrétiques, antiémétiques...). En cas d'hépatite fulminante, une transplantation hépatique est à envisager (5).

La prévention repose sur des règles d'hygiène (lutte contre le péril fécal) et la vaccination. Cette dernière est recommandée pour :

- Les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- Les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- Les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ;
- L'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas) ;
- Les communautés de vie en situation d'hygiène précaire ;
- Les professionnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (personnels de crèches, assistants maternels...) ou des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ; ceux chargés du traitement des eaux usées et des égouts ou impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective (6).

L'hépatite A aiguë est une maladie à déclaration obligatoire.

1.2.1.2.1.2 Hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé de la famille des *Hepadnaviridae*. Il possède un ADN circulaire double brin.

L'hépatite B est une pathologie très fréquente avec environ 30 % de la population mondiale ayant des marqueurs sérologiques montrant une infection en cours ou résolue par le VHB et 350 millions de personnes atteintes d'hépatite B chronique (7). La transmission se fait en périnatal (verticale mère-enfant ou horizontale entre enfants élevés ensemble, principal mode de contamination dans les zones de haute endémie), par voie sexuelle ou sanguine.

L'incubation dure entre 6 semaines et 4 mois. L'infection peut se manifester sous la forme d'une hépatite aiguë, rarement fulminante, et peut devenir chronique. Le pourcentage de cas symptomatiques augmente avec l'âge alors que le risque de chronicisation diminue (8).

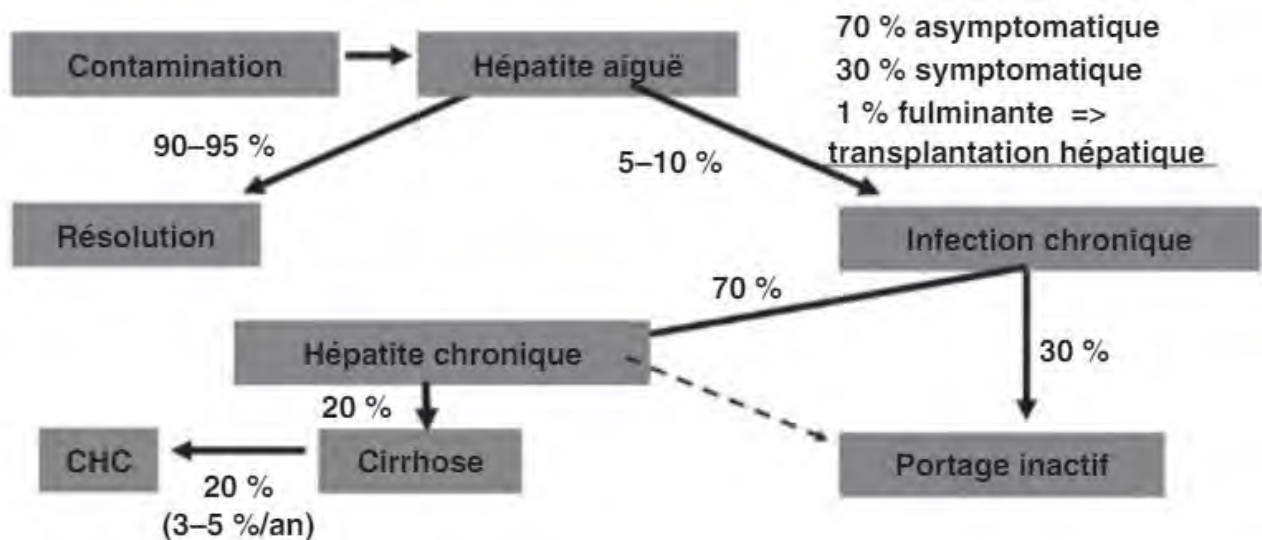


Figure 2 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB. D'après Pol S. Press Med. 2006

Il existe plusieurs marqueurs sérologiques de l'hépatite B :

- L'antigène HBs (Ag HBs) : marqueur de l'infection, positif en phase précoce de l'infection aiguë et persistant en cas d'infection chronique
- Les anticorps anti-HBs (Ac anti-HBs) : réponse à une infection aiguë ou immunisation post-vaccinale
- L'antigène HBe (Ag HBe) : phase de tolérance immunitaire ou de clairance immunitaire, habituellement associé à une charge virale élevée
- Les anticorps anti-HBe (Ac anti-HBe) : phase de réplication faible si la charge virale est faible, variant VHB si la charge virale est élevée
- IgM anti-HBc : infection aiguë, seul marqueur sérologique entre la disparition de l'Ag HBs et l'apparition des Ac anti-HBs, peut se positiver au cours des exacerbations d'une infection chronique
- IgG anti-HBc : marqueurs d'une exposition au virus (7).

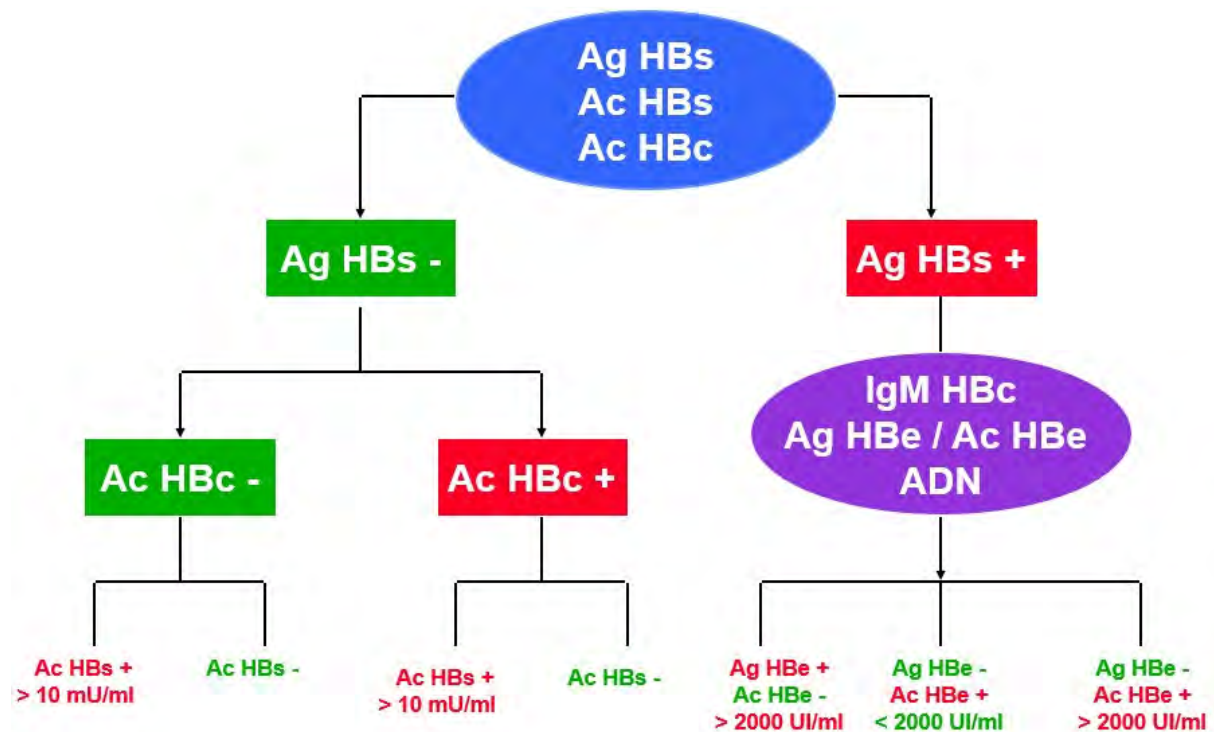


Figure 3 : Algorithme diagnostique pour le VHB

L'infection chronique est définie par la persistance de l'Ag HBs dans le sang pendant plus de 6 mois. Elle est caractérisée par plusieurs phases :

- Phase 1 – infection chronique AgHBe (+) : réplication importante du virus (charge virale élevée, Ag HBe positif, Ac anti-HBe négatifs et faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales, lésions histologiques absentes ou minimales).
- Phase 2 – hépatite chronique Ag HBe (+) : réplication du virus et forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées, lésions histologiques avec fibrose dont le degré dépend de la durée de cette phase).
- Phase 3 – infection chronique Ag HBe (-) : faible réplication du virus (faible charge virale, Ag HBe négatif, Ac anti-HBe positifs), pas d'activité de l'hépatite chronique (transaminases normales, fibrose hépatique résiduelle de la 2ème phase)
- Phase 4 – hépatite chronique Ag HBe (-) : absence de l'Ag HBe, virémie élevée, transaminases élevées, nécroinflammation et fibrose installées, rémission spontanée improbable.
- Phase 5 – infection occulte Ag HBs (-) : absence de l'Ag HBs, présence des anticorps anti-HBc, faible taux de réplication virale (charge virale sérique indétectable dans la plupart des cas), transaminases normales (8).

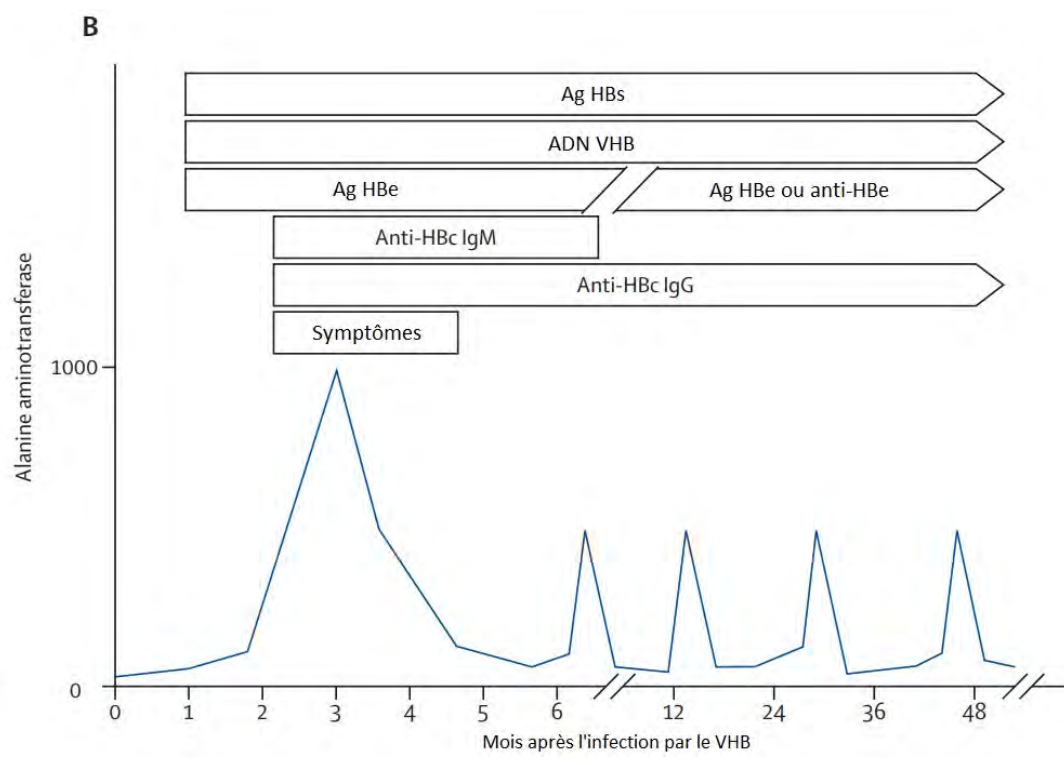
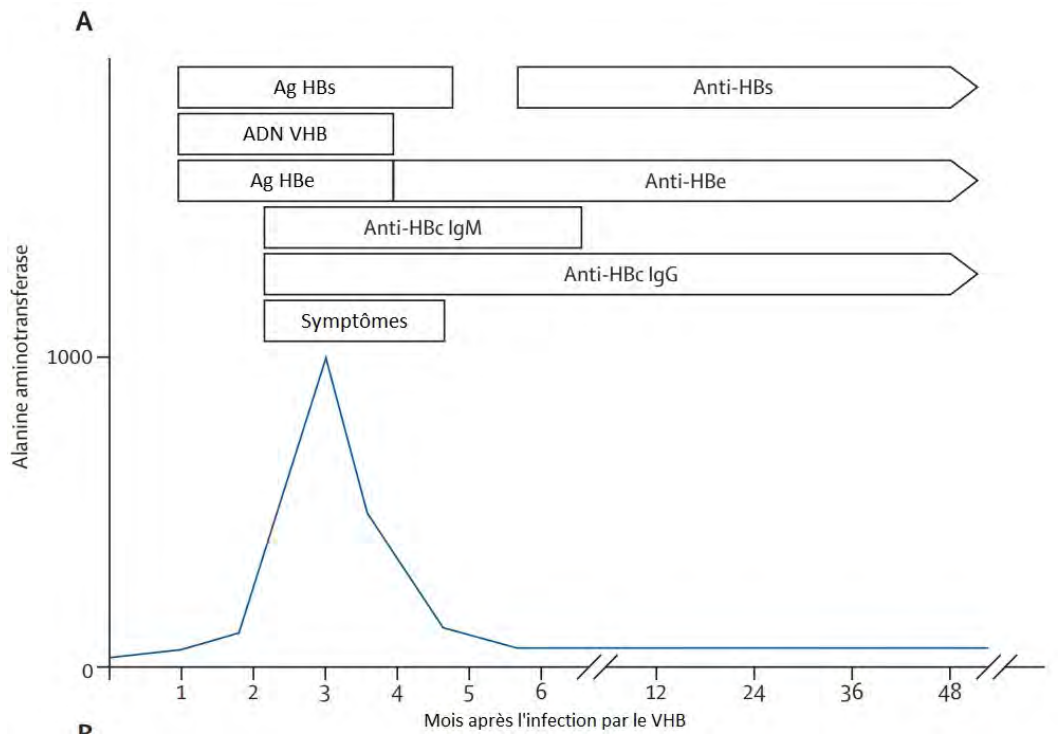


Figure 4 : Marqueurs du virus de l'hépatite B au cours d'une infection aiguë résolue (A) et évolution d'une hépatite chronique (B). D'après Trépo C. *The Lancet*, 2014

Les complications de l'infection chronique sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (pouvant se développer avec ou sans cirrhose préalable).

Les grands principes du traitement sont la limitation des facteurs pouvant aggraver l'hépatopathie (médicaments, syndrome métabolique, alcool) et la diminution de la réplication virale par le biais d'analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (entécavir, ténofovir) ou interféron. Les indications du traitement prennent en compte les valeurs des transaminases, le taux de réplication du VHB et l'atteinte du parenchyme hépatique.

La vaccination est obligatoire pour tous les nourrissons depuis 2018 (un rattrapage est possible pour les enfants de moins de 16 ans), pour les professionnels de santé et les sujets exposés en raison d'une situation ou de comportements à risques. L'immunisation passive par IgG anti-HBs est proposée en cas de contagion accidentelle chez un patient non vacciné. La sérovaccination (Ig anti-HBs et vaccination) est à réaliser chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs.

L'hépatite B aiguë symptomatique est une maladie à déclaration obligatoire (9).

1.2.1.2.1.3 Hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus strictement humain, enveloppé à ARN simple brin qui appartient à la famille des *Flaviviridae*. Il existe 6 génotypes principaux dont les plus fréquents en France sont les génotypes 1, 2, 3 et 4.

On estime la prévalence de l'hépatite C dans le monde à 3 %. Celle-ci a très largement chuté en France depuis le développement des nouveaux traitements antiviraux. Le principal mode de contamination est parentéral (consommation de drogues par voie intraveineuse, transfusions avant 1992, antécédents de tatouages, piercings, dialyse, transplantation, rapports sexuels entre hommes ou pendant les règles, utilisation de matériel médical recyclable...).

L'infection par le VHC devient chronique dans 75 à 85 % des cas puis évolue en cirrhose dans 10 à 20 % des cas en 20 ans. Au stade de cirrhose 1 à 4 % des cas par an se compliquent de carcinome hépatocellulaire. Ces complications surviennent plus rapidement en cas de lésions préexistantes du foie.

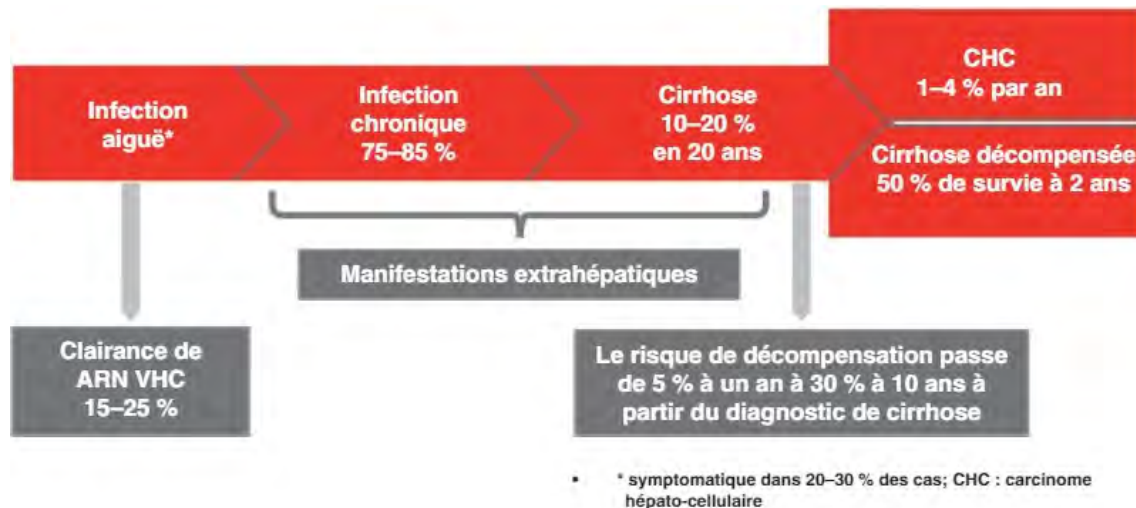


Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC. D'après Chen SL, *Int J Med Sci.* 2006.

L'incubation a une durée moyenne entre 7 et 8 semaines mais peut être très variable. L'hépatite C aiguë est asymptomatique dans 80 % des cas. Lorsqu'elle est symptomatique les signes sont aspécifiques : fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, ictère.

Les marqueurs de l'infection par le VHC sont l'ARN viral dans le sérum détectable par PCR une semaine après la contamination et les anticorps anti-VHC qui apparaissent 12 semaines après la contamination. Les transaminases sont dans la plupart des cas élevées (> 10 N) avant les symptômes puis se normalisent ou restent modérément élevées en cas d'infection chronique.

L'hépatite C chronique est définie par la positivité de l'ARN viral du VHC dans le sérum pendant plus de 6 mois. Les transaminases fluctuent dans le temps. Les lésions histologiques peuvent être évaluées par ponction-biopsie hépatique, par des marqueurs sériques ou mesure de l'élasticité hépatique.

La prise en charge repose sur l'éviction de facteurs pouvant aggraver l'hépatopathie (alcool, médicaments non indispensables, syndrome métabolique, vaccination contre le VHB) et la prévention des complications de la cirrhose. Le traitement médical est indiqué pour tout patient infecté (quel que soit le stade de fibrose) et est constitué par des combinaisons de différentes molécules telles que des inhibiteurs du complexe NS5A, des inhibiteurs de protéases NS3-4A ou des inhibiteurs de polymérase NS5B. Ces thérapeutiques induisent un taux de réponse virologique soutenue (éradication virale) supérieur à 95 %, quel que soit le génotype (9).

1.2.1.2.1.4 Hépatite D

Le virus de l'hépatite D (VHD ou virus delta) est un virus à ARN simple brin. C'est un virus défectif qui dépend du VHB pour sa multiplication. Ainsi, il n'y a pas d'infection par le VHD sans infection par le VHB. L'antigène delta, l'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe formée d'antigène HBs. On estime qu'environ 5 % des personnes infectées par le VHB dans le monde ont une co-infection par le VHD (10).

L'infection se manifeste par une hépatite aiguë lors de co-infection (VHB et VHD) ou de surinfection (chez un porteur chronique de VHB). Une hépatite grave est possible en cas de co-infection. Une hépatite chronique delta est fréquente en cas de surinfection. Les complications sont l'évolution vers la cirrhose avec risque de développement de carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic biologique est fait par recherche des anticorps IgG anti-delta et l'ARN du VHD dans le sérum.

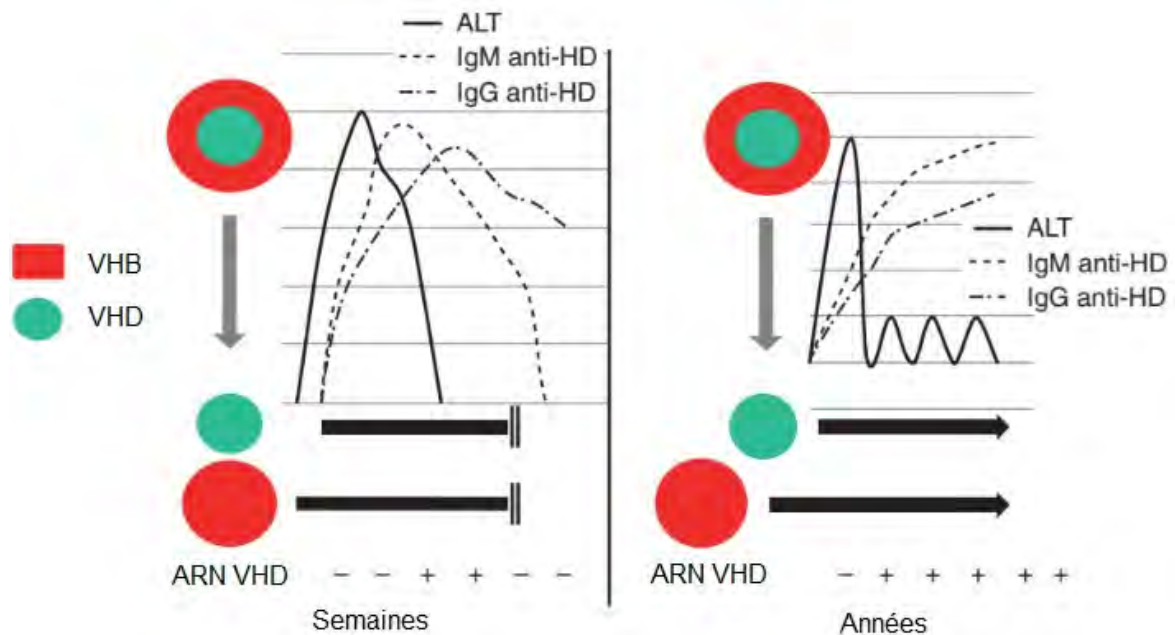


Figure 6 : Marqueurs sérologiques et virologiques du VHD lors d'une co-infection et d'une surinfection. D'après Rizzetto M., Cold Spring Harb Perspect Med 2015

Le traitement par interféron pégylé a une efficacité est très faible. La vaccination contre le VHB protège de l'infection par le VHD (9). Le Bulevirtide possède une ATU pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) (11).

De nouvelles approches thérapeutiques sont étudiées, parmi elles, l'utilisation d'interféron pégylé lambda, et le développement d'inhibiteurs de l'entrée du virus dans les hépatocytes, de son assemblage ou de sa sécrétion (10).

1.2.1.2.1.5 Hépatite E

Le virus de l'hépatite E (VHE), découvert dans les années 1980, est un virus à ARN non enveloppé. C'est un virus ubiquitaire, responsable de cas sporadiques ou d'épidémies. La transmission se fait majoritairement par voie entérique.

Il existe de nombreuses souches de VHE. La famille des *Hepeviridae* est divisée en deux genres qui sont les *Piscihepevirus* et les *Orthohepevirus*. Le genre *Orthohepevirus* est constitué de quatre espèces (de A à D). L'espèce majoritaire *Orthohepevirus A* comprend huit génotypes dont quatre principaux infectant les humains : les génotypes 1 et 2 infectent exclusivement les humains et sont retrouvés dans les pays en voie de développement, les génotypes 3 et 4 sont transmis de manière zoonotique, le 3 étant ubiquitaire et le 4 retrouvé principalement en Asie (12).

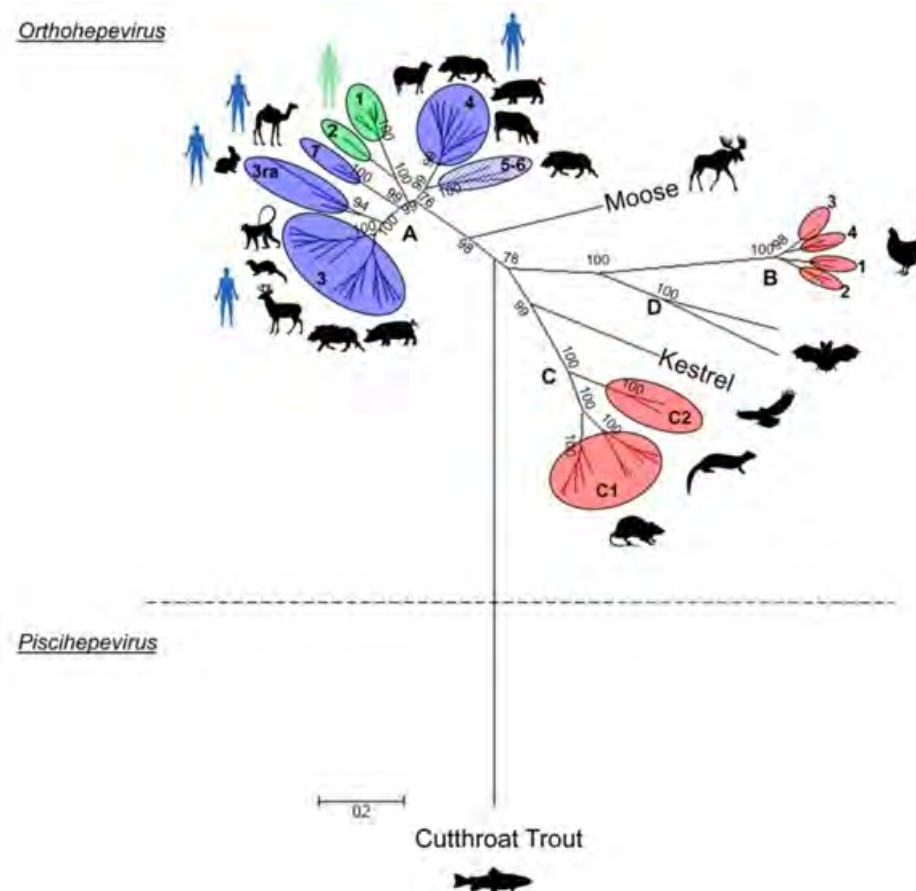


Figure 7 : Arbre phylogénétique des souches du VHE. D'après Doceul V et al, *Viruses*, 2016

Dans les pays en voie de développement, la transmission se fait par voie féco-orale (majoritairement par l'eau contaminée) alors que dans les pays industrialisés la source est zoonotique via l'ingestion de produits souillés (coquillages, légumes ou fruits contaminés par contact avec une eau souillée ou aliments issus d'un animal réservoir du virus) (13).

Après une incubation variant de 3 à 8 semaines, l'hépatite E peut se présenter sous forme :

- Asymptomatique (dans la majorité des cas)
- Symptomatique :
 - Signes cliniques non spécifiques : phase prodromique d'une durée de 10 jours maximum avec syndrome pseudo-grippal (fatigue, anorexie, fièvre) puis phase d'état avec ictère associé à des nausées/vomissements, des douleurs abdominales, une hépatomégalie ; cholestase observée dans 10 % des cas ; évolution majoritairement favorable en 3 à 5 semaines
 - Rarement formes graves, plus particulièrement chez les personnes à risques : femmes enceintes (risque maximum au 3ème trimestre) dans les pays en voie de développement ou patients avec hépatopathie chronique sous-jacente (14).

Chez les patients immunodéprimés, l'hépatite E peut évoluer vers des formes chroniques avec persistance de la virémie, détectée pendant plus de 6 mois (13). Les facteurs d'immunodépression décrits sont les immunosuppresseurs en contexte de greffe, les hémopathies et le VIH (14).

Des manifestations extra-hépatiques existent, notamment neurologiques et rénales. Les troubles neurologiques sont représentés par des syndromes de Guillain-Barré ou Parsonage-Turner, des encéphalites, des méningo-encéphalites ou des myosites. La physiopathologie reste incertaine, elle pourrait impliquer des phénomènes immuns ou des variants neurotropes du virus. Les lésions rénales plus ou moins associées à une cryoglobulinémie pourraient être liées à des dépôts de complexes immuns (12).

Au niveau biologique, on observe une cytolysé hépatique marquée avec transaminases élevées dès le début de la symptomatologie. Le diagnostic est fait par détection des anticorps anti-HEV. Les IgM sont détectées de manière précoce et peuvent persister plusieurs mois. Les IgG apparaissent peu après les IgM et peuvent être retrouvées pendant plusieurs années. Le diagnostic repose la mise en évidence de l'ARN viral dans le sérum ou les selles. La virémie est transitoire, de quelques jours avant la phase clinique à 2-3 semaines après. Le virus est excrété dans les selles de quelques jours avant la phase ictérique à 3-4 semaines après, cette période étant la phase où le patient est infectieux (14).

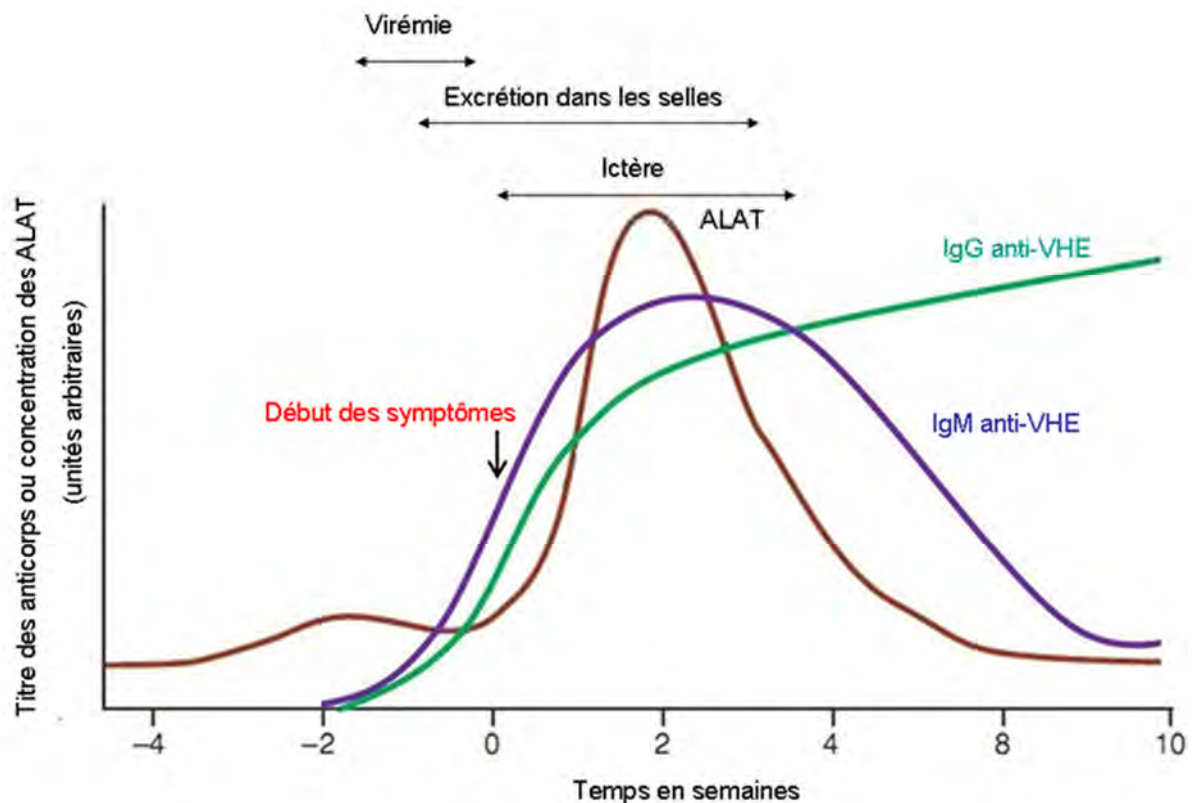


Figure 8 : Évolution des paramètres biologiques au cours de l'hépatite E. D'après Centre National de Référence VHA VHE. Hépatite E. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org>

La prévention reste la méthode la plus efficace pour lutter contre le virus, elle repose sur le respect de certaines règles d'hygiène et de cuisson des aliments. Pour les personnes les plus à risques il est déconseillé de consommer les produits dont la transmission alimentaire a été démontrée (à base de foie de porc, de sanglier ou de cerf, crus ou insuffisamment cuits) (13). Pour les patients concernés, un allègement de l'immunosuppression facilite l'élimination du VHE. La ribavirine à faible dose pendant 3 mois, peut être utilisée dans les formes chroniques (15).

Un vaccin contre le VHE est disponible en Chine uniquement (16).

1.2.1.2.2 Herpesviridae

Les virus de la famille des *Herpesviridae* peuvent causer des syndromes mononucléosiques associant fièvre, pharyngite et adénopathies. La plupart des cas est due au virus Epstein-Barr (EBV) puis au Cytomégalovirus (CMV). D'autres *Herpesviridae* peuvent être responsables, comme les virus *Herpes simplex* 1 et 2 (HSV 1/2) pour lesquels les éruptions sont des symptômes supplémentaires (17).

Le syndrome mononucléosique est caractérisé sur l'hémogramme par la présence d'un nombre élevé de cellules mononucléées hyperbasophiles correspondant à des lymphocytes T activés en réponse à l'agent infectieux.

1.2.1.2.2.1 EBV

Le virus de l'EBV ou HHV-4 pour *Human Herpesvirus 4* est un virus strictement humain dont la prévalence est supérieure à 95 % chez les sujets adultes. La transmission se fait par voie salivaire, sanguine et sexuelle. La primo-infection survient généralement à partir de l'adolescence. Elle peut être asymptomatique ou donner des symptômes correspondant à une mononucléose infectieuse. L'incubation varie entre 30 et 50 jours. Les symptômes associent fièvre modérée, asthénie, angine pseudomembraneuse, poly-adénopathies et splénomégalie. La guérison est spontanée en 10 à 15 jours. Ce virus a une latence lymphocytaire.

Le diagnostic biologique comprend une analyse sérologique avec recherche d'anticorps hétérophiles de nature IgM (MNI test) ou recherche des anticorps spécifiques IgM anti-VCA (marquant une primo-infection ou une réactivation), IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA (marqueurs d'infection ancienne). La détection et quantification du virus par PCR est possible sur sang, prélèvement cutanéomuqueux (nasopharynx), liquide céphalo-rachidien (LCR), moelle et biopsie. Une thrombopénie et/ou élévation des transaminases sont possibles.

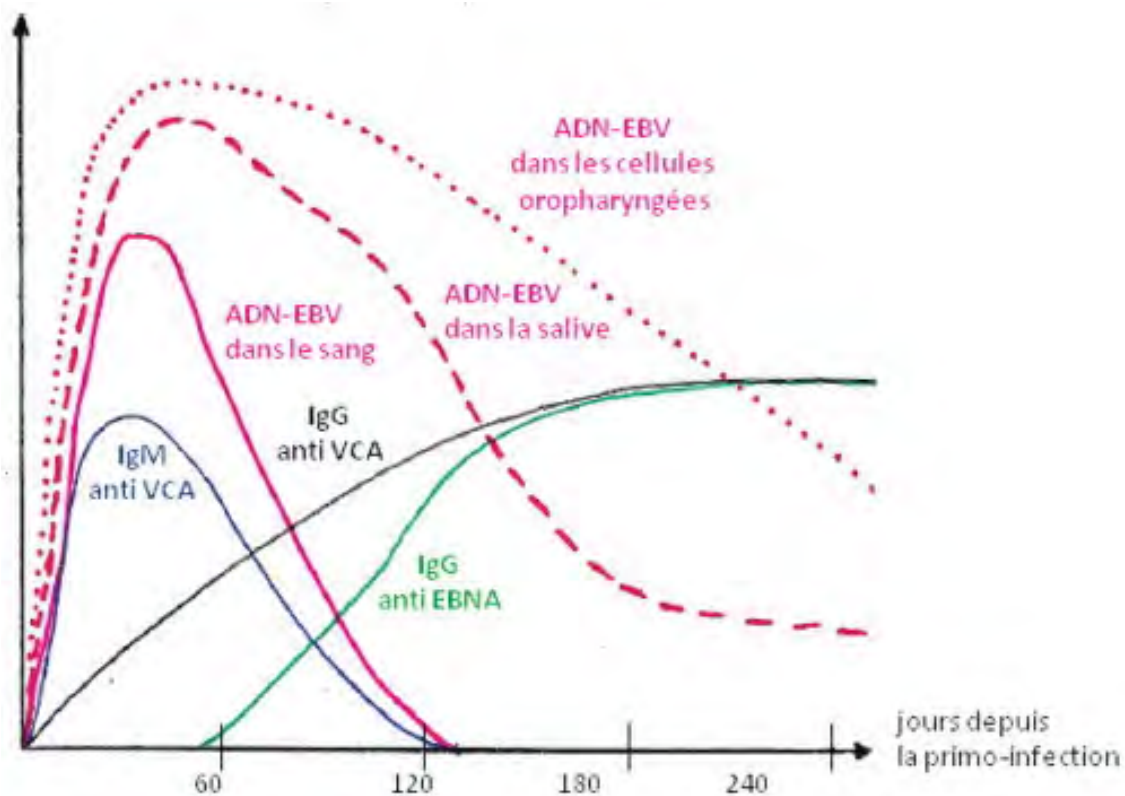


Figure 9 : Diagnostic biologique du virus EBV, d'après Odumade OA, Clin Microbiol Rev 2011

Le virus EBV infecte les lymphocytes B et certaines cellules épithéliales et les immortalise. Ces cellules B infectées sont contrôlées par les lymphocytes T. L'infection peut se compliquer de proliférations malignes (lymphome de Burkitt, carcinome du nasopharynx, lymphome de Hodgkin). Chez les patients immunodéprimés, on observe certaines manifestations comme la leucoplasie chevelue de la langue (patients infectés par le VIH), des lymphomes B (patients transplantés) ou non hodgkiniens.

Il n'existe pas de traitement spécifique ni de vaccin pour le virus EBV. La prophylaxie repose sur des mesures d'hygiène (18).

1.2.1.2.2.2 CMV

Le CMV humain ou HHV-5 est un virus strictement humain. Il se réplique dans les leucocytes et sa latence est systématique. La prévalence de l'infection par le CMV est de 50 % dans les pays développés contre presque 100 % dans les autres pays. La transmission se fait

par voies sanguine, salivaire, aérienne, sexuelle et materno-fœtale. L'infection est souvent asymptomatique mais peut donner une fièvre prolongée, des adénopathies et un syndrome mononucléosique sanguin. Les réactivations sont possibles. Chez les patients immunodéprimés, l'infection peut être responsable de rétinite, pneumopathie, encéphalite ou autres atteintes viscérales. Les infections congénitales sont le plus souvent asymptomatiques mais des séquelles tardives comme une surdité ou un retard psychomoteur sont possibles. En cas de contamination du fœtus en début de grossesse (avant la 20ème semaine d'aménorrhée) les complications classiques sont la maladie des inclusions cytomégaliqes et des malformations (lésions cérébrales, oculaires, auditives).

Le diagnostic biologique comprend la réalisation d'une sérologie avec recherche des IgM et des IgG. Les IgM sont présentes en cas de primo-infection, parfois lors de réactivation. Pour différencier les deux, l'évaluation de l'avidité des IgG est possible. La détection et quantification du virus par PCR est réalisable sur des nombreux types de prélèvements (sang, urines, biopsies, LCR, humeur aqueuse, moelle osseuse...). Un syndrome mononucléosique biologique, une cytolyse hépatique modérée et une thrombopénie peuvent être retrouvés.

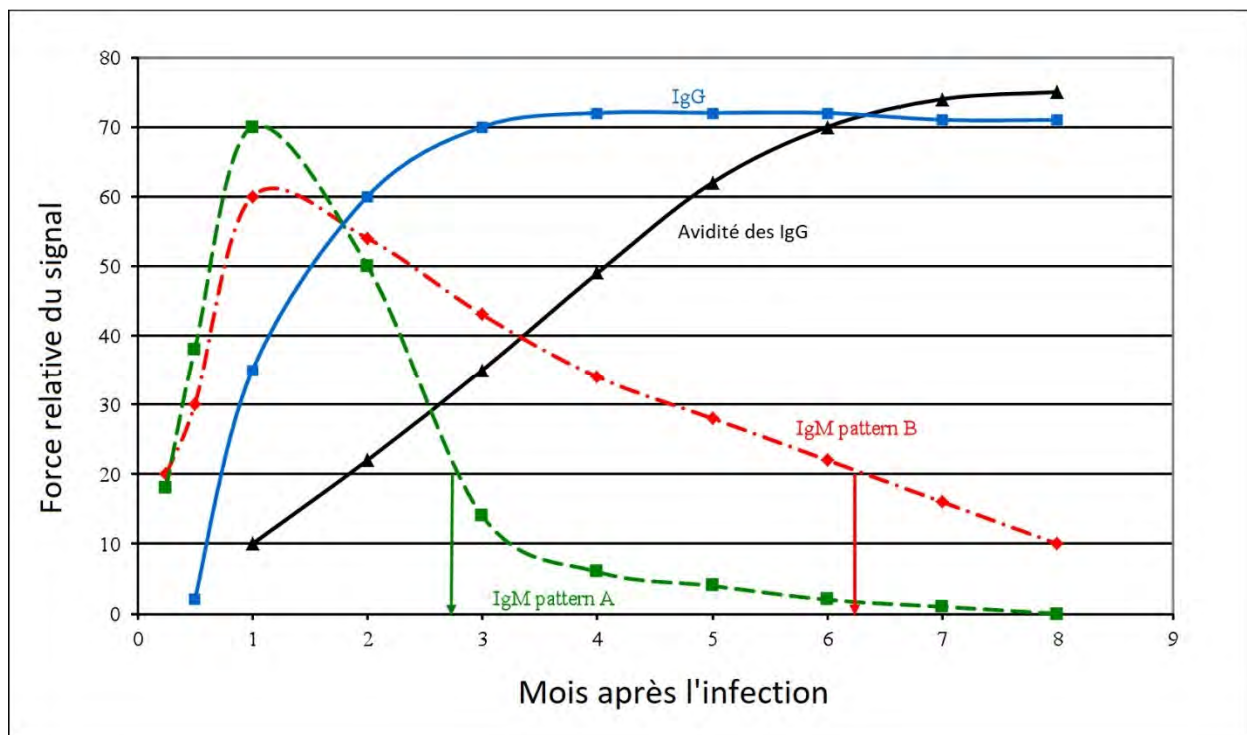


Figure 10 : Évolution des anticorps IgM et IgG dans les mois qui suivent l'infection à CMV, d'après Prince et Nixon, Clin Vaccine Immunol 2014

Le traitement curatif de première intention chez les immunodéprimés repose sur le Ganciclovir ou le Valaciclovir (atteinte oculaire ou tissulaire, relais per os). Ces molécules sont aussi utilisées pour le traitement préemptif des greffés de moelle et transplantés rénaux. Le Foscarnet et le Cidofovir sont utilisés en deuxième intention.

La prophylaxie repose sur des mesures d'hygiène, il n'existe pas de vaccin (18).

1.2.1.2.2.3 HSV

Les virus *Herpes simplex* (HSV) sont des virus strictement humains qui ont un tropisme cutané et neurologique. Leur latence se fait au niveau des ganglions nerveux sensitifs. En général, le HSV-1 est à l'origine d'atteintes cutanées, oro-pharyngées et oculaires tandis que le HSV-2 est responsable des herpès génitaux et des infections néonatales. Dans les pays développés la prévalence de l'infection est supérieure à 70 % pour HSV-1 et proche de 10 % pour HSV-2. Dans les autres régions du monde la prévalence est proche de 100 % et supérieure à 50 % respectivement. La transmission se fait par contacts directs, sexuels, salivaires ou par voie aérienne (18).

La primo-infection est asymptomatique ou bénigne (gingivo-stomatite ou éruptions cutanéomuqueuses vésiculeuses douloureuses). Les récurrences sont causées par un stress et se manifestent souvent dans un même territoire. Des méningo-encéphalites rares mais sévères sont possibles. D'autres atteintes viscérales (notamment hépatites) ou formes généralisées sévères sont décrites en cas d'infection néonatale ou d'immunodépression (18).

Le diagnostic direct par détection et quantification du génome viral (sur prélèvement cutanéomuqueux, de LCR ou autre) est à réaliser en cas de forme grave ou de doute diagnostique. Les marqueurs sérologiques sont les IgG anti-HSV (18).

Les moyens thérapeutiques utilisables sont l'Aciclovir et le Valaciclovir principalement. Ces molécules peuvent être utilisées dans différentes indications telles que le traitement des primo-infections, des récurrences, des formes oculaires, des encéphalites, des infections chez l'immunodéprimé ou la prévention des récurrences (19).

1.2.1.2.3 Autres causes virales

1.2.1.2.3.1 Rougeole

Le virus de la rougeole appartient à la famille des *Paramyxoviridae*. Malgré la diminution importante de son incidence et de sa mortalité, il est encore responsable de plus de 100 000 morts par an dans le monde (20). Très contagieux, il est transmis par inhalation de gouttelettes respiratoires, par aérosols qui peuvent rester en suspension dans l'air plusieurs heures et par contact direct avec des sécrétions infectées. Il n'existe pas de réservoir animal. Les épidémies surviennent typiquement en fin d'hiver et début de printemps dans les régions tempérées, alors qu'elles sont plus variables dans les régions tropicales. Des cycles épidémiques de 2 à 5 ans sont observés en raison de l'accumulation de patients susceptibles sur les cohortes de naissances successives et la diminution du nombre de personnes susceptibles suivant une épidémie (20).

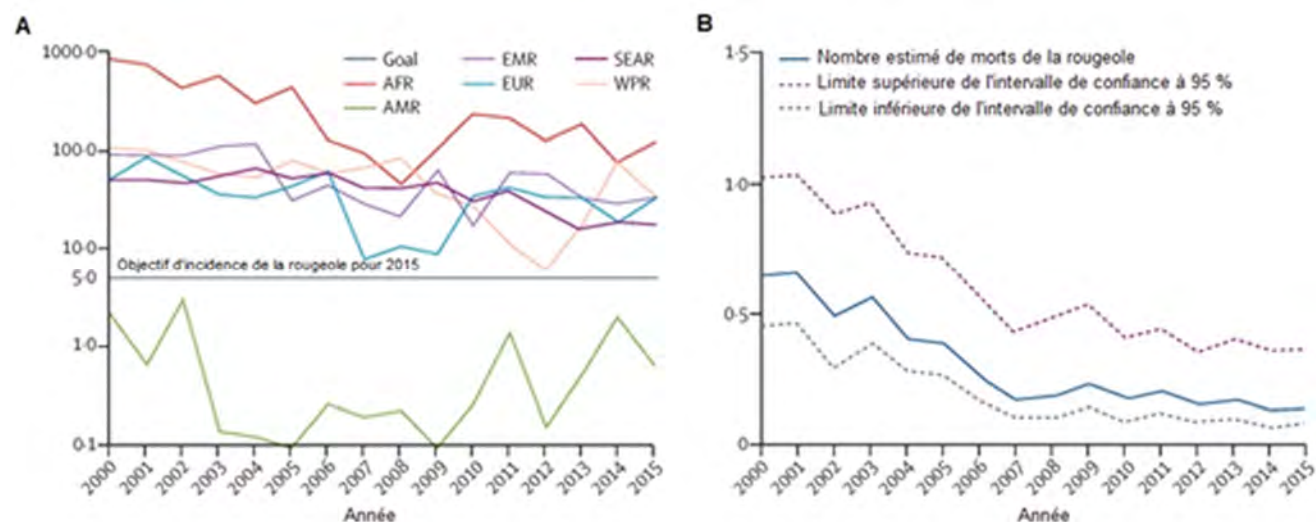


Figure 11 : Incidence et mortalité globales de la rougeole. A : Incidence de la rougeole par année (en millions de personnes, échelle logarithmique). B : Estimation du nombre annuel de morts de la rougeole de 2000 à 2015 (en millions). D'après Moss WJ, Lancet 2017

La phase prodromale dure 2 à 4 jours. Elle est constituée par des symptômes comme la fièvre, la toux (favorisant la contamination de l'entourage), une rhinite et/ou une conjonctivite. L'érythème maculo-papulaire typique apparaît dans les 2 à 4 jours suivant la fièvre. Il débute au niveau de la face puis s'étend au tronc et aux extrémités. La guérison se fait en une semaine environ. Le signe de Koplik, considéré comme pathognomonique de la rougeole, est l'apparition de plaques blanches ou bleuâtres sur fond érythémateux au niveau de la muqueuse buccale. Il apparaît 1 à 2 jours avant l'éruption cutanée.

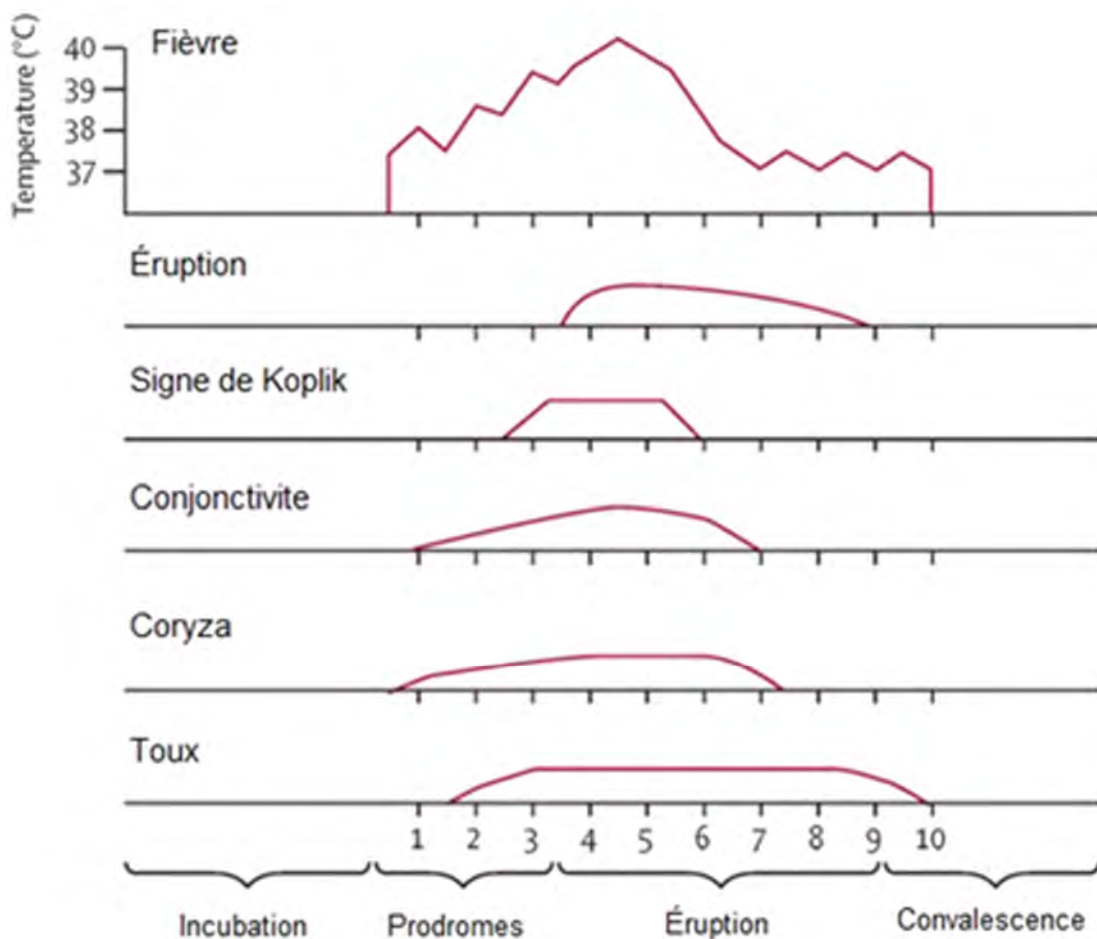


Figure 12 : Symptômes de la rougeole. D'après Moss WJ, Lancet 2017

Les complications dans les pays industrialisés incluent otite moyenne, pneumonie, diarrhée, encéphalite post-infectieuse (environ 1/1000), panencéphalite sclérosante subaiguë (encéphalite progressive chronique par démyélinisation survenant quelques années après l'infection, environ 1/10 000) et décès (1/1000). Le risque de complications est plus élevé chez les nourrissons, les adultes de plus de 20 ans, les femmes enceintes, les enfants sous-alimentés et les immunodéprimés. Chez les immunodéprimés il existe deux complications spécifiques : l'encéphalite aiguë progressive à inclusions et la pneumonie à cellules géantes de Hecht. Chez les femmes enceintes la rougeole est associée à un risque augmenté de complications type fausse couche, prématurité, bas poids de naissance et mort maternelle.

En raison des diagnostics différentiels multiples, une confirmation biologique est nécessaire. L'examen le plus courant est la sérologie avec la mise en évidence des IgM spécifiques de la rougeole. La recherche du virus par PCR est possible dans la salive, les prélèvements oropharyngés, le sang et les urines et permet le génotypage du virus pour le suivi de la diffusion et des cas d'importation (21).

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la rougeole. Une prise en charge clinique appropriée permet de réduire les complications graves de la rougeole. Les principales mesures sont la prévention de la déshydratation, la correction d'éventuelles carences et le traitement des infections bactériennes secondaires.

L'OMS recommande deux doses de complément vitaminique A à 24 heures d'intervalle pour tout enfant pour lequel le diagnostic de rougeole est posé afin de pallier un éventuel déficit en vitamine A pour prévenir les lésions oculaires et la cécité. De plus, il a été démontré que l'administration de vitamine A permettait de réduire la létalité (22).

La vaccination contre la rougeole est obligatoire en France chez tous les enfants nés depuis le 1^{er} Janvier 2018. Le schéma vaccinal est constitué d'une première dose à 12 mois et d'une deuxième dose entre 16 et 18 mois. La vaccination est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les patients immunodéprimés car elle utilise un virus vivant atténué, néanmoins, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas

être un motif d'interruption de grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination.

La prophylaxie post-exposition repose sur l'administration d'une dose de vaccin dans les 72 heures qui suivent le contact ou des immunoglobulines polyvalentes pour les personnes immunodéprimées (6).

La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire.

1.2.1.2.3.2 VIH

La primo-infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) peut être symptomatique et a initialement été décrite en 1985 comme un syndrome « de type mononucléose ». Les manifestations cliniques sont non spécifiques, les plus courantes étant fièvre, asthénie, pharyngite, éruption cutanée et symptômes gastro-intestinaux. Une élévation modérée à importante des transaminases est fréquemment retrouvée (23).

1.2.1.3 Autres causes infectieuses

D'autres virus peuvent être responsables d'augmentation des transaminases tels que les arboviroses, les adénovirus, les entérovirus, la rubéole (24), le parvovirus B19 (25), le SARS-CoV 2 (26)...

De nombreuses infections non virales peuvent causer une élévation des transaminases comme la toxoplasmose (27), la syphilis (28), la fièvre Q (29), les salmonelloses (30) et la leptospirose (31).

Certains parasites ont ou peuvent avoir un passage hépatique (distomatose, ascaridiose, amibiase, échinococcoses hydatique et alvéolaire, schistosomiase, larva migrans viscérale) (32).

1.2.1.4 Hépatite médicamenteuse/toxique

La plupart des médicaments peut être associée à une élévation des tests hépatiques (33). Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les statines, les antiépileptiques, les antibiotiques et les antituberculeux. Les préparations en vente libre, phytothérapeutiques, l'exposition à des toxiques (colles, solvants, champignons) ou encore l'usage de drogues illicites peuvent être en cause.

L'hépatotoxicité est en général dose-dépendante, prévisible, apparaissant après un court délai. Plus rarement, elle est idiosyncrasique et dose-indépendante avec un délai d'apparition plus long. Le mécanisme des lésions hépatiques peut être cytolytique, cholestatique ou mixte. Il est souvent spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régiosélective du lobule hépatique. Un mécanisme immuno-allergique ou d'hypersensibilité survient fréquemment après un délai, favorisé par une réexposition, et est associé à une fièvre, une éruption cutanée ou une hyperéosinophilie (exemple : drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome – DRESS (34)). Le degré des lésions hépatiques n'est pas obligatoirement proportionnel à l'importance de l'élévation des transaminases. L'hépatotoxicité devient significative lorsque la perturbation du bilan hépatique est accompagnée de manifestations cliniques comme l'asthénie, l'anorexie, les nausées, la douleur de l'hypochondre droit, l'ictère, l'encéphalopathie) (35).

L'intoxication au paracétamol induit une hépatite cytolytique dose-dépendante. La toxicité est liée à sa métabolisation (par les cytochromes P450) en N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui est hépatotoxique. La NAPQI induit une saturation des voies de glucuro- et sulfo-conjugaison avec déplétion des réserves de glutathion cellulaire puis se lie de façon covalente aux protéines intracellulaires ce qui aboutit à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire. La N-acétylcystéine administrée en cas d'intoxication au paracétamol prévient les lésions en produisant de la cystéine qui agit comme un donneur de glutathion. La possibilité d'une toxicité du paracétamol à dose thérapeutique a été évoquée mais le mécanisme reste mal documenté (35).

L'hépatite alcoolique aiguë peut être asymptomatique ou se manifester par un tableau subaigu fébrile, un ictère et une hépatomégalie douloureuse ou une décompensation de cirrhose éthylique sous-jacente. Les transaminases sont rarement supérieures à 300 UI/L, avec un rapport ASAT/ALAT supérieur à deux. On note aussi une augmentation de la bilirubine, des GGT, des IgA (et IgG et IgM), une hyperleucocytose, une diminution du TP et de l'albumine. Les lésions hépatiques sont causées par l'acétaldéhyde, des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres induisant une altération mitochondriale. Le diagnostic de certitude est fait sur biopsie hépatique (par voie transjugulaire) qui met en évidence une ballonnisation avec nécrose acidophile des hépatocytes dans la région centro-lobulaire associée à une infiltration par des polynucléaires neutrophiles et une fibrose périsinusoïdale. Les hépatocytes contiennent des mitochondries géantes et des corps hyalins de Mallory. La stéatose hépatique macrovacuolaire est quasi-constante. La guérison est lente malgré l'arrêt de l'alcool. Une alimentation hypercalorique est conseillée. Un traitement par corticoïdes (ou par pentoxifylline) est mis en place en cas d'hépatite alcoolique sévère (36). La transplantation hépatique est envisagée seulement en cas d'abstinence certaine (35).

Les substances toxiques, industrielles ou domestiques sont le plus souvent responsables d'une toxicité aiguë avec une cytolyse importante. Dans ces cas il faut rechercher un lien chronologique avec l'activité professionnelle. L'intoxication à la vitamine A doit être connue en raison de son hépatotoxicité. Les toxicomanies chroniques (cocaïne, crack, ecstasy) peuvent générer des hépatites fulminantes. L'amanite phalloïde est responsable par nécrose hépatocytaire de 90% des décès liés à une intoxication par champignon. Enfin, les toxiques et solvants industriels (tétrachlorure de carbone et trichloroéthylène) peuvent engendrer des hépatites cytolytiques graves, moins fréquentes du fait de la prévention instaurée en milieu de travail.

Le **tableau 2** résume les principaux médicaments responsables d'hépatite toxique selon le profil biologique rencontré. Le **tableau 3** présente les autres substances pouvant causer une altération des tests hépatiques.

Tableau 2 : Étiologies et profils biologiques d'hépatopathie d'origine médicamenteuse. D'après Navarro VJ, N Engl J Med 2006

Hépatocellulaire (élévation d'ALAT)	Mixte (élévation d'ALAT et des PAL)	Cholestatique (élévation PAL et BBT)
Acarbose Acide valproïque AINS Allopurinol Amiodarone Baclofène Bupropion Fluoxétine HAART Isoniazide Kétoconazole Lisinopril Losartan Méthotrexate Oméprazole Paracétamol Pyrazinamide Rifampicine Risperidone Sertraline Statines Tétracycline Trazodone	Amitriptyline Azathioprine Captopril Carbamazépine Clindamycine Co-trimoxazole Enalapril Nitrofurantoïne Phénobarbital Phénytoïne Sulfamides Trazodone Vérapamil	Chlorpromazine Clopidogrel Co-amoxicilline Contraceptifs oraux Erythromycine Irbésartan Mirtazapine Œstrogènes Stéroïdes anabolisants Terbinafine Tricycliques

Tableau 3 : Substances hépatotoxiques. D'après Green RM, Gastroenterology 2002

Herbes et médecine alternative	Substances illicites	Toxines
Cartilage de requin Ephédra Feuille de Chaparral Gentiane Germandrée petit-chêne Jin Bu Huan Kava kava Scutellaire Vitamine A	Cocaïne Ecstasy (MDMA) Phéncyclidine (PCP) Stéroïdes anabolisants	Amanite phalloïde Chloroforme Diméthylformamide Hydrazine Hydrofluorocarbures 2-Nitropropane Tétrachlorométhane Trichloréthylène Toluène

1.2.1.5 Obstruction de la voie biliaire principale (VBP)

La lithiase biliaire touche 20 % de la population dans les pays occidentaux. Elle est symptomatique dans 20 % des cas avec une migration du calcul dans le canal cystique ou la voie biliaire principale (VBP) dans la moitié des cas. Le dépistage de la lithiase biliaire n'est pas indiqué en raison de la fréquence élevée de cas asymptomatiques. Les calculs peuvent être de nature cholestérolique (80 %), pigmentaire (20 %) ou mixte.

L'obstruction de la VBP peut se retrouver en cas de migration lithiasique ou d'angiocholite.

Les petits calculs peuvent migrer dans la VBP. Cliniquement, on retrouve une douleur de colique hépatique c'est-à-dire brutale, souvent intense, localisée dans l'épigastre ou l'hypochondre droit, qui inhibe l'inspiration forcée et irradie vers l'épaule droite ou la fosse lombaire droite. Il n'y a pas de fièvre ou d'ictère puisque le blocage est transitoire. Au niveau biologique, on observe une élévation transitoire des transaminases mais des taux de bilirubine et de GGT normaux. Une dilatation modérée et un calcul de la VBP est rarement mis en évidence à l'échographie.

L'angiocholite est l'infection aiguë de la VBP. Elle est le plus souvent due à l'enclavement d'un calcul au niveau de la VBP mais peut aussi être causée par des parasites migrants (ascaris, douve) ou une compression extrinsèque (tumeurs, adénopathies, pancréatite chronique). Les symptômes sont une douleur biliaire, de la fièvre et un ictère. Biologiquement, on retrouve une cholestase ictérique avec élévation préférentielle de la bilirubine conjuguée, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une élévation des transaminases fréquente à la phase aiguë de l'obstruction. Des hémocultures peuvent mettre en évidence des germes d'origine digestive. L'imagerie à réaliser en première intention est l'échographie pour rechercher un ou plusieurs calculs de la VBP et une dilatation des voies biliaires. Les examens les plus sensibles sont la cholangio-IRM et l'écho-endoscopie. Les principales complications sont le choc septique et l'angiocholite "ictéro-urémigène" (angiocholite associée à une insuffisance rénale). Le traitement de l'angiocholite est constitué

d'une antibiothérapie à large spectre et d'une décompression biliaire (cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique en première intention ou drainage transcutané par guidage échographique).

Dans les rares situations où des calculs de la VBP sont découverts de manière fortuite, la désobstruction est indiquée (9).

1.2.1.6 Hépatites auto-immunes

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire chronique du foie de cause indéterminée, associée le plus souvent à la présence d'auto-anticorps. Elle atteint préférentiellement les femmes jeunes avec des antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune. L'hépatite auto-immune se présente par une élévation fluctuante et chronique de l'activité sérique des transaminases ou comme une hépatite fulminante. Il existe deux grands types : le type 1, avec présence d'anticorps anti-actine et anti-SLA (Soluble Liver Antigen), plus fréquent chez l'adulte et le type 2 avec anticorps anti-LKM (Liver Kidney Microsomes) quasi-exclusivement chez l'enfant. Le diagnostic est constitué d'une élévation chronique modérée des transaminases (autres causes exclues), d'une élévation des gammaglobulines (IgG), de la présence d'autoanticorps chez la plupart des patients et d'une biopsie hépatique montrant des lésions autour de l'espace porte créant une hépatite d'interface aussi appelée "piecemeal necrosis". Le traitement repose sur la prednisolone seule ou en association avec l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. La principale complication de l'hépatite auto-immune est la cirrhose (37).

Cas particulier des hépatites dysimmunitaires :

Une atteinte hépatique peut être retrouvée dans les maladies systémiques inflammatoires. L'atteinte hépatique est fréquente dans la périartérite noueuse et la vascularite cryoglobulinémique. Elle paraît la plus significative dans le lupus systémique, la maladie de Still de l'adulte, le syndrome de Gougerot-Sjögren et la sarcoïdose (38,39).

1.2.1.7 Atteintes hépatiques de la grossesse

1.2.1.7.1 Cholestase gravidique

La cholestase gravidique est une pathologie touchant environ 1 % des grossesses. Les facteurs de risque sont l'âge, la multiparité et la gémellité. Des facteurs génétiques sont suggérés par l'existence de formes familiales et un taux élevé de récurrence chez une même patiente, ainsi que des facteurs non génétiques par des variations saisonnières de l'incidence de la maladie.

La cholestase gravidique se manifeste classiquement par un prurit apparaissant au 3^{ème} trimestre de la grossesse, prédominant aux extrémités et non précédé de lésion cutanée. Un ictère peut suivre pour 10 % des patientes.

Dans la plupart des cas l'activité des transaminases est augmentée (entre 2 à 10 fois la normale, en prenant en considération que leur activité au cours de la grossesse est généralement abaissée de 25 %). L'activité de GGT est habituellement normale. Le marqueur biologique le plus sensible et spécifique est l'augmentation de la concentration sérique des acides biliaires totaux à jeun (> 14 µmol/L). Un taux à jeun > 40 µmol/L est en faveur d'un risque de complications fœtales.

Le diagnostic de cholestase gravidique repose donc sur les critères suivants :

- Prurit sans dermatose évidente
- Augmentation des acides biliaires à jeun avec généralement une élévation concomitante des transaminases
- Absence d'autre cause de prurit, cytolyse ou cholestase
- Disparition complète des anomalies après l'accouchement.

La principale complication maternelle est l'hémorragie du post-partum en cas de cholestase ictérique prolongée avec carence en vitamine K. Le risque de récurrence (de sévérité variable) en cas de future grossesse varie entre 40 et 60 %.

La gravité de la maladie est liée au risque de complications fœtales qui sont majoritairement l'accouchement prématuré (19 à 60 %) et la mort fœtale in utero (1 à 2 %). Les autres complications sont représentées par la contamination du liquide amniotique par le méconium, la détresse fœtale et la bradycardie fœtale. La physiopathologie de la maladie repose sur la vasoconstriction placentaire, l'augmentation de la sensibilité utérine aux effets de l'ocytocine et l'altération de la contractilité des cardiomyocytes fœtaux induites par les acides biliaires.

Le traitement médical est la prescription de doses progressives d'acide ursodésoxycholique. Le traitement peut être obstétrical par déclenchement du travail à partir de 37-38 semaines d'aménorrhée de manière systématique ou en présence de critères de mauvais pronostic (diminution du rythme cardiaque fœtal ou des mouvements actifs fœtaux, taux d'acides biliaires maternels > 40 µmol/L, taux de bilirubine maternel > 30 µmol/L (40).

1.2.1.7.2 HELLP syndrome

HELLP est l'acronyme pour *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets count*. C'est une microangiopathie gravidique sévère considérée comme une forme clinique de pré-éclampsie, mais pouvant survenir en l'absence de signes de pré-éclampsie.

Les signes cliniques principaux sont :

- La douleur épigastrique en barre, irradiant dans le dos et évoluant par crises souvent nocturnes
- L'hypertension artérielle gravidique
- Les nausées/vomissements
- Les œdèmes et la prise de poids.

Le diagnostic biologique est fait devant l'association d'une protéinurie, d'une thrombopénie, d'une élévation des transaminases et d'une hémolyse (baisse de l'hématocrite

et de l'hémoglobine, hémoglobinurie, diminution de l'haptoglobine, élévation de la bilirubine et des LDH, présence de schizocytes au frottis sanguin).

La physiopathologie de cette microangiopathie thrombotique disséminée repose sur un défaut d'implantation trophoblastique qui engendre un déséquilibre local d'expression des médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs aboutissant à une ischémie placentaire. Celle-ci entraîne ensuite une vasoconstriction systémique (par relargage de substances et activation des polynucléaires neutrophiles se fixant sur l'endothélium vasculaire) puis une activation inadaptée de la coagulation. Les lésions hépatiques prédominent en zone périportale et correspondent à des dépôts de fibrine dans les sinusoides hépatiques, une nécrose hépatocytaire focale, des thromboses et hémorragies intra-hépatocytaires.

La prise en charge du HELLP syndrome doit être réalisée dans une structure comprenant une réanimation maternelle et néonatale. Le traitement médical est constitué par des traitements antihypertenseurs, vasodilatateurs périphériques, des transfusions de plaquettes si thrombopénie sévère avec saignement actif ou risque hémorragique, de culots globulaires si anémie sévère ou mal tolérée, de PFC/fibrinogène si troubles de la coagulation, et anticonvulsivants si signes d'éclampsie. Les corticoïdes sont utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale. Le traitement étiologique est l'interruption de la grossesse, systématique au-delà de 34 S.A. ou en présence de signes de souffrance fœtale aiguë, hématome rétro-placentaire ou sous-capsulaire du foie, signes de CIVD, thrombopénie inférieure à 50 G/L ou HTA non contrôlée.

La mortalité maternelle est variable, de 1 à 24 %, majoritairement liée à des syndromes vasculo-rénaux sévères et des hémorragies hépatiques ou cérébro-méningées. L'hématome sous-capsulaire du foie est une complication classique du HELLP syndrome, entraînée par la congestion sinusoidale avec hyperpression parenchymateuse.

Le pronostic fœtal est lié au degré de prématurité (41).

1.2.1.7.3 Hyperemesis gravidarum ou vomissements incoercibles de la grossesse

Les nausées et les vomissements sont fréquents au cours de la grossesse, et sont considérés comme physiologiques lorsqu'ils n'entraînent pas d'altération de l'état général ou d'anomalies biologiques. L'*hyperemesis gravidarum* est défini par l'association de vomissements incoercibles entraînant une déshydratation, une cétose et une perte de poids de 5% ou plus. On le retrouve pour 0,3 à 2 % de toutes les grossesses.

Cette pathologie survient généralement dès la quatrième semaine d'aménorrhée et disparaît aux alentours de la dix-huitième ou vingtième semaine. Sa physiopathologie est incertaine. Les facteurs de risque sont un indice de masse corporelle (IMC) augmenté, une maladie psychiatrique préexistante, une grossesse molaire, un diabète préexistant ou une grossesse multiple. Une hyperthyroïdie biologique est mise en évidence dans 60% des cas, survenant en raison de fortes concentrations sériques de gonadotrophine chorionique humaine ayant un effet TSH-like. Les transaminases sériques peuvent s'élever jusqu'à vingt fois la normale et la bilirubine jusqu'à quatre fois. Les anomalies biochimiques courantes sont l'urée et la créatinine augmentées, l'hypophosphatémie, l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie. Elles se normalisent rapidement après la résolution des vomissements. Le traitement comprend une réhydratation par voie intraveineuse, l'administration d'antiémétiques et une supplémentation vitaminique (notamment en thiamine, afin d'éviter une encéphalopathie de Wernicke). Les cas sévères peuvent bénéficier d'un traitement de prednisone (42).

1.2.1.7.4 Stéatose aiguë de la grossesse ou stéatose gravidique

La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) est rare mais est une urgence médico-obstétricale en raison d'une mortalité materno-fœtale pouvant s'élever à 20%. Cette affection survient au cours de la deuxième partie de la grossesse et consiste en une micro-stéatose hépatocytaire provoquant une insuffisance hépatique. La SHAG fait partie des cytopathies mitochondriales, sa physiopathologie est due à une anomalie de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras chez le fœtus et la mère. Les acides gras du fœtus

s'accumulent et reviennent dans la circulation maternelle, puis se déposent dans le foie, entraînant une insuffisance hépatique chez la mère. La présentation clinique varie d'une douleur abdominale avec nausées à l'encéphalopathie hépatique avec ictère. Les anomalies biologiques les plus fréquentes sont l'augmentation des transaminases, de l'acide urique sérique et de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine. L'hypoglycémie est un signe de mauvais pronostic et une leucocytose se retrouve chez 98% des patientes. Une provocation rapide de l'accouchement est essentielle. Après l'accouchement, les femmes peuvent développer une phase cholestatique pouvant durer plusieurs semaines. La transplantation hépatique peut être envisagée dans les cas graves. Une recherche de pathologies associées à des défauts de l'oxydation des acides gras (hypoglycémies non cétoïques, insuffisance hépatique, myopathies) doit être effectuée chez l'enfant (42).

1.2.1.8 Maladies chroniques du foie

1.2.1.8.1 Stéato-hépatite non-alcoolique (*Non-Alcoholic SteatoHepatitis, NASH*)

La NASH fait partie, avec la stéatose hépatique (*Non-Alcoholic Fatty Liver, NAFL*), des stéatopathies non-alcooliques (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*). Les facteurs de risque de développer une NAFLD sont l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique (obésité abdominale, hypertension artérielle, insulino-résistance, dyslipidémie) et certains facteurs génétiques. Par définition, la NAFLD n'est pas liée à une consommation excessive d'alcool. La NASH peut évoluer en cirrhose et en carcinome hépatocellulaire (sans cirrhose) (43).

Le diagnostic de NASH est fait sur biopsie hépatique. Elle met en évidence une inflammation lobulaire, une ballonnisation ou clarification hépatocytaire, des corps de Mallory-Denk et une fibrose. La biologie montre une élévation modérée des transaminases et dans 50 % des cas une augmentation des GGT. La physiopathologie de la NASH serait une surcharge de substrats métaboliques primaires (glucose, fructose et acides gras) dans le foie entraînant une déviation des acides gras vers des voies métaboliques qui favorisent les lésions cellulaires et une réponse inadaptée à ces lésions (44).

Le traitement repose sur des règles hygiéno-diététiques incluant une alimentation équilibrée, la perte de poids si nécessaire et la pratique régulière d'exercice physique. La chirurgie bariatrique est une bonne option pour une minorité de patients et a montré une résolution de la NASH et de la fibrose pour certains (44).

La NAFLD est devenue très courante avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des autres composantes du syndrome métabolique (estimée dans la population générale mondiale à au moins 20% ; la prévalence de la NASH serait probablement autour de 3-5% et celle des cirrhoses induites est inconnue (45)). Il est prévu qu'elle devienne une des causes majeures d'indication de la transplantation hépatique dans le futur.

1.2.1.8.2 Granulomatoses hépatiques

Le plus souvent asymptomatiques, les granulomatoses hépatiques sont révélées par une anomalie biologique isolée (élévation modérée des transaminases ou des phosphatases alcalines). La tuberculose et la bilharziose sont les causes infectieuses les plus répandues dans le monde, les causes fongiques et virales sont moins fréquentes. La sarcoïdose est la cause non infectieuse la plus fréquente. La biopsie hépatique peut révéler une étiologie spécifique (œufs de schistosomes, nécrose caséuse de la tuberculose, microorganismes mycosiques) mais des examens supplémentaires sont souvent nécessaires (46,47).

1.2.1.8.3 Infiltrations néoplasiques

Les pathologies néoplasiques du foie sont susceptibles de donner une élévation des transaminases. La cholestase prédomine en général sur la cytolyse. L'envahissement du foie par des cellules tumorales (lymphomes, hémopathies, métastases de tumeurs solides) peut entraîner une cytolyse chronique, par la destruction des hépatocytes ou un envahissement vasculaire. La tumeur maligne primitive la plus fréquente est le carcinome hépatocellulaire. Les tumeurs primitives avec métastases au niveau du foie les plus souvent retrouvées sont les adénocarcinomes du tube digestif, les tumeurs mammaires, les carcinomes anaplasiques

(bronchiques en particulier), les mélanomes et les tumeurs endocrines. En cas de lymphome hépatique et en particulier dans le lymphome d'Hodgkin l'importance de l'atteinte hépatique conditionne la classification par stades et le traitement, mais son évaluation est souvent difficile (48,49).

1.2.1.8.4 Amylose

L'amylose est constituée par le dépôt de protéines fibrillaires insolubles dans les espaces extracellulaires. L'atteinte histologique hépatique est très fréquente dans les amyloses AA (dépôt de protéine AA secondaire à une inflammation) et AL (dépôt de chaînes légères des immunoglobulines) mais il n'y a pas de corrélation entre son importance et l'expression clinique. L'atteinte hépatique peut être le mode de découverte de la maladie avec une hépatomégalie volumineuse contrastant avec des perturbations du bilan hépatique modestes. La biopsie hépatique ne doit être faite que si le diagnostic d'amylose n'a pu être obtenu à partir d'un autre tissu (50).

1.2.1.8.5 Cholangite sclérosante primitive (CSP)

La CSP correspond à une inflammation, une fibrose et une destruction progressive des voies biliaires à l'intérieur ou à l'extérieur du foie, conduisant progressivement à une cirrhose biliaire. Les sténoses sont à l'origine d'une cholestase pouvant elle-même, si elle est prolongée, engendrer une fibrose. La cholangite sclérosante primitive est souvent associée à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (51).

1.2.1.9 Causes génétiques

1.2.1.9.1 Hémochromatose primitive

Il existe quatre types d'hémochromatose héréditaire, toutes dues à des mutations impactant la capacité d'inhibition de l'absorption du fer lorsque les réserves sont excessives. La plus fréquente est l'hémochromatose de type 1 liée à une mutation du gène HFE.

Les effets de la surcharge en fer sont similaires dans tous les types et induisent une maladie hépatique (menant à la cirrhose), une pigmentation de la peau, un diabète, une arthropathie, des troubles de l'érection, et parfois une insuffisance cardiaque.

Le diagnostic est fait en mesurant le taux de ferritine sérique et, si elle est élevée, en confirmant l'augmentation du fer sérique et de la saturation de la transferrine. L'analyse génomique permet le diagnostic d'hémochromatose héréditaire causée par des mutations du gène HFE. Les autres types d'hémochromatose sont suspectés en cas de signes de surcharge en fer sans mutation du gène HFE. La biopsie hépatique permet d'identifier une cirrhose. L'élévation des transaminases est souvent modérée.

Le traitement se fait par saignées et en modérant la consommation d'alcool (52).

1.2.1.9.2 Maladie de Wilson (MW)

La maladie de Wilson est une pathologie liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme due à la mutation du gène d'un transporteur de métaux lourds, l'ATP7B porté par le chromosome 13. La transmission se fait de façon autosomique récessive (42). L'incidence en France est estimée de 1/30 000 à 1/100 000 nouveaux cas par an. Sa prévalence est estimée à 1/25 000 (53).

L'hépatite est la première manifestation de la maladie, elle est habituellement progressive mais parfois brutale. L'hépatomégalie peut s'accompagner d'une élévation des transaminases, d'une asthénie, d'anorexie/amaigrissement. Un ictère ainsi qu'une ascite, ou des troubles de la conscience peuvent apparaître et témoignent d'une insuffisance hépatique grave. Dans certains cas, l'atteinte du foie évolue vers une cirrhose. Les autres signes cliniques dus à l'accumulation du cuivre dans les organes sont neurologiques et psychiatriques, rénaux, cardiaques et ostéo-articulaires. Deux tiers des malades présentent un anneau brun-verdâtre caractéristique en périphérie de l'iris, dit de Kayser-Fleischer, qui témoigne d'un dépôt de cuivre au niveau de la cornée mais ne gêne pas la vision.

Le diagnostic de la maladie de Wilson repose sur un faisceau d'arguments incluant l'examen clinique, la biologie (diminution de la céruléoplasminémie et augmentation du

cuivre urinaire sur 24h), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébral, la biopsie hépatique avec dosage du cuivre hépatique et l'analyse moléculaire avec recherche de la mutation de l'ATP7B (54).

Le traitement est constitué par des chélateurs du cuivre (D-Pénicillamine et triéthylènetétramine) et l'acétate de zinc. Ce dernier bloque l'absorption intestinale du cuivre en induisant la synthèse d'une métallothionéine intestinale qui a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et accroît son excrétion fécale. Dans le foie, il induit également la synthèse de métallothionéines fixant le cuivre et empêchant son passage dans le sang (54).

En cas d'échec ou dans les formes avec hépatite fulminante, la transplantation hépatique doit être considérée (55).

1.2.1.9.3 Déficit en alpha-1-antitrypsine

Le déficit en alpha-1-antitrypsine est une maladie autosomique récessive qui doit être suspectée en cas d'emphysème inexpliqué, d'hépatopathie (en particulier chez les nouveau-nés), de panniculite ou de bronchectasie.

La biologie montre des taux sériques d'alpha-1-antitrypsine < 80 mg/dL (< 15 mmol/L) et le diagnostic est confirmé par génotypage.

On peut traiter des patients sélectionnés (non-fumeurs ayant deux allèles anormaux, qui ont une fonction respiratoire altérée de manière légère ou modérée et des concentrations sériques d'alpha-1-antitrypsine) par de l'alpha-1-antitrypsine humaine purifiée. Une transplantation hépatique peut être envisagée en cas de développement d'une insuffisance hépatique (56).

1.2.1.10 Causes diverses

1.2.1.10.1 Glycogénose hépatique

La glycogénose hépatique, dans un contexte de déséquilibre glycémique majeur, se caractérise par des douleurs abdominales, une anorexie, des nausées et des perturbations du bilan hépatique (57).

1.2.1.10.2 Anorexie mentale

Les perturbations du bilan hépatique sont fréquentes dans l'anorexie mentale, elles peuvent survenir au cours de la phase d'amaigrissement ou au cours de la phase de réalimentation. L'insuffisance hépatique aiguë avec hypertransaminasémie majeure est observée dans certains cas d'anorexie très sévère avec index de masse corporelle (IMC) < 13,5 kg/m² (58).

Une hypothèse est que l'autophagie (mécanisme initialement physiologique) durant la première phase de perte de poids entraîne des anomalies modérées du bilan hépatique et permet de faire face à la privation de nutriments. Lorsque le jeûne perdure, l'activation excessive de l'autophagie conduit à la mort des hépatocytes et à une insuffisance hépatique (59).

1.2.1.10.3 Traumatismes hépatiques

Du fait de sa position antérieure dans l'abdomen et de sa fragilité au niveau du parenchyme et de la capsule, le foie est vulnérable lors de traumatismes abdominaux. Les traumatismes abdominaux contondants les plus fréquents sont dus aux accidents de la voie publique ou aux chutes (60).

1.2.1.10.4 Maladie de Horton

L'artérite à cellules géantes ou Maladie de Horton peut se présenter de manière variable, associant signes généraux, céphaliques ou extra-céphaliques. Sur le bilan biologique, la présence d'une cholestase peut être retrouvée chez plus de 25 % des patients. Des cas avec élévation des transaminases associée ont été décrits (61).

1.2.1.10.5 Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) survient après une allogreffe et est induite une réaction des lymphocytes T immunocompétents du greffon contre les antigènes du donneur. Les organes principalement touchés sont la peau, le tractus gastro-intestinal et le foie (pouvant entraîner hépatite et cholestase) (62).

1.2.2 Causes extra-hépatiques

1.2.2.1 Causes musculaires

L'élévation des transaminases, associée à l'augmentation de la créatine kinase (CK), peut révéler une souffrance musculaire. C'est le cas des myopathies inflammatoires comprenant la polymyosite, la dermatomyosite, la myopathie nécrosante, les syndromes de chevauchement avec myosite dont le syndrome des anti-synthétases et la myosite à inclusions (63).

La rhabdomyolyse est une entité clinique caractérisée par la destruction du muscle squelettique avec la libération du contenu enzymatique intracellulaire dans le sang menant à des complications systémiques, la plus fréquente étant l'insuffisance rénale aiguë (64). Des cas de rhabdomyolyse induite par un exercice physique intense inhabituel sont décrits et de plus en plus courants avec l'augmentation de la popularité de l'activité physique (65).

1.2.2.2 Hémyolyse

L'hémolyse induit une interférence due à la libération dans le sérum ou plasma de constituants présents en beaucoup plus grande quantité dans les globules rouges que dans le plasma ou sérum. Il s'agit, entre autres, du potassium, de la LDH et des transaminases (66).

1.2.2.3 Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) correspondant à une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Il associe des signes cliniques peu spécifiques (fièvre, altération de l'état général, hépatosplénomégalie, adénopathies) et des éléments biologiques évocateurs (bi- ou pancytopénie, altération du bilan hépatique, coagulopathie, augmentation de la LDH, de la ferritine et des triglycérides) (67).

1.2.2.4 Maladie cœliaque

La maladie cœliaque peut également être à l'origine d'une élévation des transaminases isolée, en l'absence de signe digestif évocateur. Plus de 20 % des patients avec une maladie cœliaque récemment diagnostiquée ont des perturbations des transaminases qui se normalisent la plupart du temps avec un régime sans gluten (68).

1.2.2.5 Dysthyroïdies

Les dysthyroïdies sont fréquemment associées à une perturbation des transaminases et des PAL, principalement d'origine osseuse. Le traitement de la pathologie sous-jacente permet une correction de l'anomalie observée (69).

1.2.2.6 Insuffisance surrénalienne chronique

L'insuffisance surrénalienne est la cause endocrine la plus rare qui peut se compliquer d'anomalies du bilan hépatique. La maladie d'Addison est décrite comme une cause d'élévation modérée des transaminases (70). Des cas d'insuffisance surrénalienne avec élévation importante des transaminases ont été décrits (71).

1.2.2.7 Macroenzymes

Les macro-enzymes sont des enzymes qui ont une masse moléculaire plus élevée que l'enzyme correspondante retrouvée normalement dans des conditions physiologiques ou pathologiques. Elles sont formées par auto-polymérisation ou liaison avec d'autres éléments du sérum. Leur clairance est ralentie par rapport aux autres enzymes ce qui induit leur accumulation dans le plasma et ainsi une augmentation isolée de l'activité de l'enzyme correspondante dans l'échantillon sanguin. La présence d'une macroenzyme peut mener à des erreurs d'interprétation des analyses biochimiques. Elles sont néanmoins intéressantes car souvent associées à diverses pathologies et pourraient constituer de possibles marqueurs diagnostiques. Les macroenzymes peuvent être classées en deux groupes (macroenzymes de type 1 et de type 2). Les macroenzymes de type 1 sont formées par l'association de l'enzyme avec des immunoglobulines, habituellement IgG ou IgA, exceptionnellement IgM. Les macroenzymes de type 2, moins fréquentes, sont formées par liaison avec des substances exogènes comme les médicaments. Les macro-transaminases sont de type 1, les macro-ASAT sont relativement bien décrites alors que de rares cas de macro-ALAT ont été rapportés (72).

2. Travail personnel

2.1 Objectif

La mesure des paramètres biochimiques hépatiques, tels que les transaminases ASAT et ALAT, est un bilan couramment prescrit en milieu hospitalier. Ces paramètres, permettant de révéler une souffrance hépatique, sont utiles pour orienter un diagnostic. De nombreuses études s'intéressent aux causes d'élévation chronique de ces marqueurs. Dans cette étude, nous avons choisi d'étudier les causes virales d'élévation importante des transaminases (> 300 UI/L) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Critères d'inclusion

Pour répondre à cet objectif nous avons réalisé une étude transversale descriptive prospective. Le recueil des données a été effectué du 30 janvier 2019 au 31 juillet 2019 pour les services dépendant du CHU de Toulouse. Les critères d'inclusion des patients étaient une élévation des transaminases ASAT et/ou ALAT supérieures à 300 UI/L et la réalisation pour ces patients au cours de leur séjour d'au moins une sérologie virale.

Le relevé a été effectué en réalisant une extraction régulière des bilans biochimiques présentant des TGO et/ou TGP > 300 UI/L. Parmi ces dossiers, seuls ont été conservés ceux qui contenaient au moins une demande de sérologie virale dans l'historique récent du patient. Les sujets ayant des bilans biologiques hépatiques réguliers n'ont été inclus qu'une fois. Les étiologies, lorsqu'elles étaient identifiées clairement, ont été répertoriées pour chaque sujet. Si l'étiologie pouvait être mixte la pathologie la plus aiguë a été retenue. Si les données cliniques étaient absentes ou si la cause était incertaine elle a été classée comme cause inconnue.

Parmi les étiologies identifiées nous avons étudié plus particulièrement les causes virales et classé les plus fréquentes en trois groupes : les hépatites virales, les infections à *Herpesviridae* et les rougeoles.

2.2.2 Tests biologiques

Les transaminases sont réalisées sur l'automate de chimie Cobas Roche 8000.

Concernant les sérologies, plusieurs automates sont utilisés : Alinity (ABBOTT) pour la réalisation des sérologies VHA (IgM), VHB (antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc, IgM anti-HBc), VHC (anticorps anti-VHC), CMV (IgG et IgM), EBV (IgG anti-VCA, IgM anti-VCA et IgG anti-EBNA), VIH (antigène p24 du VIH-1 et anticorps anti-VIH 1 et 2) ; LIAISON XL (Diasorin) pour les sérologies HSV (IgG) et rougeole (IgG et IgM) ; WANTAI pour la sérologie VHE (IgG et IgM).

Les examens de biologie moléculaire sont réalisés : par PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel pour les virus VHA, VHE et EBV (Altona), CMV et HSV ; par TMA (transcription mediated amplification : technique isotherme d'amplification d'ARN) pour le VHB, le VHC et le VIH-1 (Hologic).

2.2.3 Test statistique

Un Test de Mann-Whitney a été effectué entre les groupes « Hépatites », « *Herpesviridae* » et « Rougeoles » pour plusieurs paramètres quantitatifs : aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatases alcalines (PAL), bilirubine totale (BT), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), créatinine, taux de prothrombine (TP) et âge. Ce test non paramétrique permet de comparer deux à deux des échantillons indépendants de petite taille.

2.3 Résultats

Sur la période allant du 30 janvier 2019 au 31 juillet 2019, 306 patients présentant une élévation des transaminases > 300 UI/L et ayant au moins une demande de sérologie virale ont été répertoriés. Les causes identifiées ont été classées en 11 catégories : hypoxique, toxique, virale, maladie chronique du foie, obstruction de la voie biliaire (OVB) principale, auto-immune, pathologie en lien avec une grossesse, traumatique, rhabdomyolyse, autre cause et cause inconnue. Ces résultats sont représentés dans le **tableau 4**. Les étiologies les plus fréquemment retrouvées étaient les causes hypoxiques (n= 97 ; 31,7 %), les causes virales (n= 52 ; 17 %) et les causes toxiques (n= 50 ; 16,3 %). Les caractéristiques des patients sont résumées brièvement dans le **tableau 5**.

Tableau 4 : Causes d'élévation des ASAT et ALAT chez les 306 patients inclus

Étiologie	Nombre de patients	Pourcentage	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Hypoxique	97	31,7	68	29	2,3
Viral	52	17,0	29	23	1,3
Toxique	50	16,3	21	29	0,7
Maladie chronique du foie	22	7,2	16	6	2,7
Obstruction de la voie biliaire principale	15	4,9	8	7	1,1
Auto-immune	9	2,9	2	7	0,3
Pathologie de la grossesse	7	2,3	0	7	/
Traumatique	5	1,6	3	2	1,5
Rhabdomyolyse	4	1,3	4	0	/
Autres	23	7,5	11	12	0,9
Inconnue	22	7,2	8	14	0,6
Total	306	100,0	170	136	1,3

Tableau 5 : Caractéristiques des patients inclus en fonction des étiologies (valeurs médianes [bornes inférieures et supérieures]).

Étiologie	Âge	TGO	TGP	GGT	PAL	BT	Créatinine	TP
Hypoxique	61 [0 - 90]	832 [56 - 16330]	502 [30 - 9015]	84 [11 - 2170]	108 [22 - 1061]	30,4 [2,5 - 598,7]	118 [12 - 689]	48 [6 - 100]
Virale	35 [12 - 89]	356 [90 - 4303]	543 [179 - 8345]	264 [46 - 1197]	182 [58 - 921]	14,6 [2,7 - 317,1]	71 [26 - 356]	91 [6 - 100]
Toxique	45 [4 - 86]	405 [64 - 15917]	473 [34 - 7508]	162 [25 - 3388]	125 [45 - 1283]	14,9 [2,9 - 429,1]	58 [20 - 276]	77 [13 - 100]
Maladie chronique du foie	57 [3 - 89]	373 [109 - 7000]	316 [49 - 1334]	747 [95 - 4349]	488 [21 - 2070]	31,2 [6,6 - 529,1]	71 [27 - 251]	86 [48 - 100]
Obstruction de la voie biliaire principale	52 [22 - 90]	237 [107 - 1556]	461 [266 - 1028]	458 [96 - 1752]	171 [80 - 783]	21,1 [4,9 - 190,8]	78 [33 - 232]	91 [48 - 100]
Auto-immune	57 [6 - 67]	598 [325 - 2487]	888 [478 - 2168]	346 [45 - 2189]	321 [89 - 1455]	103,9 [9,2 - 282,1]	55 [39 - 80]	71 [35 - 91]
Pathologie de la grossesse	29 [21 - 39]	326 [134 - 625]	395 [196 - 842]	65 [22 - 193]	124 [60 - 200]	13,8 [2,5 - 28,6]	57 [33 - 88]	97 [91 - 100]
Traumatique	60 [27 - 75]	610 [390 - 3160]	711 [385 - 2115]	57 [23 - 229]	97 [71 - 306]	20,6 [2,6 - 43,7]	62 [48 - 156]	58 [34 - 94]
Rhabdomyolyse	67 [21 - 76]	395 [329 - 635]	146 [109 - 156]	36 [21 - 55]	95 [36 - 130]	12,6 [6 - 18,9]	370 [99 - 661]	83 [59 - 99]
Autres	34 [2 - 69]	400 [40 - 3577]	438 [180 - 2862]	171 [30 - 2092]	172 [55 - 679]	14,0 [3,6 - 341,6]	54 [17 - 107]	89 [23 - 100]
Inconnue	48 [10 - 82]	407 [113 - 2187]	459 [105 - 2976]	300 [10 - 877]	238 [70 - 602]	7,9 [2,6 - 101,5]	63 [19 - 238]	100 [15 - 100]

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-transférase ; PAL : phosphatases alcalines ; BT : bilirubine totale ; TP : taux de prothrombine

Nous présenterons tout d'abord les causes non virales puis les étiologies virales.

2.3.1 Étiologies non virales

2.3.1.1 Causes hypoxiques

La première étiologie d'élévation des transaminases était la cause hypoxique (n = 97 ; 31,7 %) qui comprenait majoritairement des diminutions de la perfusion hépatique, ainsi que des sepsis et quelques cas d'hypoxémie majeure. Les causes de diminution de la perfusion hépatique étaient en grande majorité d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque aiguë sur infarctus ou trouble du rythme ou poussée d'insuffisance cardiaque chronique). Le détail est présenté dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients ayant une élévation des transaminases d'origine hypoxique

	Perfusion hépatique réduite	Sepsis	Hypoxémie
Nombre (pourcentage)	71 (73 %)	23 (24 %)	3 (3 %)
Hommes	52	14	2
Femmes	19	9	1
Sexe ratio	2,7	1,6	2
Âge	61 [0 - 90]	67 [0 - 87]	41 [3 - 70]
ASAT	839 [56 - 16330]	928 [123 - 7000]	368 [287 - 376]
ALAT	495 [30 - 8013]	619 [65 - 9015]	499 [225 - 694]
GGT	83 [11 - 2170]	88 [19 - 1757]	105 [82 - 126]
PAL	101 [22 - 1061]	137 [43 - 704]	122 [54 - 250]
BT	39,0 [2,5 - 598,7]	24,2 [3,3 - 197,8]	6,9 [4,4 - 21,9]
Créatinine	118 [38 - 490]	116 [33 - 689]	283 [12 - 320]
TP	45 [11 - 89]	50 [6 - 100]	75 [47 - 87]

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-transférase ; PAL : phosphatases alcalines ; BT : bilirubine totale ; TP : taux de prothrombine

2.3.1.2 Causes toxiques

La troisième cause était constituée par les étiologies toxiques (n = 50 ; 16,3 %), et pouvaient inclure des effets indésirables médicamenteux (dont 5 cas de toxidermie), des intoxications volontaires (tentatives d'autolyse) à divers médicaments ou substances et des hépatites alcooliques aiguës. Le paracétamol était retrouvé (seul ou en association) dans tous les cas d'intoxications volontaires sauf un où le toxique en cause était le triéthylène glycol associé à de l'alcool. Parmi les toxidermies on comptait 4 cas de DRESS syndrome et 1 cas de Stevens-Johnson.

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients ayant une élévation des transaminases d'origine toxique

	Effet indésirable médicamenteux	Intoxication volontaire	Hépatite alcoolique aiguë
Nombre (pourcentage)	31 (62 %)	11 (22 %)	8 (16 %)
Hommes	13	4	4
Femmes	18	7	4
Sexe ratio	0,7	0,6	1
Âge	47 [4 - 86]	34 [14 - 66]	45 [28 - 53]
ASAT	246 [64 - 1402]	4464 [973 - 15917]	371 [321 - 1236]
ALAT	460 [215 - 2142]	4636 [177 - 7508]	141 [34 - 295]
GGT	169 [25 - 1068]	103 [28 - 529]	554 [149 - 3388]
PAL	140 [57 - 1283]	93 [45 - 236]	203 [60 - 281]
BT	9,3 [2,9 - 429,1]	19,8 [8,9 - 54,8]	99,3 [13,0 - 217,1]
Créatinine	58 [20 - 129]	68 [44 - 276]	49 [35 - 237]
TP	91 [57 - 100]	48 [17 - 61]	71 [13 - 100]

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-transférase ; PAL : phosphatases alcalines ; BT : bilirubine totale ; TP : taux de prothrombine

2.3.1.3 Autres étiologies non virales

Diverses autres étiologies ont été identifiées. Les maladies chroniques du foie (n = 22 ; 7,2 %) comprenaient majoritairement des pathologies tumorales (primitives ou secondaires), 2 cas de cholangite secondaire, 2 cas de tuberculose hépatique et 1 cas d'hémochromatose.

Les obstructions de la voie biliaire principale (n = 15 ; 4,9 %) pouvaient être dues à des migrations lithiasiques ou des compressions externes.

Au sein des pathologies en lien avec la grossesse (n = 7 ; 2,3 %) on comptait 3 cas de cholestase gravidique, 2 cas de HELLP syndrome et 2 cas d'*hyperemesis gravidarum*.

Les causes traumatiques (n = 5 ; 1,6 %) étaient surtout iatrogènes contre un seul cas de traumatisme lié à un accident de la voie publique.

Parmi les cas de rhabdomyolyses (n = 4 ; 1,3 %), un était dû à un exercice physique très intense inhabituel.

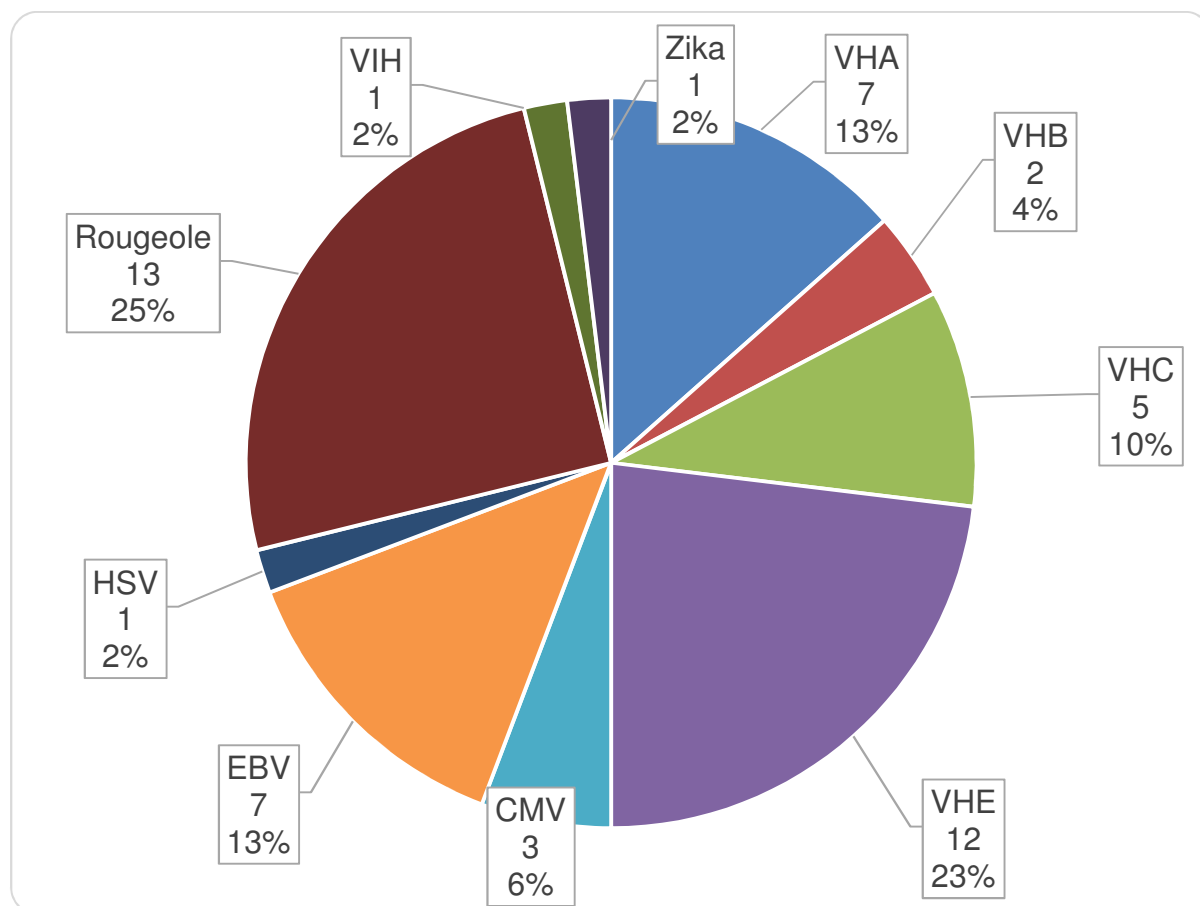
Enfin, d'autres causes ont été répertoriées : 4 cas d'anorexie avec complications, 4 cas de syndrome d'activation macrophagique (SAM), 3 cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH), 2 crises drépanocytaires, 2 cas de myosite, un cas d'abcès hépatique, un cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne, un cas de fièvre Q, un cas de fièvre typhoïde, un cas d'hypothyroïdie, un cas d'infection à *Mycoplasma pneumoniae*, un cas de maladie de Horton et un cas de paludisme sévère.

2.3.2 Étiologies virales

2.3.2.1 Répartition et caractéristiques

La deuxième cause d'élévation des transaminases était représentée par les étiologies virales où 52 patients ont été étudiés. On retrouvait 7 hépatites A aiguës, 2 cas d'hépatite B (une primo-infection et une hépatite chronique), 5 cas d'hépatites C (3 aiguës et 2 chroniques), 12 cas d'hépatites E, 3 cas de primo-infection à CMV, 7 cas de primo-infection à EBV, 1 cas de primo-infection à HSV, 13 cas de rougeoles, 1 cas de primo-infection VIH et 1 cas d'infection à virus Zika. La répartition des causes est représentée dans la **figure 13**.

Figure 13 : Répartition des causes virales



VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHE : virus de l'hépatite E ; CMV : Cytomégalovirus ; EBV : Epstein-Barr virus ; HSV : Herpes simplex virus ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Pour étudier et comparer les causes virales, nous avons choisi de regrouper les virus hépatotropes (VHA, VHB, VHC, VHE) ensemble puis les infections à *Herpesviridae* et enfin la rougeole.

Les caractéristiques des patients avec élévation des transaminases d'origine virale sont résumées dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients ayant une élévation des transaminases d'origine virale

	Hépatites	Herpesviridae	Rougeoles	Autres
Nombre (pourcentage)	26 (50 %)	11 (21 %)	13 (25 %)	2 (4 %)
Hommes	18	5	5	1
Femmes	8	6	8	1
Sexe ratio	2,3	0,8	0,6	1,0
Âge	45 [12 - 89]	24 [19 - 75]	32 [19 - 54]	52 [49 - 54]
ASAT	578 [90 - 4303]	284 [126 - 439]	253 [192 - 591]	524 [185 - 863]
ALAT	989 [179 - 8345]	427 [311 - 766]	491 [318 - 682]	360 [329 - 390]
GGT	234 [46 - 1197]	264 [116 - 730]	308 [158 - 1113]	140 [114 - 166]
PAL	167 [82 - 921]	221 [94 - 516]	162 [58 - 508]	151 [95 - 206]
BT	22,6 [2,7 - 317,1]	16,8 [5,6 - 124,9]	9,5 [4,0 - 42,3]	14,3 [9,3 - 19,2]
Créatinine	72 [26 - 356]	75 [47 - 173]	66 [48 - 93]	114 [81 - 146]
TP	88 [6 - 100]	96 [86 - 100]	96 [70 - 100]	100 [100 - 100]

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl-
transférase ; PAL : phosphatases alcalines ; BT : bilirubine totale ; TP : taux de prothrombine

2.3.2.2 Informations épidémiologiques

Parmi les cas d'infection par le VHA, le mode de contamination n'était pas souvent retrouvé, seul un avait voyagé en Afrique 15 jours avant les symptômes. Un autre patient, sans antécédent particulier, a présenté une hépatite fulminante qui a conduit à son décès en l'absence de possibilité de transplantation hépatique (récusé en raison d'un sepsis concomitant).

Concernant les cas d'infection à VHB, un patient présentait une hépatite chronique et était originaire du Mali tandis que celui ayant une primo-infection revenait de voyage en Côte d'Ivoire (contamination probable par voie sexuelle).

Parmi les 5 cas d'infection à VHC, 3 patients avaient une hépatite C aiguë. Parmi eux, 2 avaient une utilisation de drogues par voie intraveineuse et pour le troisième l'hépatite C aiguë était découverte au cours du suivi pour l'infection VIH. Deux patients avaient une infection chronique par le VHC, un depuis ses 2 ans avec une NASH associée, le deuxième avait une cirrhose d'origine éthylique. Tous les patients ont eu une proposition de traitement, 2 ont été guéris, 2 n'ont pas pris le traitement et un patient a été perdu de vue. Tous les patients ayant pu avoir un génotypage du virus avaient un génotype 1 (un génotype 1b et 3 génotypes 1a).

Sept patients infectés par le VHE avaient un facteur d'immunodépression : un patient greffé rénal, 3 patients avec une pathologie hématologique, 2 patients traités par immunothérapie (Nivolumab pour un mélanome et pour une maladie de Hodgkin), 2 patients avec corticothérapie au long court (pour une dermatopolymyosite et pour une alvéolite allergique). Un seul patient avait un mode de contamination identifié, probablement par consommation de saucisson artisanal. Au sein de ces patients, 4 ont été traité par Ribavirine. Un patient est décédé par hépatite aiguë grave avant traitement. Un patient traité est décédé de sa maladie hématologique.

Cinq patients infectés par le VHE n'avaient pas de facteur d'immunodépression. Un patient ayant une cirrhose d'origine exogène a nécessité une transplantation hépatique suite

à l'hépatite et a été traité par Ribavirine. Parmi les modes de contamination supposés on retrouvait un patient ayant voyagé récemment (à Miami), un patient ayant des antécédents de toxicomanie et de prostitution et un patient homosexuel masculin. Tous les patients ayant pu avoir un génotypage du virus avaient un génotype 3 (n= 4).

Les patients ayant fait une primo-infection à EBV n'avaient pas d'antécédents particuliers et ont reçu un traitement symptomatique. Pour les infections à CMV, 2 patients étaient immunodéprimés : un transplanté hépatique est décédé et un patient ayant un lupus sous immunosuppresseurs a été traité par Ganciclovir. Le troisième patient n'avait pas d'antécédent notable mais a été traité par corticothérapie. Le cas de primo-infection à HSV n'avait pas d'antécédent particulier et n'a pas reçu de traitement antiviral.

Parmi les patients infectés par le virus de la rougeole, 6 n'étaient pas vaccinés, un avait eu une seule injection de vaccin et les autres avaient un statut vaccinal incertain.

Le cas de primo-infection au VIH revenait d'un voyage professionnel au Togo.

Le cas d'infection à virus Zika était de retour d'un voyage au Brésil.

2.3.2.3 Analyse statistique

Les patients infectés par un virus hépatotrope avaient un âge médian (45 ans [12 - 89]) plus élevé que celui des patients infectés par un virus de la famille des *Herpesviridae* (24 ans [19 - 75], $p = 0,02$) ou celui des patients infectés par le virus de la rougeole (32 ans [19 - 54], $p = 0,02$).

Les patients infectés par des virus hépatotropes avaient des ALAT (989 UI/L [179 - 8345]) et des ASAT UI/L (578 [90 - 4303]) plus élevées que ceux infectés par un virus de la famille des *Herpesviridae* (médiane ALAT 427 UI/L [311 - 766], $p < 0,01$; médiane ASAT 284 UI/L [126 - 439], $p < 0,01$) ou ceux infecté par le virus de la rougeole (médiane ALAT 491 UI/L [318 - 682], $p < 0,01$; médiane ASAT 253 UI/L [192 - 591], $p = 0,03$).

Les patients infectés par le virus de la rougeole avaient une bilirubine totale (médiane 9,5 $\mu\text{mol/L}$ [4,0 - 42,3]) plus basse que les patients infectés par un virus hépatotrope (22,6 $\mu\text{mol/L}$ [2,7 - 317,1], $p = 0,03$) ou ceux infectés par un virus de la famille des *Herpesviridae* (16,8 $\mu\text{mol/L}$ [5,6 - 124,9], $p = 0,04$).

Les patients infectés par un virus de la famille des *Herpesviridae* avaient des PAL (221 UI/L [94 - 516]) plus élevées que les patients infectés par un virus hépatotrope (167 UI/L [82 - 921], $p = 0,03$) ou ceux infectés par le virus de la rougeole (162 UI/L [58 - 508], $p = 0,04$).

Il n'a pas été montré de différence significative entre les groupes au niveau de la créatinine, des GGT et du TP. En revanche, le critère d'hépatite sévère (correspondant à un TP inférieur à 50 %) a été retrouvé exclusivement chez les patients infectés par un virus hépatotrope.

Ces résultats sont présentés dans les **figures 14 à 21**. Les médianes sont représentées par un trait horizontal pour chaque groupe.

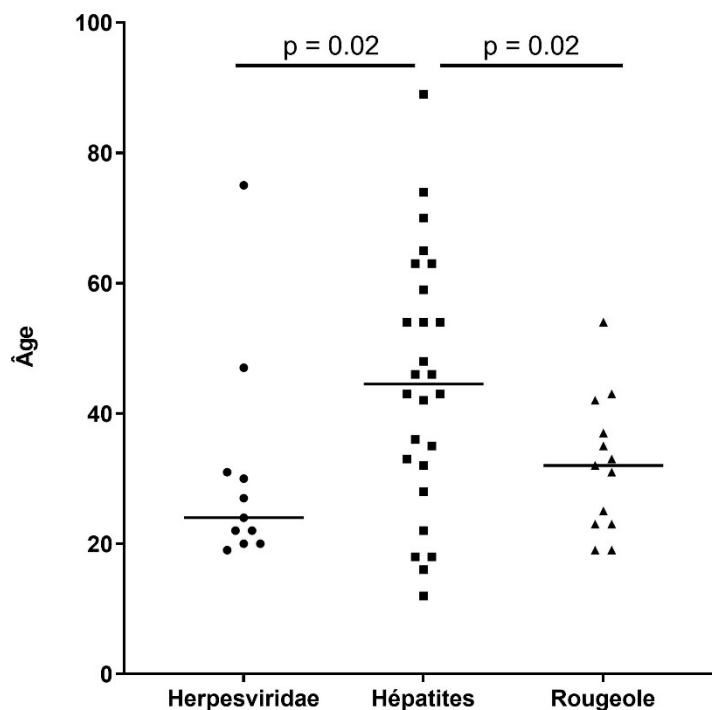


Figure 14 : Résultats pour l'âge

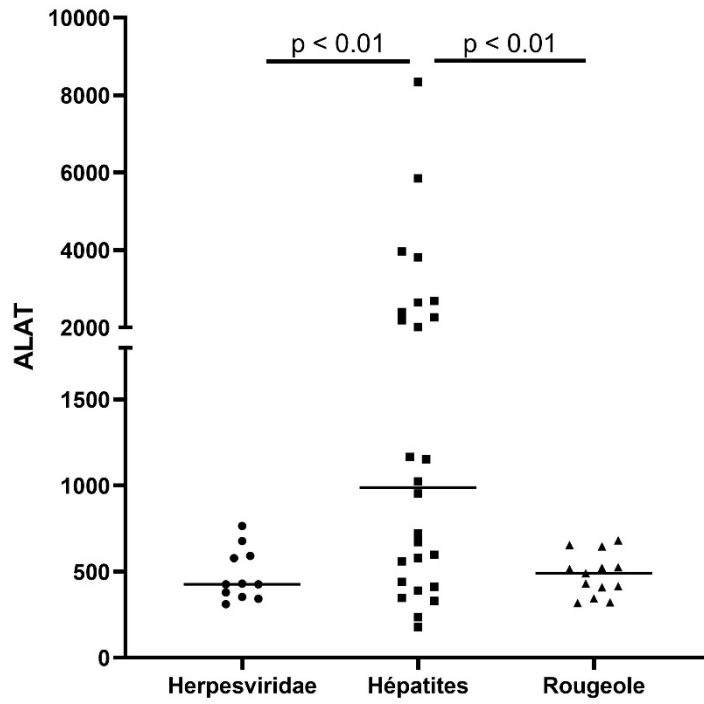


Figure 15 : Résultats pour les ALAT

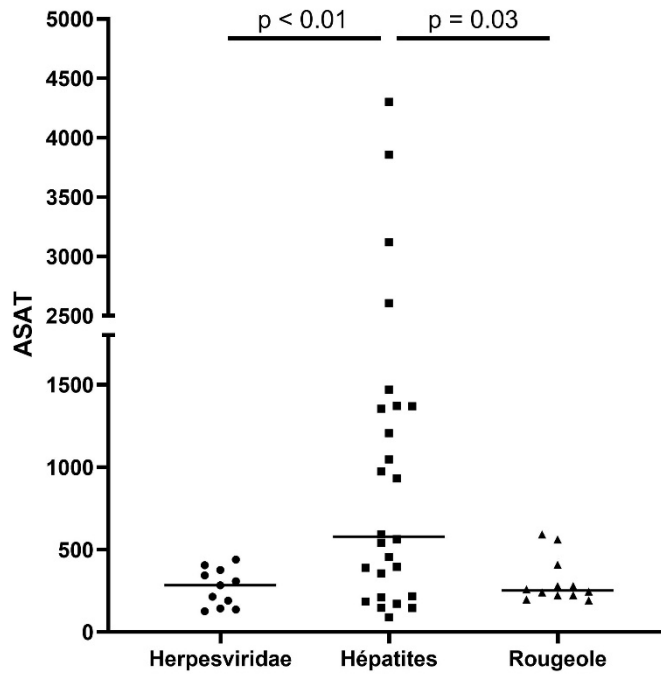


Figure 16 : Résultats pour les ASAT

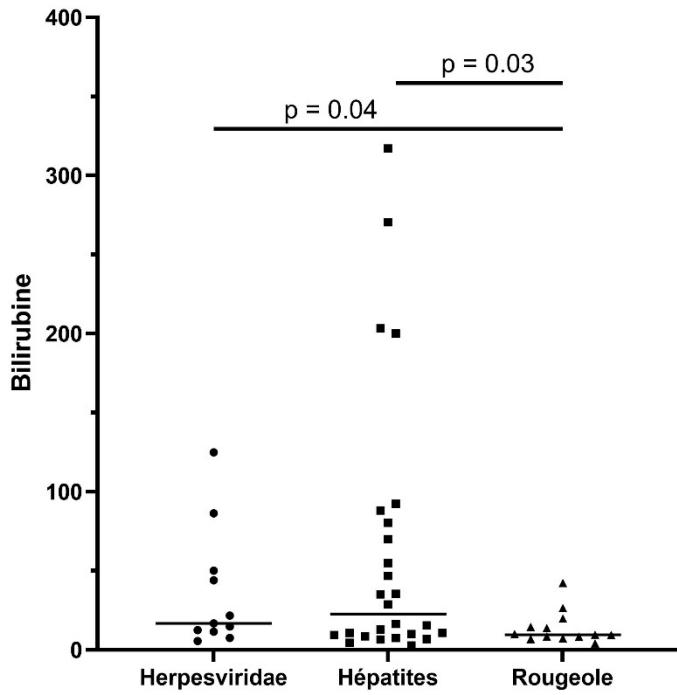


Figure 17 : Résultats pour la bilirubine

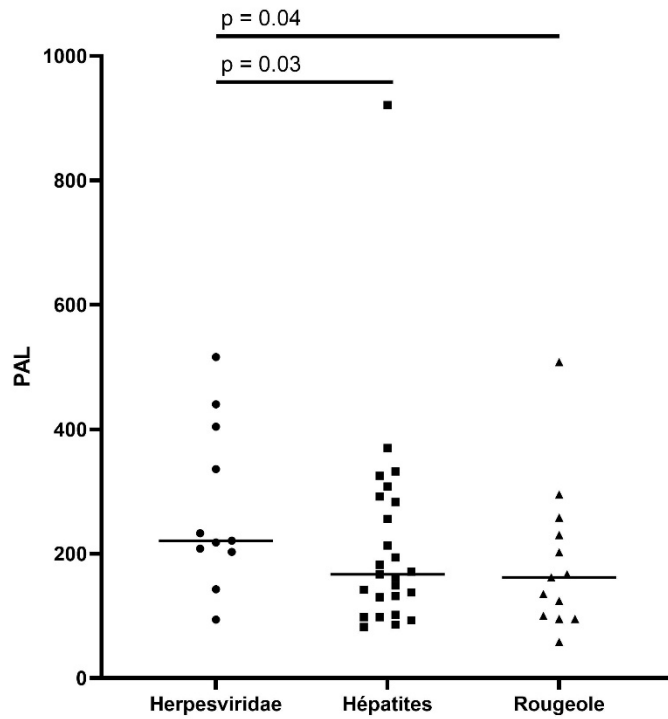


Figure 18 : Résultats pour les PAL

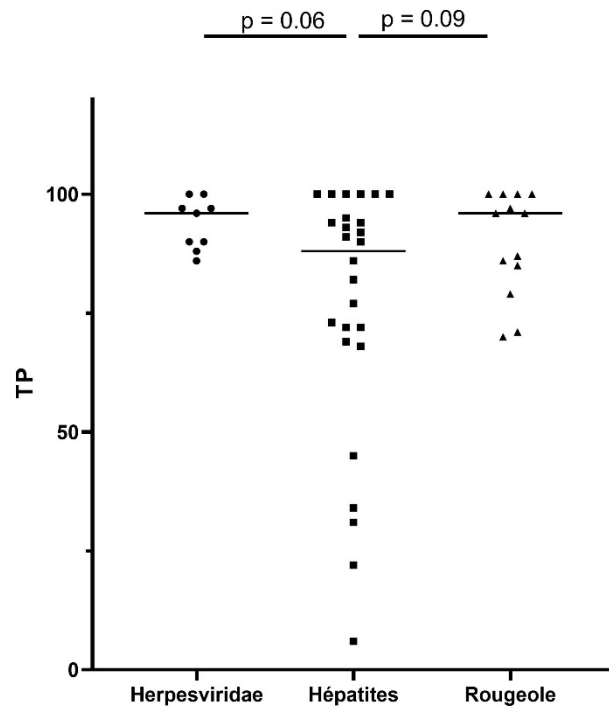


Figure 19 : Résultats pour le TP

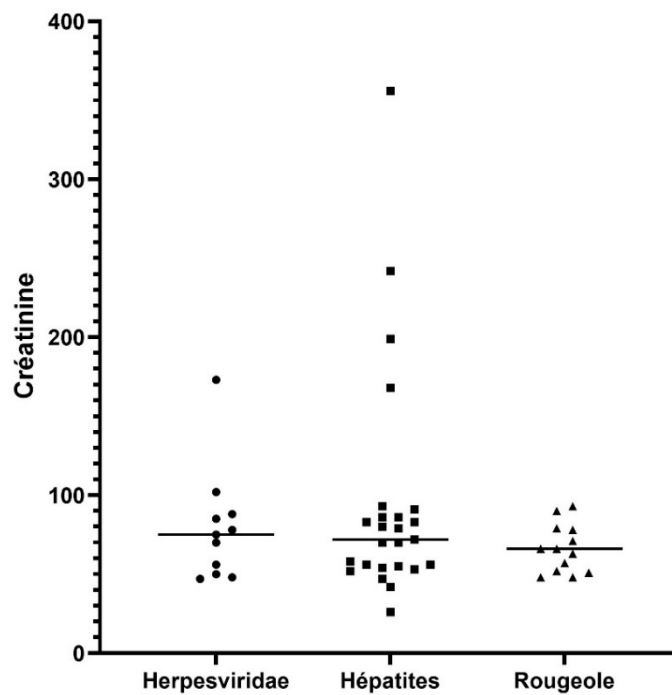


Figure 20 : Résultats pour la créatinine

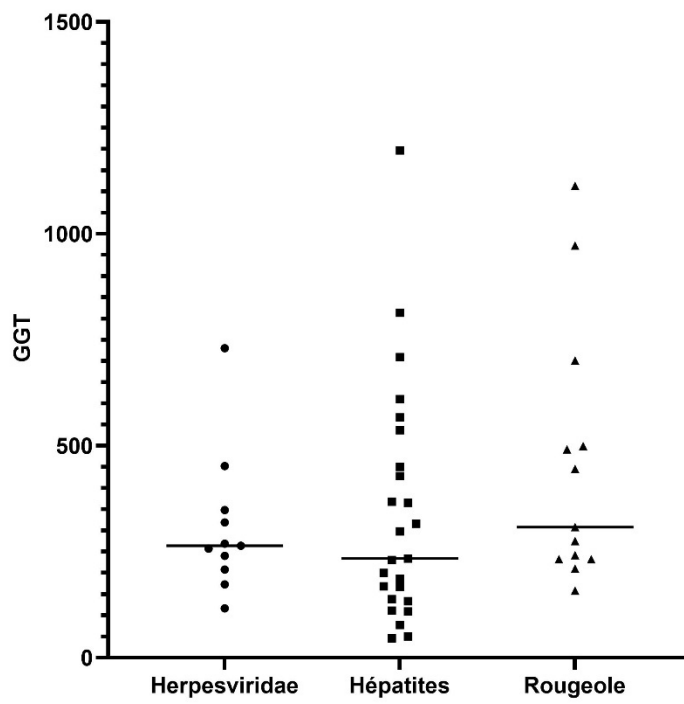


Figure 21 : Résultats pour les GGT

2.4 Discussion

Cette étude a permis de mettre en évidence les principales causes d'élévation aiguë des transaminases au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse entre le 30 janvier 2019 et le 31 juillet 2019, en nous focalisant sur les étiologies virales. Les infections virales représentaient le deuxième groupe d'étiologies. Parmi elles ont été retrouvées des causes classiques comme les hépatites virales A, B, C et E, les primo-infections EBV et CMV mais aussi des causes moins connues comme une primo-infection à HSV, une à VIH, une infection à Zika et surtout de nombreux cas de rougeoles.

La cause non virale d'élévation des transaminases la plus largement retrouvée était l'étiologie hypoxique (n = 97 ; 31,7 %). L'augmentation était habituellement très élevée mais avec en moyenne des ASAT supérieures aux ALAT. Parmi les causes d'hypoxie la diminution de la perfusion hépatique en lien avec une pathologie cardiaque était prépondérante. La cytolysse hépatique retrouvée dans ces cas est le reflet de l'hypoperfusion systémique et est associée à une mortalité supérieure (77).

Différentes études en Europe ont étudié les étiologies virales des cytolyses hépatiques. En 2014, Harvala et al. ont analysé au Royaume-Uni 3426 échantillons obtenus d'individus présentant une hépatite aiguë et ont étudié 854 patients avec des ALAT > 100 UI/L. Parmi ces patients ils ont noté 6 cas d'hépatite A, 22 cas d'hépatite B, 16 cas d'hépatite C, 25 cas d'hépatite E, 34 cas d'infection à EBV et 22 cas d'infection à CMV. Les sources de contamination retrouvées pour les hépatites étaient un voyage récent pour la moitié des cas d'hépatite A et un tiers des hépatites B, une contamination par voie sexuelle pour un tiers des hépatites B et un cas d'hépatite C, une contamination par utilisation de drogues par voie intraveineuse pour plus de la moitié des hépatites C. Plus de la moitié de cas d'hépatite E étaient liés à un voyage à l'étranger. Ils ont conclu que toute suspicion d'hépatite aiguë devrait faire l'objet d'une demande de sérologie VHE et que les sérologies VHA et VHE devraient être limitées aux cas présentant des ALAT anormales (73).

En 2016, Tholen et al. ont recherché aux Pays-Bas les causes d'hépatites d'origine infectieuses sur 90 patients présentant des ALAT > 34 UI/L suspectés d'avoir une hépatite virale aiguë et ont retrouvé 12 (13 %) d'infections à CMV, 9 (10 %) d'infection à EBV, 3 (3 %) d'hépatite A et 2 (2 %) d'hépatite E (74).

En 2017, Doting et al. ont étudié aux Pays-Bas 2521 sujets pour lesquels une recherche d'hépatite virale avait été demandée. Pour 235 patients soit 9,3 %, une cause virale a été retrouvée. Ils ont retrouvé 3 cas d'hépatite A, 34 cas d'hépatite B, 10 cas d'hépatite C, 69 primo-infections à EBV, 42 primo-infections à CMV et 78 hépatites E. Parmi les patients avec une hépatite E on retrouvait plus d'hommes (ratio 2 : 1) et 7 patients étaient immunodéprimés. Dans ces derniers, 4 ont été traités soit par diminution de l'immunodépression seule soit en combinaison avec un traitement oral par Ribavirine (75).

En 2020, Llaneras et al. ont réalisé une étude de 100 patients ayant consulté aux urgences d'un hôpital universitaire de Barcelone pour une hépatite virale aiguë. Les critères d'inclusion étaient des ALAT supérieures à 10 fois la limite haute de la normale et des marqueurs sérologiques ou virologiques d'une étiologie virale aiguë. Les étiologies retrouvées étaient l'hépatite B aiguë avec IgM anti-HBc positives (28 %), l'hépatite E (18 %), l'hépatite C (17 %) et l'hépatite A (14 %), l'EBV (14 %) et d'autres causes (8 %) comme le CMV ou la grippe. Les facteurs de risques principaux étaient les pratiques sexuelles à risque (notamment pour l'hépatite A) et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse. Environ un tiers des cas d'hépatites A et B se retrouvaient chez des patients migrants (76).

Ces études comportent quelques différences par rapport à la nôtre. On note que plusieurs révélaient un nombre important d'hépatites B contrairement à notre étude. Aucun des travaux présentés précédemment ne retrouvaient la rougeole, le virus HSV, le VIH ou le Zika comme étiologie virale des hépatites. Les paramètres pouvant influencer les résultats sont le pays et la période de réalisation de l'étude, le seuil d'élévation des ALAT choisi et la population étudiée (taille de l'échantillon, nature du centre). Notre étude a été réalisée dans une zone de forte endémicité de l'hépatite E et le seuil choisi pour l'augmentation des transaminases était plus élevé que dans les études européennes (300 UI/L). De fait, plus d'hépatites virales au stade chronique ont été répertoriées dans ces dernières.

Sur cette période, les cytolyses hépatiques d'origine virale virales les plus fréquentes était les virus des hépatites (n = 26 ; 50 % des étiologies virales), notamment les hépatites E (n = 12 ; 23 %) et A (n = 7 ; 13 %).

L'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 2006. Une moyenne de 1 300 cas est déclarée chaque année avec un pic observé entre septembre et octobre, expliqué par les cas importés suite aux retours de zones d'endémie lors des congés annuels d'été. En 2017, la survenue d'une épidémie européenne d'hépatite aiguë A, affectant principalement les sujets homosexuels masculins, a entraîné la déclaration de 3391 cas. Les principales expositions à risque relevées sont le séjour hors métropole dans 43 % des cas, la présence de cas d'hépatite A dans l'entourage pour 31 % des cas (majoritairement familial) et la consommation de fruits de mer pour 26 % des cas (78). La mortalité de l'hépatite A est significativement plus élevée en cas d'hépatopathie préexistante, d'hépatite B, de diabète, de maladie cardio-vasculaire, de MELD score ≥ 30 , de ratio ASAT/ALAT ≥ 1 ou de taux de plaquettes ≤ 150 G/L (79). Un patient de notre étude est décédé. Il ne présentait aucun antécédent particulier mais avait un score de MELD estimé à 37 ainsi que des plaquettes inférieures à 150 G/L. Pour la plupart des patients avec hépatite A relevés dans l'étude, le mode de contamination n'était pas identifié hormis un patient qui avait voyagé en Afrique.

Au cours des dernières années, le nombre de tests réalisés pour rechercher une hépatite E a considérablement augmenté, probablement par la commercialisation de tests diagnostiques plus performants. Ceci a conduit une augmentation du nombre de cas positifs, révélant une sous-estimation de l'infection antérieurement. Par ailleurs, ces progrès ont permis de mettre en évidence que cette maladie, longtemps considérée comme une pathologie d'importation, est principalement autochtone en France (dans plus de 99,5 % des cas). Les investigations pour les épisodes de cas groupés entre 2006 et 2015 ont retrouvé comme sources suspectées la consommation d'aliments issus d'un animal réservoir peu ou pas cuits ou d'eau souillée (80). Le génotype 3 est le plus prévalent en Europe (81). Il est responsable d'hépatite E chronique chez les patients immunodéprimés, notamment chez les patients atteints de pathologies hématologiques (82,83).

Pour cette infection aussi, le mode de contamination n'était pas souvent identifié dans notre étude. Un patient avait voyagé, un avait consommé récemment des produits peu cuits issus d'un animal réservoir et un était un homosexuel masculin. En revanche, plus de la moitié des cas d'hépatite E se trouvait chez des patients immunodéprimés. Tous les patients ayant pu avoir un génotypage du virus avaient un génotype 3. La persistance du virus dans cette population et la forte prévalence dans notre région fait rechercher ce virus systématiquement en cas d'élévation des transaminases.

L'hépatite B aiguë est une maladie à déclaration obligatoire. Le nombre de cas déclarés par an a fortement chuté entre 2006 et 2018, passant de 185 à 59 cas. Ce nombre est à interpréter avec précaution en raison d'une sous-déclaration très importante, estimée supérieure à 70 %. La majorité des patients déclarés n'était pas vaccinée. Les facteurs de contamination les plus souvent rapportés sont l'exposition sexuelle pour 56 % des cas et un séjour dans un pays de forte endémicité VHB pour 33 % des cas. La moitié des cas déclarés étaient hospitalisés. Concernant les signes cliniques et biologiques : 69 % présentaient un ictère, 43 % avaient des ALAT supérieures à 50 fois la limite supérieure des valeurs normales (avec une médiane à 2000 UI/L) et 4 % étaient des hépatites fulminantes (84).

Le patient de notre étude ayant une hépatite B aiguë était âgé de 54 ans, n'était pas vacciné contre le VHB et avait séjourné en Côte d'Ivoire pendant 6 mois où il avait eu des rapports sexuels non protégés. Il présentait au diagnostic un ictère cutanéomuqueux avec une bilirubine totale à 203 $\mu\text{mol/L}$, des ALAT à 2267 UI/L (soit 57 fois la limite supérieure de la normale) mais n'avait pas de critère de gravité (TP à 86 %). Le patient avec une hépatite chronique à VHB était âgé de 16 ans et originaire du Mali, il ne présentait pas d'ictère et avait des ALAT à 441 UI/L et un TP à 72 %. La prévalence de l'antigène HBs au Mali est élevée, estimée à environ 15 % chez les donneurs de sang en 2018 (85).

Dans notre étude, la toxicomanie avec injection de drogues était retrouvée pour 2 hépatites C aiguë et une hépatite C chronique. Le génotype retrouvé pour 4 patients était le 1 (3 patients 1a et un patient 1b). Ces résultats sont cohérents avec l'épidémiologie en France. La prévalence des anticorps anti-VHC en France métropolitaine dans la population générale adulte a été estimée à 0,75 % en 2011, celle de l'ARN VHC à 0,42 % en 2011 puis 0,30 % en

2016. Ces chiffres sont possiblement sous-estimés en raison de la faible représentation de certaines populations particulièrement exposées au VHC dans les enquêtes. On observe une diminution de la prévalence probablement liée à la diminution des contaminations par transfusion, à la disponibilité des antiviraux d'action directe depuis fin 2013 et à la baisse de l'incidence du VHC. Les facteurs associés à la positivité des anticorps anti-VHC sont l'utilisation au cours de la vie de drogues injectables, l'âge entre 60 et 69 ans et la naissance dans un pays de haute prévalence du VHC (86). Les génotypes les plus répandus en France sont le 1 et le 3. Parmi les génotypes 1 on retrouve majoritairement le sous-génotype 1b puis le 1a (87).

L'étiologie virale la plus souvent répertoriée dans notre étude était la rougeole (n = 13 ; 25 %). Cette cause était moins attendue mais est pourtant décrite depuis plusieurs décennies. En 1960, Berry a publié une observation d'un cas de rougeole associé à un bilan hépatique perturbé chez une jeune femme de 29 ans, sans établir un lien de causalité certain entre l'atteinte hépatique et l'infection, et effectue une comparaison avec les deux autres groupes d'infections virales connus pour donner des perturbations du bilan hépatique : la mononucléose infectieuse et les hépatites virales (88). Ce phénomène est ensuite repris dans plusieurs publications. En 1988, Shalev-Zimels et al. ont réalisé une étude prospective de 144 patients comprenant 52 enfants et 92 adultes permettant de mettre en évidence une dysfonction hépatique non rare, plus fréquente et étendue chez les adultes. Ces anomalies semblaient être infracliniques et probablement sans séquelles à long terme (89). Néanmoins, des cas d'hépatite fulminante nécessitant parfois une transplantation ont été décrits chez des enfants (90,91). Une étude plus récente de Cornelissen et al. a montré un bilan hépatique perturbé chez 46 % des patients hospitalisés au cours d'une épidémie en Belgique en 2017 (92).

Dans cette étude, nous avons effectivement relevé exclusivement des cas de rougeole chez des adultes. Il existe un biais car pour les enfants la recherche du virus de la rougeole par PCR sur test salivaire est préférée à la réalisation d'une sérologie (conformément au rapport d'évaluation technique de la HAS (93)) et donc généralement un bilan hépatique n'est pas réalisé. Cependant, un travail de thèse portant sur les rougeoles diagnostiquées au CHU de Toulouse entre 2018 et 2019 réalisé par Émeline Sanandedji a retrouvé une élévation des transaminases chez 70 % des adultes mais seulement 30 % des enfants (94). De plus, l'absence

d'investigation complémentaire chez la plupart des enfants ayant eu un diagnostic de rougeole sur cette période suggère une infection moins sévère.

Au niveau biologique, la cytolyse est décrite comme modérée, associant élévation des transaminases ASAT et ALAT et des LDH. Une cholestase peut être observée avec élévation des GGT et des PAL mais une bilirubine normale (95). Dans notre étude on observait dans la majorité des cas une augmentation des transaminases prédominante sur les ALAT, moins intense que celle observée pour les virus hépatotropes, ainsi qu'une élévation des PAL et des GGT, tandis que les valeurs de la bilirubine, de la créatinine et du TP étaient normales.

La physiopathologie de cette atteinte hépatique de la rougeole reste incertaine. Les résultats de biopsies hépatiques dans la littérature montrent une nécrose hépatocytaire associée à un infiltrat inflammatoire ou une fibrose de l'espace porte. Des inclusions virales ont été mises en évidence par microscopie électronique dans certains cas sévères. L'ARN viral du virus de la rougeole est parfois retrouvé dans les hépatocytes ce qui pourrait suggérer un tropisme hépatique mais cette observation n'est pas systématique (95,96).

Le virus de la rougeole est un des virus les plus contagieux avec un taux de reproduction (nombre attendu de cas directement générés par un cas dans une population où tous les individus sont sensibles à l'infection) appelé R_0 estimé entre 9 et 18 (97). Néanmoins, du fait de la disponibilité d'un vaccin très efficace et relativement peu cher, de la stabilité génomique du virus et de l'absence de réservoir animal, la rougeole est une maladie qui peut être éradiquée en théorie.

Depuis l'introduction du vaccin en 1963, l'incidence et la mortalité du virus ont énormément chuté (98). En 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé a approuvé le Plan stratégique mondial contre la rougeole et la rubéole avec pour objectif l'élimination de la rougeole dans 4 Régions de l'OMS d'ici 2015 et dans 5 Régions d'ici 2020. Cet objectif n'a pas été atteint, notamment en France. Une résurgence épidémique a été observée et le niveau d'immunité de la population française est aujourd'hui insuffisant pour parvenir à l'élimination de la maladie. Du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019, près de 30 000 cas de rougeole ont été déclarés en France (dont environ de 15 000 cas pour la seule année 2011) (99). Concernant

l'année 2019, 2636 cas ont été déclarés en France (100) et 592 cas ont été déclarés du 1^{er} janvier 2019 au 1^{er} septembre 2019 en Occitanie (101). Améliorer la couverture vaccinale reste donc une priorité de santé publique en proposant de nouvelles stratégies.

Les hépatites liées aux *Herpesviridae* ont des présentations variables, allant de cas asymptomatiques à des cas d'hépatite fulminante nécessitant une transplantation, que ce soit chez des patients immunocompétents ou immunodéprimés. Elles peuvent être liées à des réactivations ou réinfections. Généralement, l'élévation des transaminases est modérée et une cholestase est possible. L'hépatite fulminante est rare pour le CMV et l'EBV mais fréquente en cas d'hépatite liée au HSV (74 %). Elle est associée à une importante mortalité, même en cas de traitement précoce (102).

Concernant le CMV, la cytolyse est observée dans 2 à 34 % des cas. Les patients immunocompétents sont symptomatiques dans 10 % des cas, la plupart du temps en présentant un syndrome mononucléosique (102).

Pour l'EBV, les transaminases sont élevées chez 90 % des patients. La présence de particules virales dans les hépatocytes est possible mais les lésions sont probablement dues une réponse inflammatoire déclenchée après activation des lymphocytes T CD8 suivant la liaison du virus aux cellules B. Une hypothèse suggère que l'hépatite sévère se développe lorsque le virus infecte directement les lymphocytes T qui expriment moins d'antigènes viraux à leur surface ce qui permettrait au virus d'échapper à la réponse immunitaire. Le pourcentage d'hépatite fulminante après infection par l'EBV est de 0,21 %, majoritairement chez les individus de moins de 40 ans. Des cas sont aussi rapportés chez les sujets de plus de 60 ans (102).

L'hépatite liée au HSV est généralement due à la dissémination du virus. Cette dissémination pourrait résulter d'une charge virale initiale élevée, d'une réponse immunitaire défectueuse, d'une réinfection par une souche différente ou d'une infection par une souche ayant plus tendance à causer des hépatites. Ce phénomène est plus fréquent chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes (au cours des deuxième et troisième trimestres)

Les symptômes sont non spécifiques et l'éruption cutanée est présente chez moins de 50 % des patients, ce qui peut retarder le diagnostic (102).

Dans notre étude la majorité des patients a eu une forme bénigne avec traitement symptomatique. Nous n'avons inclus que 2 patients immunodéprimés. Un patient avec un lupus sous immunosuppresseurs a été traité par Ganciclovir pour une primo-infection à CMV. Un patient greffé hépatique est décédé suite à une hépatite cytolytique et cholestatique avec réplication du CMV. Le cas lié au HSV n'a pas présenté de complications.

Cette étude montre plusieurs limites. Elle a aussi été faite sur une période relativement courte de 6 mois, rendant les résultats sensibles à l'aspect saisonnier de certaines étiologies (phénomène retrouvé ici notamment avec la rougeole). Le seuil d'élévation des transaminases fixé à 300 UI/L ne permettait pas d'inclure de nombreuses étiologies virales entraînant une élévation souvent plus modeste. Pour 7,2 % des patients l'étiologie n'a pas été retrouvée, soit par absence de données cliniques soit par absence d'éléments pouvant permettre de conclure à un diagnostic. Enfin, pour de nombreux patients, la cause d'augmentation des transaminases pouvait correspondre à un mélange de plusieurs mécanismes, rendant parfois la catégorisation des étiologies difficile.

2.5 Conclusion

En conclusion au cours de mon travail de thèse, j'ai étudié 306 patients présentant une élévation des transaminases ≥ 300 UI/L sur une période de 6 mois en 2019. Une étiologie virale a été retrouvée chez 52 patients (17 %). Parmi ces infections virales, les hépatites E, majoritairement autochtones, ont été retrouvées en grand nombre ($n = 12$) et particulièrement chez des sujets immunodéprimés. Les hépatites A restent fréquentes en proportion ($n = 7$) pour un pays de faible endémicité comme la France. Ces résultats suggèrent une possibilité de développement des stratégies de prévention notamment chez les sujets à risques et chez les voyageurs.

Néanmoins, l'étiologie virale la plus fréquente sur la période étudiée était la rougeole ($n = 13$), révélant un pic habituel entre la fin de l'hiver et le début du printemps dans les régions tempérées. Cette prévalence de la rougeole dans notre échantillon met en évidence un besoin d'amélioration de la couverture vaccinale de la population pour cette pathologie qui pourrait être éradiquée par la vaccination.

Toulouse, le 24.11.2020

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE



Professeur Jacques IZOPET
Chef de service de Virologie
Plateau Technique d'Infectiologie
Hôpital Hôtel Dieu de Toulouse
3301 avenue de Grande-Bretagne
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 67 69 04 22 - Fax 05 67 69 04 25

3. Bibliographie

1. Vassault A. Aminotransférases. EMC - Biol Médicale. 2006;1(1):1-6.
2. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. Clin Chem. 1 déc 2000;46(12):2050-68.
3. Waseem N, Po-Hung C. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. J Clin Transl Hepatol [Internet]. 28 sept 2016 [cité 4 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2016.00022>
4. Plessier A. Syndrome de Budd-Chiari [Internet]. FMC-HGE. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/syndrome-de-budd-chiari/
5. Shin E-C, Jeong S-H. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. Cold Spring Harb Perspect Med. sept 2018;8(9):a031708.
6. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales. 2020.
7. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. The Lancet. déc 2014;384(9959):2053-63.
8. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. août 2017;67(2):370-98.
9. Marteau P, Silvain C, Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Hépatogastro-entérologie, chirurgie digestive. 2018.
10. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. Gastroenterology. janv 2019;156(2):461-476.e1.
11. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. BULEVIRTIDE 2 mg, poudre pour solution injectable [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.an-sm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/BULEVIRTIDE-2-mg-poudre-pour-solution-injectable>
12. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. Viruses. 5 août 2016;8(8):212.
13. Direction Générale de la Santé, Sous Direction Prévention des Risques Infectieux. L'hépatite E [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 13 sept 2020].

Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/l-hepatite-e>

14. Centre National de Référence VHA VHE. Hépatite E [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/?cat=7>
15. ePOPI. Infections : Hépatite E [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=221&cat_id=148
16. Organisation Mondiale de la Santé. Principaux repères sur l'hépatite E [Internet]. 2019 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
17. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother*. juin 2019;25(6):431-6.
18. Pasquier C, Bertagnoli S, Gonzalez-Dunia D. *Virologie humaine et zoonoses* [Internet]. Paris: Dunod; 2013 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://international.scholarvox.com/book/88811862>
19. Microorganismes :: HSV-1 & HSV-2 :: ePOPI [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://epopi.fr/?page=fiche&id=608&cat_id=972
20. Moss WJ. Measles. *The Lancet*. déc 2017;390(10111):2490-502.
21. Strebel PM, Orenstein WA. Measles. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):349-57.
22. Rougeole - principaux repères [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé. 2019 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles>
23. Chen Y-J, Tsai H-C, Cheng M-F, Lee SS-J, Chen Y-S. Primary Human Immunodeficiency Virus Infection Presenting as Elevated Aminotransferases. *J Microbiol Immunol Infect*. juin 2010;43(3):175-9.
24. Couland J. Augmentation des transaminases. *Échos Labo*. 2011;(18).
25. Bihari C, Rastogi A, Saxena P, Rangegowda D, Chowdhury A, Gupta N, et al. Parvovirus B19 Associated Hepatitis. *Hepat Res Treat*. 2013;2013:1-9.
26. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. juin 2020;115(6):941-2.
27. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am J Med*. oct 2007;120(10):911.e1-911.e8.
28. Pizzarossa AC, Rebella M. Hepatitis in patients with syphilis: an overlooked association. *BMJ Case Rep*. 28 janv 2019;12(1).

29. Dugdale C, Chow B, Yakirevich E, Kojic E, Knoll B. Prolonged Pyrexia and Hepatitis: Q fever. *Am J Med.* oct 2014;127(10):928-30.
30. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev.* oct 2015;28(4):901-37.
31. Rizvi M, Azam M, Ajmal MR, Shukla I, Malik A. Prevalence of leptospira in acute hepatitis syndrome and assessment of IL-8 and TNF-alpha level in leptospiral hepatitis. *Ann Trop Med Parasitol.* oct 2011;105(7):499-506.
32. Association française des enseignants de parasitologie. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier-Masson; 2016.
33. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology.* oct 2002;123(4):1367-84.
34. Martinez-Cabriales SA, Shear NH, Gonzalez-Moreno EI. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. *World J Clin Cases.* 26 mars 2019;7(6):705-16.
35. Megarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation.* nov 2007;16(7-8):632-42.
36. Prise en charge de l'hépatite alcoolique sévère [Internet]. FMC-HGE. 2012 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/prise-en-charge-de-lhepatite-alcoolique-severe/>
37. Poupon R. Orphanet : Hépatite auto immune [Internet]. 2017 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2137
38. Mestiri R, Pineton De Chambrun M, Augustin J, Mathian A, Hie M, Pha M, et al. Hépatites auto-immunes au cours du lupus systémique : étude rétrospective et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* juin 2019;40:A88-9.
39. Martin-Blondel G, Alric L. Atteinte hépatique dans les maladies de système. *EMC - Hépatologie.* janv 2009;4(4):1-9.
40. Corpechot C. Cholestase gravidique [Internet]. FMC-HGE. 2017 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/cholestase-gravidique/
41. Collinet P, Jourdain M. Le HELLP syndrome. *Réanimation.* sept 2007;16(5):386-92.
42. Netgen. Maladies hépatiques liées à la grossesse [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-396/Maladies-hepatiques-liees-a-la-grossesse>

43. NASH (Recommandations EASL-2017) [Internet]. FMC-HGE. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/>
44. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. déc 2017;15(1):45.
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. juin 2012;55(6):2005-23.
46. Gaya DR. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. J Clin Pathol. 1 nov 2003;56(11):850-3.
47. Tholey D. Granulomes hépatiques - Troubles hépatiques et biliaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/masses-et-granulomes-h%C3%A9patiques/granulomes-h%C3%A9patiques>
48. Tholey D. Cancer primitif du foie - Troubles hépatiques et biliaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/masses-et-granulomes-h%C3%A9patiques/cancer-primitif-du-foie>
49. Tholey D. Cancer métastatique du foie - Troubles hépatiques et biliaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/masses-et-granulomes-h%C3%A9patiques/cancer-m%C3%A9tastatique-du-foie>
50. Dao T, Bouhier K, Gloro R, Rouleau V, Rousselot P. Amylose hépatique. EMC - Hépatogastroenterol. oct 2005;2(4):330-8.
51. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. The Lancet. juin 2018;391(10139):2547-59.
52. Hamilton JPA. Hémochromatose héréditaire - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/surcharge-en-fer/h%C3%A9mochromatose-h%C3%A9r%C3%A9ditaire>
53. Orphanet: Maladie de Wilson [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=905
54. Haute Autorité de Santé. Maladie de Wilson - Protocole National de Diagnostic et de Soins. 2008.
55. Maladie de Wilson | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-wilson>

56. Wise RA. Déficit en alpha-1-antitrypsine - Troubles pulmonaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-troubles-apparent%C3%A9s/d%C3%A9ficit-en-alpha-1-antitrypsine?query=antitrypsine>
57. Trifi A, Abdellatif S, Ben Ismail K, Touil Y, Daly F, Nasri R, et al. Glycogénose hépatique : une complication rare du diabète déséquilibré (à propos d'un cas). *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 20 mai 2017 [cité 2 oct 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-017-1280-1>
58. Rautou P-E, Cazals-Hatem D, Durand F, Valla D. Atteinte hépatique de l'anorexie mentale. *Hépatogastro.* juin 2007;14.
59. Kheloufi M, Boulanger CM, Durand F, Rautou P-E. Liver Autophagy in Anorexia Nervosa and Acute Liver Injury. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-10.
60. Taghavi S, Askari R. Liver Trauma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513236/>
61. Meunier B, Segulier J, Le-Dault E, Cauchois R, Serri V, Grados A, et al. L' « angiocholite hortonienne » : un mode rare d'entrée dans l'artérite à cellules géantes. *Rev Médecine Interne.* déc 2016;37:A176.
62. Gooptu M, Koreth J. Translational and clinical advances in acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 17 sept 2020;105(11):2550-60.
63. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis.* 29 mai 2018;5(2):109-29.
64. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care.* déc 2016;20(1):135.
65. Al Badi A, Al Rasbi S, Alalawi AM. Exercise-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report and Literature Review. *Cureus* [Internet]. 26 août 2020 [cité 9 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/39422-exercise-induced-rhabdomyolysis-a-case-report-and-literature-review>
66. Ali D, Sacchetto É, Dumontet E, Le Carrer D, Orsonneau J-L, Delaroche O, et al. Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement. *Ann Biol Clin (Paris).* mai 2014;72(3):297-311.
67. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet.* avr 2014;383(9927):1503-16.
68. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia: Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2011;34(1):33-40.

69. Huang M-J, Liaw Y-F. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* juin 1995;10(3):344-50.
70. Ersan O, Demirezer B. Addison's disease: a rare cause of hypertransaminasaemia. *Dig Dis Sci.* déc 2008;53(12):3269-71.
71. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Parham M. Adrenal Insufficiency as a Cause of Acute Liver Failure: A Case Report. *Case Rep Endocrinol.* 2013;2013:1-4.
72. Turecky L. Macroenzymes and their clinical significance. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(7-8):260-3.
73. Harvala H, Wong V, Simmonds P, Johannessen I, Ramalingam S. Acute viral hepatitis – Should the current screening strategy be modified? *J Clin Virol.* mars 2014;59(3):184-7.
74. Tholen ATR, Schinkel J, Molenkamp R, Ang CW. Hepatitis E virus as a Cause of Acute Hepatitis in The Netherlands. Blackard J, éditeur. *PLOS ONE.* 3 févr 2016;11(2):e0146906.
75. Doting MHE, Weel J, Niesters HGM, Riezebos-Brilman A, Brandenburg A. The added value of hepatitis E diagnostics in determining causes of hepatitis in routine diagnostic settings in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* sept 2017;23(9):667-71.
76. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, Marcos-Fosch C, Roade L, Velázquez F, et al. Etiologies and Features of Acute Viral Hepatitis in Spain. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juill 2020;S1542356520309678.
77. Moreira-Silva S, Urbano J, Moura MC, Ferreira-Coimbra J, Bettencourt P, Pimenta J. Liver cytolysis in acute heart failure: What does it mean? Clinical profile and outcomes of a prospective hospital cohort. *Int J Cardiol.* oct 2016;221:422-7.
78. Santé Publique France. Hépatite A [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-a>
79. Hofmeister MG, Xing J, Foster MA, Augustine RJ, Burkholder C, Collins J, et al. Factors associated with hepatitis A mortality during person-to-person outbreaks: A matched case-control study—United States, 2016–2019. *Hepatology.* 20 nov 2020;hep.31645.
80. Santé Publique France. Hépatite E [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-e>
81. Izopet J, Tremeaux P, Marion O, Miguères M, Capelli N, Chapuy-Regaud S, et al. Hepatitis E virus infections in Europe. *J Clin Virol.* nov 2019;120:20-6.
82. Singh A, Seth R, Gupta A, Shalimar, Nayak B, Acharya S kumar, et al. Chronic hepatitis E – an emerging disease in an immunocompromised host. *Gastroenterol Rep.* 10 août 2016;gow024.

83. von Felden J, Alric L, Pischke S, Aitken C, Schlabe S, Spengler U, et al. The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: A retrospective European cohort study. *J Hepatol.* sept 2019;71(3):465-72.
84. Santé Publique France. Diagnostics d'hépatite B aiguë [Internet]. 2019 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/diagnostics-d-hepatite-b-aigue](#)
85. Jary A, Dienta S, Leducq V, Le Hingrat Q, Cisse M, Diarra AB, et al. Seroprevalence and risk factors for HIV, HCV, HBV and syphilis among blood donors in Mali. *BMC Infect Dis.* déc 2019;19(1):1064.
86. Santé Publique France. Prévalence de l'hépatite C [Internet]. 2019 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c](#)
87. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* janv 2015;61(1):77-87.
88. Berry TJ. Hepatic damage associated with measles. *Pa Med J* 1928. juill 1960;63:995-9.
89. Shalev-Zimels H, Weizman Z, Lotan C, Gavish D, Ackerman Z, Morag A. Extent of measles hepatitis in various ages. *Hepatology.* sept 1988;8(5):1138-9.
90. Papadopoulou A, Theodoridou M, Syriopoulou V, Mostrou G, Kattamis C. Hepatitis in children hospitalized with measles: The experience acquired after a Greek epidemic. *J Paediatr Child Health.* 11 févr 2001;37(1):55-7.
91. Nobili V, Pietro S, Stefania P. Fulminant Hepatic Failure Following Measles. *Pediatr Infect Dis J.* août 2007;26(8):766-7.
92. Cornelissen L, Grammens T, Leenen S, Schirvel C, Hutse V, Demeester R, et al. High number of hospitalisations and non-classical presentations: lessons learned from a measles outbreak in 2017, Belgium. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e35.
93. Haute Autorité de Santé. Test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de la rougeole [Internet]. 2019 juin. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/rapport_rougeole.pdf
94. Sanandedji É. LA ROUGEOLE AU CHU DE TOULOUSE ENTRE 2018 ET 2019 (2020). Thèse n° 2020 TOU3 2062
95. Satoh A, Kobayashi H, Yoshida T, Tanaka A, Kawajiri T, Oki Y, et al. Clinicopathological Study on Liver Dysfunction in Measles. *Intern Med.* 1999;38(5):454-7.
96. Modai D, Pik A, Marmor Z, Weissgarten J, Cohen N, Averbukh Z, et al. Liver dysfunction in measles, liver biopsy findings. *Dig Dis Sci.* mars 1986;31(3):333-333.

97. Thompson KM. Evolution and Use of Dynamic Transmission Models for Measles and Rubella Risk and Policy Analysis: Measles and Rubella Dynamic Transmission Models. *Risk Anal.* juill 2016;36(7):1383-403.
98. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2016;2(1):16049.
99. Santé Publique France. Synthèse des données de surveillance de la rougeole du 1er janvier 2008 au 30 septembre 2019 [Internet]. 2019 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/synthese-des-donnees-de-surveillance-de-la-rougeole-du-1er-janvier-2008-au-30-septembre-2019
100. Santé Publique France. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance 2019. [Internet]. 2020 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-2019
101. Santé Publique France. Surveillance sanitaire de la rougeole en région Occitanie. Point épidémiologique au 4 septembre 2019. [Internet]. 2019 [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: /regions/occitanie/documents/bulletin-regional/2019/surveillance-sanitaire-de-la-rougeole-en-region-occitanie.-point-au-4-septembre-2019
102. Noor A, Panwala A, Forouhar F, Wu GY. Hepatitis caused by herpes viruses: A review: Herpes viral hepatitis. *J Dig Dis.* août 2018;19(8):446-55.

TITRE : ÉLÉVATION DES TRANSAMINASES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE : ÉTUDE DES ÉTIOLOGIES VIRALES

Objectif : étudier les causes virales d'élévation importante des transaminases.

Matériel et méthodes : les patients présentant des transaminases > 300 UI/L et ayant au moins une demande de sérologie virale ont été étudiés de façon prospective sur une période de six mois au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et classés en fonction de l'étiologie à l'origine de la perturbation du bilan hépatique.

Résultats : une étiologie virale a été retrouvée pour 52 des 306 patients inclus (17 %). Les virus en cause étaient la rougeole (n = 13), le VHE (n = 12), le VHA (n = 7), l'EBV (n = 7), le VHC (n = 5), le CMV (n = 3), le VHB (n = 2), le HSV (n = 1), le VIH (n = 1) et le virus Zika (n = 1). Les patients infectés par un virus hépatotrope étaient plus âgés et avaient un bilan hépatique (ASAT, ALAT, TP, bilirubine) plus perturbé que ceux infectés par un virus de la famille des *Herpesviridae* ou par la rougeole. Deux décès ont été répertoriés lors d'infection par des virus hépatotropes. Les cas de rougeole étaient exclusivement des adultes.

Conclusion : En 2019, le groupe d'étiologies le plus retrouvé était les virus hépatotropes notamment les virus des hépatites A et E tandis que l'étiologie virale la plus retrouvée était la rougeole. Ces résultats suggèrent un besoin d'amélioration des mesures de prévention pour les hépatites particulièrement chez les sujets à risques et une amélioration de la couverture vaccinale de la population pour la rougeole.

Mots-clés : hépatites virales, transaminases, aminotransférases, bilan hépatique

TITLE: TRANSAMINASES ELEVATION AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF TOULOUSE: STUDY OF VIRAL ETIOLOGIES

Objective: to study the viral etiologies of important transaminases elevation.

Study design: patients presenting with transaminases elevation > 300 UI/L and having at least one request for viral serology were studied prospectively over a period of six months at the University Hospital of Toulouse and classified according to the etiology of the disturbance of the liver tests.

Results: a viral etiology was found in 52 out of 306 patients (17%). The viruses involved were measles (n= 13), HEV (n = 12), HAV (n= 7), EBV (n = 7), HCV (n = 5), CMV (n = 3), HBV (n = 2), HSV (n = 1), HIV (n = 1) and Zika virus (n = 1). Patients infected with a hepatotropic virus were older and had liver tests (AST, ALT, PT, bilirubin) more altered than those who were infected with a *Herpesviridae* virus or measles. Two deaths were reported in patients infected with hepatotropic viruses. Measles cases were exclusively adults.

Conclusion: In 2019, the most common group of etiologies was hepatotropic viruses, particularly hepatitis A and E viruses, but the most common viral etiology was measles. These results suggest a need for improvement of preventive measures for hepatitis, particularly in at-risk subjects, and an improvement in vaccination coverage for measles.

Keywords: viral hepatitis, transaminases, aminotransferases, liver tests

Discipline administrative : BIOLOGIE MÉDICALE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France
