

Chevauchement d'une hépatite chronique C et d'une hépatite auto immune: A propos d'un cas

[Overlap of Chronic Hepatitis C and Autoimmune Hepatitis: About a Case]

H. El Bayed Sakalli¹, K. Ouazzani Touhami¹, B. Takourt¹, and J. El Bakouri¹⁻²

¹Laboratoire d'Immuno-sérologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

²Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Maroc

Copyright © 2019 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: *Purpose:* The hepatitis C-Auto-immune hepatitis overlap syndrome is an uncommon condition whose management can be difficult in both diagnosis and treatment.

Patients et méthodes: 62 old years women, without particular history Hepatitis C was proven by a positive HCV viral load and the autoimmune hepatitis was proven by characteristic immunological and/or histological features. Liver function tests was prescribed. Search for hepatitis B and C viral markers was performed by chimiluminescence, the viral load of the virus VHC was performed by molecular biology. The nuclear anti body were detected by indirect immunofluorescence on hep cells 20-10. Solubles antigens was performed by dot blot

Résultats: Laboratory studies showed a lever transaminase ALAT at 220 UI /l, ASAT at 231 UI /l, hypergammaglobulineamia at 30g/l, HVC seropositive, high viral load at $6.19 \cdot 10^6$ UI/ml. The nuclear antibody showed cytoplasmic fluorescence, Anti DNA were negative, liver biopsy showed lymphocytic infiltrates and steatosis

Conclusion: This case illustrates diagnostic and therapeutic difficulties of hepatitis C-AIH overlap syndromes, this study highlights the deciding contribution of the initial histological findings in the diagnosis of such a HCV/autoimmune hepatitis overlap syndrome.

KEYWORDS: Hepatitis C; Autoimmune hepatitis; Overlap syndrome, nuclear antibody, hypergammaglobulineamia.

RÉSUMÉ: *Introduction:* Le chevauchement d'une hépatite virale C chronique et d'une hépatite auto-immune (HAI) représente une situation clinique peu commune dont la prise en charge peut s'avérer délicate tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

Patients et Méthodes: C'est une patiente âgée de 62 ans, sans antécédents particuliers, se présente avec une fièvre, un ictère, et une asthénie. Un bilan hépatique a été prescrit.

La recherche des marqueurs des hépatites B et C virales est réalisé par chimiluminescence, la recherche de la charge virale du virus VHC a été réalisé par biologie moléculaire. Les anti corps anti nucléaires AAN sont détectés par Immunofluorescence Indirecte (II) sur des cellules Hep-20-10. Les antigènes solubles sont objectivés par dot blot.

Résultats: Le bilan biologique décèle une ASAT a 231 UI /l et une ALAT a 220 UI /l, Une hypergammaglobulinémie à 30g/l, une sérologie positive de HVC, une charge virale élevée à $6.19 \cdot 10^6$ UI/ml, les anticorps anti nucléaires (AAN) ont montré une fluorescence cytoplasmique, les anti DNA étaient négatifs.

La biopsie hépatique a objectivé des infiltrats lymphoplasmocytaires et une stéatose.

Conclusion: nous illustrons par cette observation les difficultés diagnostiques d'un chevauchement d' HAI hépatite C, montrant ainsi que l'anatomo-pathologie est d'un part décisif sur le plan diagnostic.

MOTS-CLEFS: Hépatite virale C; Hépatite auto-immune ; Chevauchement, anti corps anti nucléaires, hypergammaglobulinémie.

1 INTRODUCTION

Le chevauchement d'une hépatite virale C chronique (VHC) et d'une hépatite auto-immune (HAI) représente une situation clinique peu commune dont la prise en charge peut s'avérer délicate tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique. (1) L'hépatite auto-immune (HAI) est une pathologie inflammatoire chronique du foie caractérisée par une hypergammaglobulinémie polyclonale et la présence d'autoanticorps et une grande sensibilité au traitement corticoïde, le plus souvent isolée, Son diagnostic devient difficile lorsque s'y associe a une hépatite C chronique. Par contre l'hépatite virale c chronique est une maladie causée par un virus qui s'attaque aux cellules de fois et qui entraine une inflammation de ce dernier. Sur le plan thérapeutique, une situation de chevauchement hépatite virale C - HAI s'avère délicate à prendre en charge. En effet, l'interféron alpha, traitement de base de l'hépatite virale C, est connu pour induire la production d'auto-anticorps chez bon nombre de patients avec expression clinique d'une maladie auto-immune dans 1 à 2% des cas le risque est donc grand de voir une HAI sous-jacente prendre de l'ampleur sous ce traitement antiviral. Inversement, la corticothérapie qui représente le pilier du traitement de l'HAI, peut fortement majorer la réplication virale chez un patient infecté par le VHC.

Nous rapportons un cas d'un syndrome de chevauchement d'HAI et d'hépatite virale diagnostiqué au sein du laboratoire d'immunologie de CHU IBN ROCHD de Casablanca. A travers cette observation nous illustrons cette situation aussi délicate que peu commune. À travers cette observation où coexistent une hépatite virale C et une hépatite auto-immune, évoquée sur des éléments immunologiques et/ou histologiques significatifs, nous illustrons cette situation aussi délicate que peu commune.

2 PATIENTS ET MÉTHODES

Notre travail est de type rétrospectif ; son but est de rechercher les cas d'association d'une hépatite virale C chronique et d'une hépatite auto-immune entre les années 2015 et 2017 au sein de notre services d'Immuno-sérologie au CHU Ibn Rochd Casablanca. Notre patiente âgée de 62 ans, sans antécédents particuliers, se présente avec une fièvre, un ictère, et une asthénie. Un bilan hépatique a été prescrit.

La recherche des marqueurs des hépatites B et C virales est réalisé par chimiluminescence, la recherche de la charge virale du virus VHC a été réalisé par biologie moléculaire. Les anti corps anti nucléaires AAN sont détectés par Immunofluorescence Indirecte (II) sur des cellules Hep-20-10. Les antigènes solubles sont objectivés par dot blot.

3 RÉSULTATS

Le versant auto-immun de l'atteinte hépatique devait être prouvé par des données histologiques caractéristiques (nécrose parcellaire modérée à sévère et/ou infiltrat lymphoplasmocytaire et/ou hépatocytes en rosettes) ou un titre significativement élevé d'auto anticorps : titre supérieur à 1/320 en anticorps antinucléaires ou en anticorps anti-muscles lisses par immunofluorescence indirecte (respectivement sur cellules HEP2 et coupes tissulaires de rongeurs). L'hépatite virale C devait, quant à elle, être certifiée par une virémie positive avant, après ou lors du diagnostic de l'hépatite auto-immune

Un bilan hépatique a été fait , il a toutefois révélé une cytolysse avec une ASAT a 231 UI /L et une ALAT a 220 UI /L, conduisant à la pratique d'une biopsie hépatique, Le bilan biologique montrait une hypergammaglobulinémie à 30g/ l ainsi qu'une forte positivité des anticorps antinucléaires, les anticorps antinucléaires étaient présents, à taux peu significatif. La recherche des autres marqueurs d'hépatopathie auto-immune était réalisé par immuno-blotting et a révélé des antigènes SSA, SSB et des anti-mitochondries positifs a faible titre, les anti muscles lisses étaient faiblement positifs, alors que la biopsie hépatique révélait un aspect d'hépatite chronique, avec des signes en faveur d'une hépatite auto immune évolutive. Concernant l'infection par le VHC, il s'agissait d'un génotype 1a, la virémie était positive à $6.19 \cdot 10^6$ UI/ml.

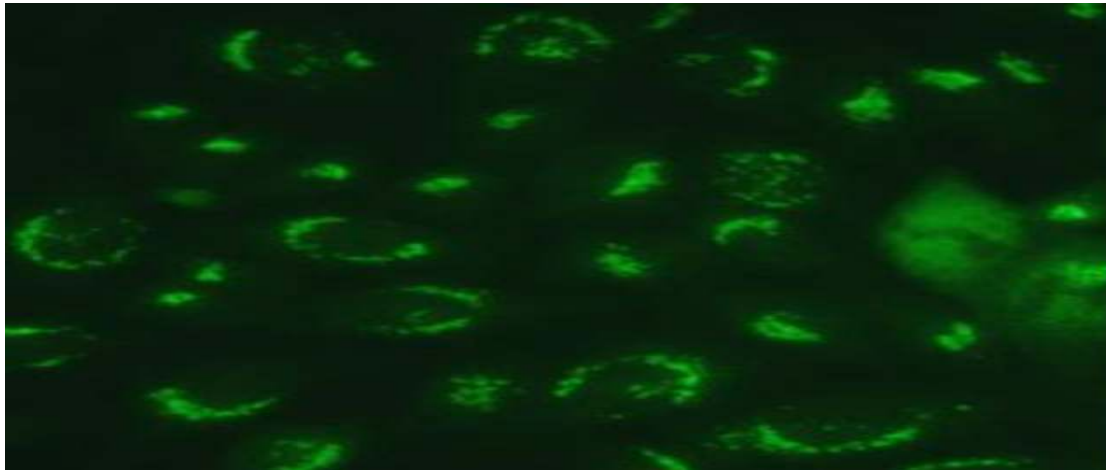


Fig. 1. Photo d'un test sur cellule Hép2

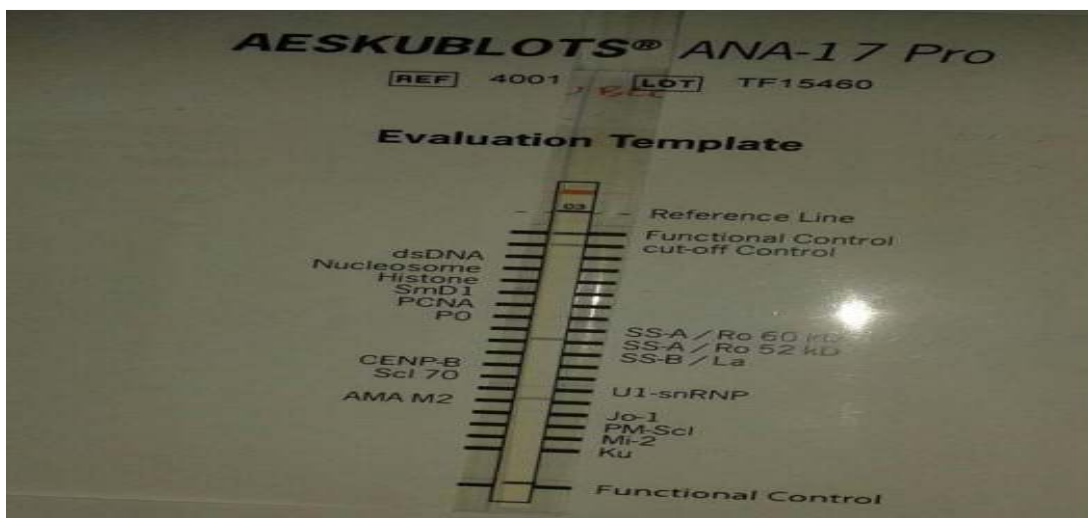


Fig. 2. Photo de résultat des antigènes solubles

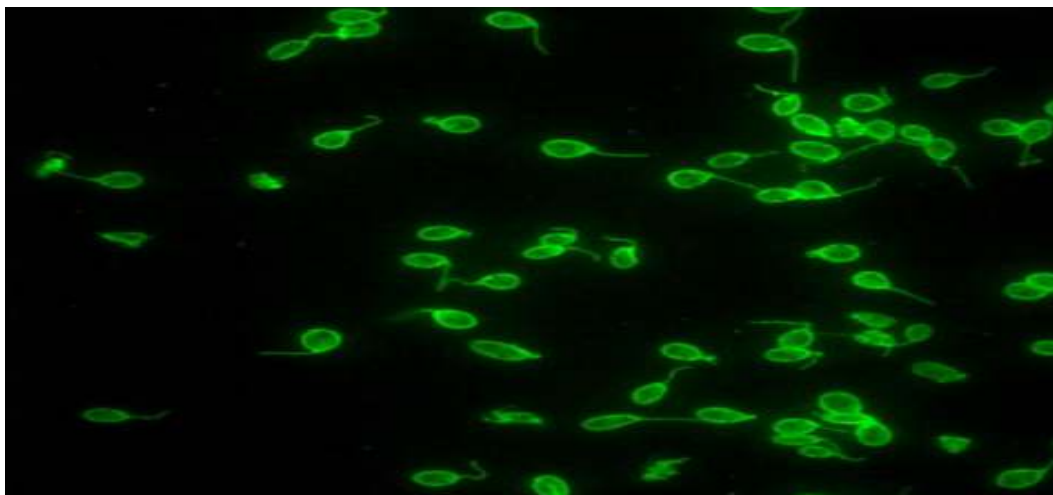


Fig. 3. Photo d'un test sur cellule crithidia

4 DISCUSSION

Le diagnostic d'une association d'hépatite virale C et d'HAI n'est pas toujours aisé, le bilan immunologique ne peut suffire à différencier une hépatite C isolée d'une association HAI- hépatite C, la biopsie hépatique apporte de précieux renseignements, et peut être l'élément décisif [1].

Notre patiente présentait une hépatite virale chronique C détecté lors d'un bilan sérologique et confirmé par une charge virale positive, devant les données immunologiques qui ne sont pas fortement significatives, la biopsie hépatique a été réalisée, elle a objectivé une infiltration lymphoplasmocytaire en faveur d'une HAI et une stéatose en faveur d'une hépatite virale C. Certes les signes, histologiques de l'infiltration lymphoplasmocytaire ne sont pas pathognomoniques, mais ils ont une forte valeur d'orientation [2]. La coexistence de ces deux types de signes histologiques objectivés sur la biopsie hépatique de notre patiente plaide pour une intrication des deux pathologies. Le diagnostic d'une véritable association d'hépatite virale C et d'HAI n'est donc pas toujours facile au vu des différents éléments susmentionnés. Il est de ce fait convenu [3],[4] que ce diagnostic est plus probable lorsque s'associent : plusieurs éléments décisifs : une virémie du VHC positive, un taux d'auto anticorps significatif ($\geq 1/320$ en anticorps antinucléaires ou anti-muscles lisses), une hypergammaglobulinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, et la présence d'arguments histologiques significatifs en faveur d'une HAI (nécrose parcellaire importante, infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, rosettes hépatocytaires) [4],[5]

Le bilan immunologique ne peut suffire à différencier une hépatite C isolée accompagnée de stigmates dysimmunitaires d'une authentique association HAI hépatite C, aucun auto anticorps n'étant pathognomonique du diagnostic d'HAI. La difficulté diagnostique est telle que classiquement, les HAI étaient définies en l'absence d'infection virale évolutive et, dans le score diagnostique redéfini en 1999, des points négatifs sont attribués à une sérologie positive de l'hépatite C, afin d'écartier de faux diagnostics positifs d'HAI. Mais le lien entre HAI et VHC et la possibilité de syndrome de chevauchement est désormais admis par les spécialistes [1],[6],[7].Devant les données immunologiques et histologiques nous avons retenu le diagnostic d'un chevauchement d'une HAI attestée par l'existence d'éléments immunologiques et histologiques évoqué devant un contexte d'auto-immunité et une hépatite chronique virale C prouvée par une virémie du VHC positive.

Selon l'étude de Czaja et al aux USA en 1993, a montré que 4 % des patients présentant une HAI avaient une sérologie VHC positive (par Elisa de deuxième génération), alors que 11 % des patients présentant un tableau atypique d'HAI ou une HAI ne répondant pas pleinement au traitement corticoïde, avaient une virémie VHC positive. Inversement 28 % des patients, ayant une hépatite virale C chronique, présentent des anticorps antinucléaires et 11 % des anticorps anti-muscles lisses. [2],[8].Devant les données immunologiques et histologiques nous avons retenu le diagnostic d'un chevauchement d'une HAI attestée par l'existence d'éléments immunologiques et histologiques évoqué devant un contexte d'auto-immunité et une hépatite chronique virale C prouvée par une virémie du VHC positive. Avant toute décision thérapeutique, il convient, lorsqu'une telle association est avérée, il faut évaluer la prépondérance de la part virale ou auto-immune dans le tableau biologique et histologique, afin de mieux ajuster le traitement. [1], [2], [8],[9]

Si la part auto-immune semble prépondérante (taux d'auto anticorps élevés, signes histologiques d'HAI plus marqués), un traitement « mixte », comprenant immunosuppresseurs et antiviraux devra être proposé. Les modalités de ce traitement ne sont pas clairement définies dans la littérature, mais il semble admis de débiter les immunosuppresseurs (corticoïdes éventuellement associés d'emblée à l'azathioprine), quelques semaines avant l'instauration d'une bithérapie anti-VHC standard [10],[11]. Sous traitement immunosuppresseur seul, le risque est l'élévation de la virémie C, bien qu'en général régressive et sans conséquence lors de l'introduction du traitement antiviral [12].

Si la composante virale apparaît prédominante, la recommandation est de commencer par le traitement anti-VHC seul, à condition de surveiller étroitement les transaminases, le risque principal étant une aggravation de la cytolyse et des désordres immunologiques sous interféron [11]. Aussi, d'authentiques HAI induites par l'interféron lors de traitements d'hépatite C ont été rapportées [14].

Dans le cas de notre patiente, la composante virale était prédominante puisque les données immunologiques n'étaient pas fortement significatives. Les recommandations sont de commencer par le traitement anti HVC seul. L'évolution a été marquée par une normalisation des transaminases, la biopsie hépatique a montré une franche amélioration sur le plan histologique.

Le diagnostic d'une véritable association d'hépatite virale C et d'HAI n'est donc pas toujours aisé. Il est de ce fait convenu que ce diagnostic est plus probable lorsque s'associent plusieurs éléments décisifs : une virémie du VHC positive, un taux d'auto anticorps significatif $\geq 1/320$ en anticorps antinucléaires ou anti-muscles lisses), une hypergammaglobulinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, et la présence d'arguments histologiques significatifs en faveur d'une HAI. [1],[2],[11],[14].

5 CONCLUSION

L'HAI est une pathologie nécrotico-inflammatoire chronique, rare, à forte prédominance féminine, caractérisée par la présence d'une hypergammaglobulinémie et de certains autoanticorps. Une rémission est généralement obtenue sous traitement immunosuppresseur, mais les récurrences sont fréquentes à l'arrêt. Le diagnostic des formes isolées d'HAI ne pose pas de problème, il peut être conforté par la réalisation d'une biopsie hépatique dont les signes sont assez spécifiques (hépatite d'interface, nécrose parcellaire). En revanche, le diagnostic des syndromes de chevauchement HAI-hépatite C est plus difficile, en raison de la fréquence des stigmates dysimmunitaires lors des hépatites C chroniques isolées. Nous illustrons par cette observation les difficultés diagnostiques d'un chevauchement d'HAI-hépatite C, montrant ainsi la contribution décisive de l'examen anatomopathologique de départ dans le diagnostic de l'association d'une hépatite C et d'une HAI que l'exploration auto-immune et l'anatomo-pathologie sont d'un part précieux et décisif sur le plan diagnostique. Le traitement de ces associations doit être étudié au cas par cas, selon la prépondérance des signes virologiques ou immunologiques

REFERENCES

- [1] A. Kharchafi et al. Hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome: a five new cases study *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 916–923
- [2] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Taswell HF, Homburger HA. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993;18:342–52.
- [3] Sampaziotis D, Giannakos G. Autoimmune hepatitis in an HIV infected patient that responded to antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2005;37:148–51.
- [4] Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2002;6:685–705.
- [5] Fabre M, Lazure T. Hépatites auto-immunes. In: Reynès M, editor. *La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie*. Paris: Elsevier; 2000. p. 41–52
- [6] Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001;49:589–94.
- [7] Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. Autoimmunity and hepatitis. *Autoimmun Rev* 2003;2:322–31.
- [8] Rocca P, Codes L, Chevallier M, Trepo C, Zoulim F. Auto-immunité induite par l'interféron alpha lors du traitement d'une hépatite C chronique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1173–6.
- [9] Pietschmann, T., A. Kaul, et al. (2006). "Construction and characterization of infectious intragenotypic and intergenotypic hepatitis C virus chimeras." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(19): 7408-13.
- [10] Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22: 365–78
- [11] Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):210–6.
- [12] Schiano TD, Te HS, Thomas RM, Hussain H, Bond K, Black M. Results of steroid-based therapy for the hepatitis C–autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2984–91.
- [13] Petersen-Benz C, Kasper HU, Dries V, Goeser T. Differential efficacy of corticosteroids and interferon in a patient with chronic hepatitis C–autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2: 440–3
- [14] Rocca P, Codes L, Chevallier M, Trepo C, Zoulim F. Auto-immunité induite par l'interféron alpha lors du traitement d'une hépatite C chronique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1173–6