

## Infection à cytomégalo­virus révélatrice d’une hépatite auto immu­ne de type 1

Leila Mouelhi, Radhouane Debbeche, Mohamed Salem, Slim Bouzaidi, Haifa Mekki, Fatma Houissa, Yosra Saïd, Amel Moussa, Mejd Ben Rejeb, Sinda Trabelsi, Taoufik Najjar.

Service de Gastroentérologie. Hôpital Charles Nicolle. Tunis. Tunisie.

*L. Mouelhi, R. Debbeche, M. Salem, S. Bouzaidi, H. Mekki, F. Houissa, Y. Saïd, A. Moussa, M. Ben Rejeb, S. Trabelsi, T. Najjar.*

*L. Mouelhi, R. Debbeche, M. Salem, S. Bouzaidi, H. Mekki, F. Houissa, Y. Saïd, A. Moussa, M. Ben Rejeb, S. Trabelsi, T. Najjar.*

Infection à cytomégalo­virus révélatrice d’une hépatite auto immu­ne de type 1

Auto immune hepatitis type 1 triggered by cytomegalovirus infection.

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°09) : 674 - 677

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°09) : 674 - 677

### R É S U M É

**Prérequis :** L’hépatite auto immu­ne est une maladie rare. L’étiopathogénie est mal connue faisant intervenir des facteurs gé­né­ti­ques, immunologiques et d’environnement en particulier des agents viraux hépatotropes et non hépatotropes. Les herpesviridae sont le plus souvent incriminés tel que EpsteinBarr virus, Humain herpes virus 6 et herpes simplex virus 1.

**But :** Rapporter une nouvelle observation.

**Observation :** Nous rapportons l’observation d’une patiente âgée de 17 ans qui présente une réactivation d’une infection à cytomégalo­virus révélant une hépatite auto immu­ne de type 1. L’évolution était favorable sous un traitement anti­viral, corticothérapie et azathioprine avec un recul de 4ans.

### S U M M A R Y

**Background :** Autoimmune hepatitis is chronic and uncommon disease. The pathogenesis is a complex process. Several triggers for autoimmune hepatitis particularly viral herpesviridea infection, which may induce the development of autoimmunity in predisposed individuals.

**Aim :** Report a new case.

**Case report :** We report a case of 17-year- woman presented with autoimmune triggered by cytomegalovirus infection. Cytomegalovirus induced autoimmune hepatitis has not been reported previously. Evolution was favourable under antiviral treatment, corticosteroid and azathioprine.

### Mots - clés

Hépatite auto immu­ne, herpesviridae

### Key - words

Autoimmune hepatitis, herpesviridae

L'hépatite auto immune est une maladie rare. Sa prévalence est de 16.9 / 100 000 habitants avec un gradient nord – sud [1,2]. Elle est caractérisée par la présence d'auto anticorps sériques, une hypergammaglobulinémie polyclonale et une infiltration péri portale lymphocytaire qui n'est pas due à d'autres causes, en particulier médicamenteuse, virale ou toxique [3]. Son étiopathogénie est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques, des facteurs immunologiques et des facteurs d'environnements, représentés en particulier par des agents viraux dans le déclenchement de la maladie chez des sujets génétiquement prédisposés.

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 17 ans présentant une hépatite auto immune déclenchée par une infection à cytomégalovirus.

### OBSERVATION

Patiente âgée de 17 ans sans antécédents pathologiques particuliers ayant présenté en Juin 2004 un ictère cutanéomuqueux d'aggravation progressive avec des urines foncées et des selles décolorées. L'examen était sans particularités. Le bilan biologique a mis en évidence une cytolysse d'aggravation croissante à 36 fois la normale pour les ALAT et à 40 fois la normale pour les ASAT, une cholestase modérée avec des phosphatases alcalines à 2N et des gamma-glutamyl transpeptidases normales, une hyperbilirubinémie à 234  $\mu\text{mol/l}$  à prédominance conjuguée avec une hyperbilirubinémie conjuguée à 200  $\mu\text{mol/l}$ , un TP à 45% avec une albuminémie à 37 g/l et une hyper gamma globulinémie à 62g/l. L'échographie abdominale était normale. Le diagnostic d'une hépatite aigue cytotolytique a été retenu.

Les sérologies virales B, C, A, E étaient négatives. L'ADN du virus B et l'ARN du virus C étaient également négatifs. La cuprurie était normale. La céruleplasmine et la cuprémie étaient normales. La sérologie CMV de type IgG était positive avec ascension des titres à 15 jours d'intervalle. L'ADN du CMV était positif à 6000 copies / ml. A ce stade, le diagnostic d'une hépatite aigue à CMV était retenu.

La patiente a reçu un traitement antiviral par ganciclovir pendant 21 jours. L'évolution était marquée par une diminution de l'intensité de l'ictère avec bilirubinémie à 51  $\mu\text{mol/l}$  à prédominance conjuguée et la persistance d'une cytolysse fluctuante entre 10 et 40 fois la normale. A ce stade, nous avons complété le bilan étiologique par une immunoelectrophorèse des protéines et la recherche des anticorps anti tissus. Ce bilan a conclu à une augmentation des IgG à 2317g/l et la positivité des anticorps antinucléaires à 1/ 320. La ponction biopsie du foie percutanée n'a pu être réalisée du fait de la baisse du TP. Le score diagnostique de l'hépatite auto-immune calculé au terme de ce bilan était de 14 points, rendant ainsi le diagnostic d'hépatite auto-immune très probable.

Ainsi, le diagnostic d'hépatite auto-immune de type 1 révélée et aggravée par une surinfection à CMV a été retenu. La malade a été traitée par de la Prednisone 1mg /kg/ j pendant 8 semaines suivie d'une dégression et une introduction de l'azathioprine à la dose de 2mg /kg/j. La patiente est restée sous 10mg/j de

prednisone et 100 mg /j d'azathioprine avec une diminution importante de la cytolysse avec des transaminases à 1.5 N après un recul de quatre ans.

### DISCUSSION

Le cytomégalovirus est virus à ADN, qui appartient à la famille des herpesviridae. Chez les adultes immunocompétents, la primo-infection est souvent asymptomatique [4]. L'infection peut rester longtemps asymptomatique avec possible réactivation virale. Le virus présente un tropisme hépatique responsable le plus souvent d'une augmentation légère à modérée des transaminases [5]. Des hépatites fulminantes ont été rarement décrites [6]. Notre patiente a présenté une réactivation d'une infection à cytomégalovirus. Ce diagnostic a été retenu devant l'ascension des IgG à 15 jours d'intervalle avec positivité de la virémie. Parallèlement chez notre patiente une hépatite auto-immune s'est déclarée. En effet l'étiopathogénie de l'hépatite auto immune est multifactorielle faisant intervenir des facteurs d'environnements en particulier des virus sur des terrains génétiquement prédisposés HLA DR3, HLA DR4 [7]. Sur ce terrain génétique, les facteurs d'environnement sont responsables de l'initiation de l'auto immunité par différents mécanismes ; représentés par une activation non spécifique des cellules T latentes, la modification de certaines protéines ou un mimétisme moléculaire avec une réaction immunitaire croisée [8]. L'activation des cellules T latentes a été décrite avec l'Epstein Barr virus (EBV) : en effet, des cas d'infection EBV précédant l'hépatite auto immune ont été rapportés [9-11]. Le 2ème mécanisme décrit par Béland et al est la modification de certaines protéines hépatiques qui deviennent immunogéniques avec une augmentation de l'expression des protéines immunorégulatrices sous l'influence des xénobiotiques, et également une expression des auto antigènes séquestrés dans un environnement pro inflammatoire avec une réaction auto immune visant les hépatocytes dans les suites d'une infection virale à virus hépatotrope ou non. Ainsi les hépatocytes peuvent exprimer les molécules HLA de la classe II et acquérir la capacité d'activer les lymphocytes T CD 4 + induisant une réponse auto immune non spécifique avec un accès à l'auto antigène dans un environnement pro inflammatoire.

La réaction immunitaire peut être également secondaire à un mimétisme moléculaire entre les protéines du soi et certains virus. Les principaux virus incriminés sont les herpes virus, le virus de l'hépatite A, à moindre degré le virus de l'hépatite B et plus rarement le virus de l'hépatite C. L'EBV agit par une activation des cellules latentes, cependant, le mimétisme moléculaire n'a pas pu être étudié du fait de l'absence d'identification d'antigène spécifique en cas d'hépatite auto immune de type 1. Human herpes virus 6 (HHV6) a été incriminé dans la genèse de l'hépatite auto immune de type 2. En effet, deux cas d'association d'hépatite auto immune type II et d'infection HHV6 ont été rapportés [12,13]. Lapiere et al ont démontré qu'il existait un mimétisme moléculaire entre des séquences protéiques du virus HHV6 et les antigènes cibles des

auto anticorps anti liver cytosol1 (anti LC1) et anti liver kidney microsome (anti LKM1) [14]. De même, un mimétisme moléculaire et des réactions immunitaires croisées ont été objectivés entre les cibles antigéniques des anti-LKM1 et certaines séquences protéiques de l'herpès simplex virus (HSV-1) [15]. Ce mécanisme a aussi été évoqué récemment devant une HAI type 2 apparue un mois après une infection à virus varicelle-zona (HHV3) [16].

Les autres agents viraux qui ont été incriminés dans le déclenchement d'hépatites auto-immunes sont les virus hépatotropes alphabétiques. En effet, dans la littérature, l'hépatite aigue A a déclenché une hépatite auto immune de type 1 dans 10 cas et un overlap syndrome hépatite auto immune cirrrose biliaire primitive dans un cas [17-27]. Le virus B a été décrit en tant que virus déclanchant de l'hépatite auto immune [28-29]. Par contre le rôle du virus de l'hépatite C reste controversé. Vento et al ont rapporté un cas d'hépatite auto immune de type 2 induite par le virus de l'hépatite C [30]. Toutefois la majorité des auteurs s'accordent qu'il s'agit plutôt d'une positivité des auto anticorps anti LKM1 liée à une similitude structurale CYP2D6 et les protéines NS3 et NS5 du

virus de l'hépatite C[31].

Par ailleurs, le diagnostic de l'hépatite auto-immune repose sur un faisceau d'arguments cliniques, immunologiques et histologiques. Le calcul du score diagnostique est souvent d'une aide précieuse pour les cliniciens afin de mieux adapter la conduite thérapeutique.

Chez notre patiente, ce score était de 14 points, malgré l'absence de réalisation d'une ponction biopsie du foie, en raison des troubles de l'hémostase que présentait notre patiente. Une ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire aurait été une alternative à la voie percutanée dans cette situation.

---

## CONCLUSION

---

Les virus jouent un rôle important dans le déclenchement de l'hépatite auto-immune. Notre observation est particulière puisqu'elle illustre le premier cas d'infection à cytomégalovirus révélant une hépatite auto-immune de type 1. Des études prospectives sont cependant nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer le rôle de l'infection à CMV dans la genèse de l'hépatite auto-immune.

## Références

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknereud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33: 99-103.
2. Manns MP, Strassburg C. Autoimmune Hepatitis: Clinical Challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
3. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
4. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)* 64 : 100-114, 1985.
5. Bonnet F, Neau D, Viillard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne (Paris)* 2001; 152 : 227-235.
6. Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, Kanai N, Ogawa M, Kato Y et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. *J Gastroenterol* 2002 ; 37: 523-530 .
7. Krawitt ED. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006 ;354:54-66.
8. Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1025-1034.
9. Vento S, Guella L, Mirandola F, Cainelli F, Di Perri G, Solbiati M, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995;346: 608-609.
10. Kojima K, Nagayama R, Hiramasa S, Maeda T, Takikawa H, Miyake K, et al. Epstein-Barr virus infection resembling autoimmune hepatitis with lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase anomaly. *J Gastroenterol* 1999 ; 34: 706-712.
11. Nobili V, Comparcola D, Sartelli MR, Devito R, Marcellini M. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 :387.
12. [12] Tajiri H, Tanaka-Taya K, Ozaki Y, Okada S, Mushiake S, Yamanishi K. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. *J Pediatr* 1997 ; 131:473-475.
13. Schmitt K, Deutsch J, Tulzer G, Meindi R, Aberle S. Autoimmune hepatitis and adrenal insufficiency in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 1996; 348: 966.
14. Lapierre P, Johanet C, Alvarez F. Characterization of the B cell response of patients with anti-liver cytosol autoantibodies in type 2 autoimmune hepatitis. *Eur J Immunol* 2003;33:1869-1878.
15. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450 IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-1378.
16. Waleed K Al-Hamoudi. Severe autoimmune hepatitis triggered by varicella zoster infection. *World J Gastroenterol* 2009; 28: 1004-1006.
17. Heurgué A, Bernard-Chabert B, Picot R, Cadiot G, Thiéfin G. Overlap syndrome triggered by acute viral hepatitis A. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 11
18. Tabak F, Ozdemir F, Tabak O, Erer B, Tahan V, Ozaras R. Autoimmune hepatitis induced by the prolonged hepatitis A virus infection. *Ann Hepatol*. 2008;7:177-9.
19. Matsushita M, Takemura T, Imai Y, Takimoto K, Kuchide M,

- Kajikawa H et al. A case of probable autoimmune hepatitis from which the persistence of hepatitis A IgM antibody, and the improvement was pathologically obtained by ursodeoxycholic acid medication. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2008; 105:1367-74.
20. Tanaka H, Tujioka H, Ueda H, Hamagami H, Kida Y, Ichinose M. Autoimmune hepatitis triggered by acute hepatitis A. *World J Gastroenterol* 2005;11: 6069-6071.
  21. Munoz BE, Salazar RV, Robles HF, Correa E, Estan JA, Belda AG, Munoz Ramirez E. Autoimmune hepatitis caused by acute hepatitis due to hepatitis A virus. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:501-504.
  22. Tamura T, Suzuki S, Yamato A, Sudo I, Yarada Y, Mochizuki M. A case report of AIH diagnosed by opportunity of hepatitis A infection. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2000; 97: 1043-1047.
  23. Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, Zur B, Sikuler E. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patients it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci* 1999;44:1950-1952.
  24. Oshikata S, Miyanaga O, Kikuchi I, Mihara K, Ishibashi H. A case of autoimmune hepatitis presumably induced by acute hepatitis type A. *Acta Hepatol Japonica* 1996;37:738-743.
  25. Huppertz HI, Treichel U, Cassel AM, Jeschke R, Meyer KH. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995;23:240-248.
  26. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994;89:106-108.
  27. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger of autoimmune chronic hepatitis type I in susceptible individuals. *Lancet* 1991;337:1183-1187.
  28. Laskus T, Slusarczyk J. Autoimmune active hepatitis developing after acute type B hepatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1294-1297.
  29. Chisa M, Keisuke H, Muneko O, Kaori F, Michiari O, Hiroshi. Hepatitis B virus carries status linked to autoimmune hepatitis. *Internal Medicine* 1996;35:468-471.
  30. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298-1299.
  31. Marceau G, Lapierre P, Beland K, Soudeyns H, Alvarez P. LKM1 autoantibodies in chronic hepatitis C infection :a case of molecular mimicry. *Hepatology* 2005;42:675-682.