

Les formes atypiques de l'hépatite virale A : A propos de 40 observations

unusual presentation of viral hepatitis A : A study of 40 cases

O. Bouyahia, F. Bouafif, E. Beltaief, Y. Arfaoui, S. Barsaoui, K. Boussetta, S. Ben Becher, A. Sammoud.

Hôpital d'enfants de Tunis-Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

Résumé

L'hépatite virale A (HVA) est souvent asymptomatique. Dans plus de 90% des cas, les formes symptomatiques sont peu parlantes et évoluent rapidement vers la guérison. Les formes atypiques par leur gravité ou leurs présentations inhabituelles sont rares. Le but de ce travail était de décrire, à partir d'une série personnelle, les caractéristiques cliniques et évolutives des formes atypiques de l'HVA.

Patients et méthodes : Ont été inclus dans cette étude rétrospective 40 patients suivis entre décembre 1995 et décembre 2014 pour HVA compliquée d'insuffisance hépatique, de cholestase prolongée ou à rechute, associée à une atteinte extra hépatique, ou déclenchant une hépatite auto immune. Le diagnostic a été confirmé par une sérologie de l'HVA positive de type IgM dans tous les cas.

Résultats : Trente et un patients avaient une insuffisance hépatique compliquée d'encéphalopathie hépatique dans 12 cas. La mortalité était de 19,4%. Les facteurs de mauvais pronostic étaient un temps de Quick initial inférieur à 21% et un taux de bilirubine totale à l'admission supérieur à 300µmol/l. Une HVA a révélé une hépatite auto immune chez deux patients âgés de 6 et 7 ans, le diagnostic, suspecté sur l'évolution traînante et l'ascension secondaire des gammaglobulines a été confirmé par l'étude histologique. L'évolution était favorable sous traitement immunosuppresseur. Une cholécystite aiguë alithiasique a révélé une HVA chez trois filles. L'évolution était favorable sous traitement médical. Trois enfants avaient une forme cholestatique prolongée, L'évolution était favorable et l'enquête étiologique a retenu l'HVA comme seule cause de la cholestase. Une fille de 10 ans a présenté une cholestase ictérique à rechute dite biphasique associée à une hépatomégalie, une cytolyse modérée et des gammaglutamyl transférases à la limite de la normale.

Conclusion: Les HVA fulminantes sont rares mais s'associent à une mortalité élevée. Dans les pays d'endémie, une HVA doit être systématiquement recherchées devant toute cholestase prolongée, à rechute ou une cholécystite alithiasique. Une hépatite auto-immune doit être recherchée au décours d'une HVA traînante cholestatique ou s'associant à une hyper gammaglobunémie.

Abstract:

Viral hepatitis A (VHA) is usually asymptomatic in children. In more than 90% of cases, symptomatic forms are classic and had rapid favorable outcome. Unusual presentations including atypical and severe forms are uncommon. The aim of this study was to describe clinical characteristics and outcome of atypical and severe presentations of HVA.

Patients and methods: We have included in this retrospective study 40 patients aged less than 16 years admitted in the children hospital of Tunis between June 1995 and December 2014 for acute liver failure, prolonged cholestasis, relapse, extra hepatic manifestations or autoimmune hepatitis (AIH). The diagnosis of VHA was confirmed by a positive Immunoglobulin M serology in all cases.

Results: Thirty-one patients have acute liver failure complicated with hepatic encephalopathy in 12 cases. Mortality rate was 19,4%, a Prothrombin time below 21% and a bilirubin level above 300 µmol/l in admission were associated to a poor prognosis. An VHA had revealed autoimmune hepatitis in 2 patients aged between 6 and 7 years. Diagnosis was suspected because of an unusual prolonged course and the ascension of gammaglobulin and was confirmed by histological data. Outcome was favorable with immunosup-

pressive treatment. An acalculous cholecystitis had revealed an VHA in 3 patients who have favorably responded to medical treatment. Three patients developed prolonged cholestasis related to VHA with favorable outcome. A 10 year-old- girl had biphasic cholestasis with hepatomegaly and gamma glutamyl transferases near to normal.

Conclusion: Fulminant VHA is a rare situation associated to a high mortality. In endemic areas, HAV must be eliminated in all patients with prolonged or biphasic cholestasis, alithiasic cholelithiasis and autoimmune hepatitis. Autoimmune hepatitis must be suspected inpatient with VHA associated to prolonged cholestasis or hypergammaglobulinemia.

Mots-clés : Hépatite A, insuffisance hépatique, cholestase prolongée, cholécystite, hépatite auto-immune.

Key-words: Hepatitis A, hepatic failure, prolonged cholestasis, cholelithiasis, autoimmune hepatitis.

Auteur correspondant :

Dr Olfa Bouyahia / Tél.: 0021697226426 /

Mail : Olfa.bouyahia@rns.tn

Introduction :

L'hépatite virale A (HVA) reste la plus fréquente des hépatites virales de l'enfant. En Tunisie, le taux de séropositivité est estimé à 84% chez les enfants de moins de 6 ans et de 90% chez l'enfant de moins de 12 ans (1, 2). Elle est souvent asymptomatique (1-, 29). Dans plus de 90% des cas, les formes symptomatiques sont peu parlantes et évoluent rapidement vers la guérison, les formes atypiques par leur gravité ou leurs présentations inhabituelles sont rares, sporadiquement décrites (1, 2, 3)

Les HVA sévères et/ou graves sont rares mais s'associent à une morbidité et une mortalité élevée. Les autres formes atypiques, souvent méconnues, sont parfois déroutantes par leurs présentations cliniques (3, 4). Elles peuvent poser un problème de diagnostic positif et de prise en charge. Ainsi, elles doivent être reconnues surtout dans les pays d'endémie.

Le but de notre travail était de décrire les particularités épidémiologiques, cliniques, para cliniques et évolutives des patients hospitalisés pour HVA atypiques à l'Hôpital d'Enfants de Tunis.

Patients et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective des dossiers d'enfants hospitalisés pour HVA atypiques à l'Hôpital d'Enfants de Tunis durant une période de 19 ans allant du 1er Janvier 1995 au 31 décembre 2014.

Une HVA typique est définie par l'association de signes cliniques d'hépatite aiguë, de sérologie positive de type IgM avec disparition de l'ictère et un taux de bilirubine inférieure à 2mg/dl au bout de 3 mois d'évolution sans l'apparition de complications ou de manifestations extra hépatiques (3)

Ont été inclus dans cette étude 40 patients suivis entre décembre 1995 et décembre 2014 pour HVA compliquée d'hépatite sévère ou grave, de cholestase prolongée, d'HVA à rechute dite biphasique, d'HVA associée à une atteinte extra-hépatique ou déclenchant une hépatite auto-immune. Le diagnostic a été confirmé par une sérologie de l'HVA positive de type IgM dans tous les cas et tous les enfants étaient vaccinés contre l'hépatite virale B avec une sérologie de l'hépatite virale C négative.

On été exclu tous les patients ayant une hépatopathie chronique antérieure.

Une HVA a été considérée comme sévère quand le temps de Quick (TQ) était inférieur à 50%, et comme grave quand elle s'est compliquée d'encéphalopathie hépatique (4). Elle était dite cholestasique si l'ictère a persisté 3 mois après l'épisode aigu avec un taux de bilirubine supérieure à 2mg/dl (4, 5). Une HVA est dite à rechute, ou diphasique, en cas de baisse initiale de plus de 50% des transaminases suivie de ré ascension spontanée de plus de 50% de la valeur minimale, ou en cas de fluctuation du taux de bilirubine (5, 6).

Résultats :

Durant la période d'étude, nous avons colligé 40 observations d'HVA atypiques, elles ont été réparties comme suit : 19 cas d'HVA sévère, 12 cas d'HVA grave, 3 cas d'HVA compliquée de cholestase prolongée, deux cas d'hépatite auto-immune déclenchée par le virus de l'HVA, trois cas de cholécystite aiguë alithiatique et un cas d'hépatite à rechute. Ceci représente 10% des HVA colligées à l'hôpital d'enfants durant la même période. L'âge moyen, au moment du diagnostic, était de 8 ans et 4 mois avec des extrêmes allant de 2 à 14 ans. Une origine rurale a été retrouvée dans 64% des cas.

Formes sévères et/ou grave : Trente et une observations d'HVA sévères et/ou graves ont été colligées, ce qui représentent une incidence de 2,5 cas par an et 26% de toutes les hépatites sévères ou graves colligées durant la même période d'étude. La répartition de ces enfants en fonction de l'âge a montré un pic de fréquence chez les enfants âgés entre 10 et 12 ans soit 32% des cas. Une légère prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 1,21. L'ictère a représenté le motif d'admission chez 84% des patients. Il s'est associé à des signes généraux dans 74% des cas et à un syndrome hémorragique chez cinq patients. Des troubles de la conscience ont révélé l'HVA dans 32% des cas. L'examen physique a noté la présence d'un ictère cutanéomuqueux dans 93,5% des cas,

une hépatomégalie dans 42% des cas et une ascite dans un seul cas. Un foie atrophique a été constaté chez deux patients, l'évolution était fatale dans les deux cas. Une encéphalopathie hépatique a compliqué l'évolution de l'HVA chez 38% des patients. Le temps de Quick moyen était de 27% avec des extrêmes allant de 10 à 49%, celui de la bilirubine totale était de 190 $\mu\text{mol/l}$. La ventilation mécanique a été indiquée chez 11 patients. L'évolution a été marquée par la survenue de syndrome hémorragique dans 25% des cas, de convulsions chez quatre patients et de collapsus cardiovasculaire chez quatre enfants. La mortalité était de 19,4%. Les causes directes du décès étaient l'hypertension intracrânienne, le syndrome hémorragique sévère et le collapsus cardiovasculaire. La mortalité était plus élevée chez les enfants ayant à l'admission un TQ inférieur à 21% associé à taux de bilirubine totale supérieur à 300 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). Aucun patient n'a bénéficié de transplantation hépatique qui est encore à ses débuts dans notre pays.

Forme cholestatique prolongée : Trois patients se sont présentés avec un ictère évoluant depuis 6 à 7 mois, une hépatomégalie, une cytolyse supérieure à 10 fois la normale et des gamma glutamyl transférases à la limite de la normale. Les anticorps antinucléaires, anti LKM1, anti muscle lisse, les sérologies de l'hépatite B et C ainsi que le bilan de maladie de Wilson étaient négatifs, la biopsie hépatique a montré une fibrose péri portale modérée. Une insuffisance hépatique aiguë transitoire a été constatée chez les trois malades, compliquée d'encéphalopathie hépatique dans un cas. Ceci suggère la gravité potentielle des formes cholestatiques prolongées et remet en doute leur bénignité longtemps décrite dans la littérature. Le traitement était asymptomatique avec supplémentation en vitamines liposolubles par voie parentérale jusqu'à disparition de l'ictère. Aucun patient n'a reçu l'acide ursodésoxycholique car non disponible à l'époque. La régression complète et définitive des manifestations clinico-biologiques a été constatée dans un délai moyen de 3 mois. Aucun malade n'a rechuté après un recul allant de 7 à 12 ans.

Forme à rechute a été notée chez une fille âgée de 10 ans qui a présenté un ictère évoluant depuis 2 mois avec hépatomégalie, des ASAT/ALAT à 2070/1580 UI/l et hyperbilirubinémie conjuguée à 196 $\mu\text{mol/l}$, la sérologie de l'HVA était positive de type IgM et l'ictère a disparu spontanément au bout de 12 jours. Quatre mois plus tard, elle présentait une fièvre, des douleurs de l'hypochondre, un ictère intense et une cytolyse avec ASAT/ALAT à 1123/1261 UI/l. L'hyperbilirubinémie conjuguée était à 256 $\mu\text{mol/l}$, les gammaglobulines étaient à 24g/l et l'échographie abdominale a mis en évidence une hépatomégalie homogène avec une vésicule alithiasique échogène à paroi épaissie à 9 mm. Les anticorps anti muscle lisse et anti LKM1 étaient négatifs et la sérologie de l'HVA était de

nouveau positive de type IgM. L'évolution était marquée par une normalisation clinique et biologique. L'évolution clinique et biologique était favorable au bout de 1 mois, après un recul de 6 ans, le bilan hépatique est strictement normal.

Cholecystite alithiasique : Trois patients âgés de 5, 8 et 14 ans ont été hospitalisés pour ictère, fièvre et douleurs abdominales. L'hémogramme a montré des globules blancs entre 5300 et 6700 éléments/mm³ sans thrombopénie, la CRP était entre 45 et 62 mg/l avec une cytolysse à plus de 10 fois la normale. L'échographie abdominale a montré un épaississement de 12 à 13 mm de la paroi vésiculaire sans aucune lithiasse, les hémocultures étaient négatives. Les sérologies de la typhoïde, du CMV, de l'EBV étaient négatives, l'albuminémie était normale. L'évolution sous antibiothérapie était favorable au bout de 10 à 15 jours chez tous les patients.

Hépatite auto immune déclenchée par une HVA : Deux filles âgées respectivement de 7 et 8 ans ont développé une HAI de type 1, 6 à 7 semaines après une HVA. Le diagnostic a été confirmé par la présence d'anticorps anti muscle lisse, une ascension secondaire des Y globulines et la présence d'infiltrats lymphocytaires intra lobulaire avec nécrose péri-portale à l'examen histologique.

Une des 2 patientes a développé une encéphalopathie hépatique. L'étude de son groupage HLA a montré qu'elle était A24-B7, DR2, DR3, DQ2. L'évolution sous traitement corticoïde et immunosuppresseur a été favorable dans les deux cas. Après un recul de 7 et 3 ans et demi, les deux enfants n'ont jamais présenté de rechute.

Discussion

Les présentations atypiques de l'HVA ont représenté 10% des HVA et étaient dominées par les hépatites sévères et graves. L'HVA a constitué 26 % des insuffisances hépatiques hospitalisées durant la même période et a constitué la première étiologie d'insuffisance hépatocellulaire aiguë chez un enfant dans notre série. Les hépatites cholestatiques prolongées, à rechute, associée à une cholecystite alithiasique étaient plus rares. Une HVA a déclenché une HAI chez deux patients, ce qui est exceptionnelle dans la littérature.

Les présentations atypiques d'HVA représentent 15% des HVA dans les pays de haute endémicité (3). Une HVA ictérique se complique d'hépatite sévère dans 0,5 à 1,5% des cas, 1% des enfants ayant une HVA symptomatique évoluent vers une hépatite fulminante (7). Ceci constitue 25% des hépatites fulminantes chez l'enfant et une des principales indications de transplantation hépatique en urgence (4). La fréquence des HVA prolongées chez l'enfant est mal documentée et varie entre 3 et 20% selon les séries (8, 9, 10). Ce diagnostic a été retenu devant l'importance de la cytolysse, une sérologie positive de type IgM et l'absence d'autres étiologies.

Le mécanisme physiopathologique ainsi que les facteurs de risque de cette évolution sont mal connus : agent causal ou prédisposition du sujet atteint. Coppola décrit qu'une co-infection par deux génotypes différents la et lb prédispose à cette évolution prolongée (11). Une association à des épisodes de rash papulo érythémateux en rapport avec une vascularite leucocytoclasique par dépôt de complexe immuns comprenant des anticorps anti-HVA de type IgM a été décrite, ce qui suggère l'existence de mécanisme auto-immun (12, 13). Les trois patients rapportés dans notre série étaient de sexe féminin, cette prédominance féminine n'a pas été à nos connaissances rapportée dans la littérature. Aucun contage viral n'a été rapporté chez ces patients, ce qui peut égarer le diagnostic. Une insuffisance hépatique aiguë a été constatée chez les trois malades, compliquée d'encéphalopathie hépatique dans un cas. Ceci suggère la gravité potentielle des formes cholestatiques prolongées et remet en doute leur bénignité longtemps décrite dans la littérature (12, 14). Koçak et al rapportent un effet bénéfique de l'acide ursodésoxycholique au cours des formes cholestatiques prolongées de l'HVA, décrivent une négativation secondaire des anticorps anti LKM, et avancent l'hypothèse d'une prévention d'une éventuelle évolution vers une hépatite auto-immune. L'évolution était spontanément favorable dans notre série.

Au cours des formes bi phasiques, les manifestations cliniques et biologiques sont habituellement moins marquées aux cours des rechutes avec une fréquence relativement élevée des manifestations extra hépatiques (15). Chez notre patiente, les signes cliniques et biologiques étaient plus marqués durant la rechute, cette observation était particulière par l'association à une cholécystite alithiasique durant la rechute.

Le diagnostic de cholécystite alithiasique a été retenu en raison de la présentation clinique, l'importance de la cytolyse, la positivité des IgM antiviral de l'HVA et l'absence d'autres causes de cholécystite aiguë alithiasique telles qu'une salmonellose, une maladie générale type Kawasaki ou mucoviscidose ou une réanimation médicale ou chirurgicale. Un épaississement vésiculaire secondaire à une hypoalbuminémie a été également éliminé. Le diagnostic de cholécystite aiguë alithiasique due au virus de l'HVA a permis d'éviter une cholécystectomie inutile. Une cholécystite aiguë alithiasique révèle exceptionnellement une HVA. La mise en évidence de particules virales au niveau de l'épithélium de la vésicule biliaire et les voies biliaires est en faveur d'un effet direct (16). Un mécanisme immunologique cellulaire ne peut être exclu en raison de l'association à un infiltrat lymphocytaire peri vésiculaire (17). Il n'est pas rare que l'HVA se manifeste initialement par des douleurs abdominales pseudo chirurgicales et que l'ictère ne se révèle que quelques jours plus tard, parfois même

dans les suites opératoires d'une appendicectomie blanche (18). Doivent être évocateurs de l'étiologie virale alithiasique, l'existence de signes généraux, l'importance de la cytolyse, l'absence de lithiasie, et la dissociation entre l'importance des signes échographiques et l'absence d'hyperleucocytose à polynucléose (19). Les signes échographiques peuvent être marqués, comme c'était le cas des deux observations. Une dizaine d'observations, à majorité pédiatrique (19, 20), a été rapportée dans la littérature. La pathogénie de la cholécystite aiguë au cours de l'HVA est incertaine (19, 20). Les deux observations décrites dans notre série constituent les premières rapportées dans notre pays. Les HAI révélées ou déclenchées au décours d'une HVA sont rares. Une dizaine d'observations a été rapportée dans la littérature dont 2 observations pédiatriques chez des enfants âgées respectivement de 7 et 17 ans (21, 22, 23). Chez deux filles âgées de 6 à 7 ans, une hépatite auto-immune s'est manifestée au décours d'une HVA. Le caractère prolongé de la cholestase, la persistance de la cytolyse et l'apparition secondaire de la fièvre ont fait suspecter une hépatopathie chronique sous-jacente. La négativation au moment de la biopsie hépatique des IgM antiviral de l'HVA a éliminé une HVA prolongée. L'association chez ces deux patients d'une hypergammaglobulinémie, d'un taux significatif d'anticorps anti-muscle lisse et de lésions inflammatoires évocatrices à l'examen histologique ont permis, en l'absence d'autres étiologies d'hépatite chronique, de retenir le diagnostic d'HAI type I. Cependant et aussi bien pour nos deux observations que pour celle de Huppertz, l'absence de bilan hépatique antérieur normal n'exclut pas la possibilité d'une HAI préexistante et jusque là asymptomatique, l'élévation secondaire des gammaglobulines dans les trois cas n'est très en faveur de cette hypothèse.

La pathogénie de l'hépatite auto-immune demeure incertaine ; la prédisposition génétique est certes primordiale mais des facteurs déclenchants, tels que certains virus hépatotropes, sont souvent incriminés. L'expression d'un auto-antigène à la surface des hépatocytes et sa reconnaissance par les lymphocytes T est nécessaire à l'aboutissement à la réaction auto-immune. Le récepteur à l'asialoglycoprotéine (ASGPR), protéine membranaire spécifique des hépatocytes, représente l'autoantigène de l'hépatite auto-immune type A (24, 25). L'introduction d'une hépatite auto-immune par le virus de l'HVA résulterait d'une diminution de l'activité des lymphocytes T suppresseurs amplifiant la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps anti membrane hépatocytaire, en particulier anti-ASGPR. L'anticorps dirigé contre cet antigène pourrait représenter un marqueur d'évolution vers une hépatite auto-immune après un épisode viral (24, 25).

Conclusions

Les HVA sévères et/ou graves ne sont pas rares et s'associent à une mortalité élevée.

Une HVA doit être recherchée systématiquement devant toute cholécystite alithiasique, une cholestase prolongée ou une hépatite auto-immune chez l'enfant, surtout en zone d'endémie. Une hépatite auto-immune doit être recherchée au décours d'une HVA traînante cholestatiques ou s'associant à une hyper gammaglobulinémie. L'endémicité de l'HVA en Tunisie et la gravité potentielle de ses formes atypiques justifient la nécessité de renforcer notre stratégie de lutte contre cette infection qui se base surtout sur la mise en place d'un dispositif de surveillance et la généralisation de la vaccination.

References

- [1] Letaief A, Gaha N, Bousaadia A et Al. Age-specific seroprevalence of hepatitis A among school children in central Tunisia. *Am J Trop Hyg.* 2005; 73: 40-3.
- [2] Rezig D, Ouneissa R, Mhiri L et Al. Séroprévalence des infections à hépatite A et E en Tunisie. *Pathol Biol.* 2007 ; 56 : 148-53.
- [3] Samanta T, Kumar Das A, Ganguly S. Profile of hepatitis A infection with atypical manifestations in children. *Indian J Gastroenterol.* 2010; 29: 37-9.
- [4] Debray D. Hépatite grave à virus A chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 suppl2 : 183 -5
- [5] Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, Schiff ER. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984. 101: 635-7.
- [6] Verucchi G, Galza L, Chiodo F. Viral hepatitis A with atypical course. Clinical, biochemical, and virologic study of 7 cases. *Ann Ital Med Int.* 1999; 14: 239-45.
- [7] Zchoval R., Deinhardt F. In : *Viral hepatitis. Scientific basis and clinical management.* Zuckerman AJ, Thomas HC. Eds. Edinburgh : Churchill Livingstone ; 1993 ; P 117 -28.
- [8] Chiriaco P. Guadelupi C, Arnigliato M. Bortolotti F. Realdi G. Polyphasic course of hepatitis types A in children. *J Infect Dis* 1986 ; 153 : 378 -79. 46-
- [10] Lesnicar G. Prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepatogastroenterology* 1988 ; 35 : 69 – 72.
- [11] Coppola N., Genovese D., Pisaturo M et al ; Acute hepatitis with severe cholestasis and prolonged clinical course due to hepatitis A virus Ia and Ib coinfection. *Clinical infectious diseases.* 2007 ; 44 :73-7.
- [12] Ilan Y., Hillman M., Qren R et al. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1990 ; 85 : 586 – 7
- [13] Inman RD., Hodge M., Johnston MEA et al. Arthritis, vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A virus infection. *Ann Intern med* 1986 ; 105 : 700 – 3.
- [14] Regnauld de la Souidière. A propos de 28 cas d'hépatite A prolongée (thèse) 1995. Paris -Bicêtre.
- [15] Glikson M., Galun E., Qrben Ret al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992 ; 71 : 14 – 23.
- [16] McFarlane BM, Sipos J, Gove CD, McFarlane IC, Williams R. Antibodies against the hepatic attach to periportal liver cells in the rat. *Hepatology* 1990 ; 11 : 408 – 15
- [17] Tsakayannis DE., Kosakewich HPW., Lillihei CW. Acalculous Cholecystitis in children. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 127 – 31.
- [18] Hermier M., Descos B. Collet JP et al. Cholécystite aiguë révélatrice de l'hépatite à virus A. *Arch Fr Pediatr* 1985 ; 42 : 525- 9.
- [19] Hirata R., Hosnino Y., Sakai H., Maruno F., Sato C. Patients with hepatitis A with negative IgM – HAV antibody at early stages. *Am J Gastroenterol,* 1995 ; 90 : 1168 – 9.
- [20] Casha Paul, Rifflet H., Renou C et al. Cholécystite aiguë alithiasique et hépatite virale A. *Gastroentérol Clin Biol* 2000 ; 24 : 591 – 2.
- [21] Huppertz Hl., Treichel U, Gasel AM et al. Auto-immune hepatitis A virus A infection. *J Hepatol.* 1995 ; 23 ; 204 – 8.
- [22] Hilzenrat N., Zilberman D., Klein T et al. Auto-immune hepatitis in genetically susceptible patient. Is it triggered by acute viral hepatitis A ? *Dig Dis Sci* 1999 ; 44 : 1950 – 2
- [23] Ozniakowska-Gesicka T., Kups J., Wisniewska-Ligier M et al. Auto-immune hepatitis in the course of chronic HAV. *Med Sci Monit* 2001 ; 7 : 207 – 11.
- [24] Mediana J., Garia-Bueye L., Moreno-Otero R. Review article : immunopathogenic and therapeutic aspects of auto-immune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1 – 16.
- [25] Treichel U., Porella T., Hess G., Manns M, Meyer Zum Buschenfelde JH. Auto antibodies to human asialoglycoprotein receptor in auto-immune-type chronic hepatitis. *Hepatology* 1990 ; 11 : 606 -12.