

Hépatite aiguë sévère d'origine indéterminée chez une quinquagénaire

Acute liver injury from unknown origin in a fifty-year-old woman

LANGLET P.¹, REMMELINK M.², LEDOYEN A.³ et GUSTOT T.⁴

¹Service d'Hépatogastroentérologie, CHIREC - Hôpital Delta

²Service d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Universitaire de Bruxelles (H.U.B)

³Laboratoire d'Anatomo-Pathologie CurePath, Jumet

⁴Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Universitaire de Bruxelles (H.U.B)

RÉSUMÉ

Une patiente de 57 ans est admise aux soins intensifs pour une hépatite aiguë ictérique sévère un mois après un séjour en République démocratique du Congo. Elle se plaint d'urines foncées depuis deux semaines avec prurit modéré et quelques pics fébriles dans les derniers jours motivant la prescription de paracétamol et d'amoxicilline-clavulanate.

Dans ses antécédents, on note une notion d'hépatite A dans l'enfance et une hépatite aiguë huit ans auparavant, attribuée à une hépatotoxicité de la trazodone.

La biologie d'admission est marquée par une augmentation majeure des transaminases (plus de 100 x la normale) avec chute du PT à 39 % (N >70 %), une hyperbilirubinémie majeure et une positivité des immunoglobulines M pour l'hépatite A (IgM HAV) ainsi qu'une positivité des anticorps VCA et EBNA pour l'Epstein-Barr virus (EBV VCA et EBNA Ig G positifs). La patiente ne présente pas de signe d'encéphalopathie et est autorisée à quitter rapidement les soins intensifs; le bilan complémentaire étiologique réalisé en hospitalisation est négatif (notamment infectieux, auto-immun, métabolique). La prise de paracétamol motive l'administration intraveineuse de N-acétylcystéine. Parallèlement, une réduction significative des transaminases et une amélioration de la fonction hépatocellulaire permet la sortie de l'hôpital.

La patiente doit être réadmise dix jours plus tard pour une nouvelle aggravation de l'hépatite (majoration des transaminases, de la bilirubinémie et une chute du PTT). Devant la suspicion d'une hépatite auto-immune malgré un bilan auto-immun complet négatif, un traitement d'épreuve par corticoïdes entraîne une normalisation complète des tests et de la fonction hépatiques. Une biopsie hépatique confirme le diagnostic d'hépatite auto-immune « séronégative » qui dans le contexte de sérologies virales positives est discuté dans cet article.

Rev Med Brux 2024; 45 : 643-649

Doi : 10.30637/2024.24-007

Mots-clés : hépatite, hépatite auto-immune séronégative, hyperbilirubinémie

ABSTRACT

A 57-year-old female patient is admitted to intensive care with severe acute liver injury one month after a trip to the Democratic Republic of Congo. She had been complaining of dark urine for two weeks, with moderate pruritus and febrile spikes in the last few days, prompting the prescription of paracetamol and amoxicillin-clavulanate.

Her history included hepatitis A in childhood and acute hepatitis eight years previously, attributed to trazodone.

The admission biology is marked by a major increase in transaminases (over 100 x normal) with a drop in PT to 39% (N >70), major hyperbilirubinemia and positivity for hepatitis A immunoglobulins M (HAV IgM) and for Epstein-Barr virus VCA and EBNA immunoglobulins G (positive EBV VCA and EBNA Ig G). There was no encephalopathy, and the patient was rapidly discharged from intensive care; the additional liver work-up performed during hospitalization was negative (namely infectious, autoimmune, metabolic). Paracetamol intake prompted intravenous N-acetylcysteine administration, associated with an improvement in transaminases and PTT, authorizing discharge.

The patient was readmitted 10 days later for further worsening of the liver injury (increase of transaminases and bilirubinemia and fall in PTT). Given the suspicion of autoimmune hepatitis despite a negative complete autoimmune work-up, a treatment with corticoids was prescribed, resulting in complete normalization of liver test. A liver biopsy confirmed the diagnosis of « seronegative » autoimmune hepatitis, which in the context of positive viral serologies is discussed in this article.

Rev Med Brux 2024; 45: 643-649

Doi: 10.30637/2024.24-007

Key words: hepatitis, seronegative autoimmune hepatitis, hyperbilirubinemia

INTRODUCTION

Une patiente de 57 ans est admise aux soins intensifs pour une hépatite « aiguë » ictérique sévère avec insuffisance hépato-cellulaire. Elle se plaint depuis un mois d'une fatigue progressive et d'anomalies intestinales avec des selles molles foncées sans méléna ni rectorragies. Elle rapporte des urines foncées depuis 2 semaines et un prurit modéré. Plusieurs pics fébriles survenus dans les derniers jours ont conduit un médecin de garde à prescrire du paracétamol (2 g/j) et de l'amoxicilline-clavulanate (1 g deux fois par jour) sans amélioration clinique.

La patiente est revenue depuis 1 mois d'un séjour en Afrique (République démocratique du Congo) pour des raisons professionnelles. Elle signale une absence de prise continue de atovaquone et proguanil (Malarone®). Durant son séjour, elle a présenté un malaise fébrile avec douleurs abdominales et épisodes diarrhéiques. Elle ne signale aucun contact avec des animaux sauvages, ni de consommation de viande provenant d'animaux sauvages (*bushmeat*). Elle ne s'est pas baignée dans des rivières ou des lacs. La seule alimentation carnée provenait de veau. Elle n'a consommé aucun autre médicament réputé hépato-toxique. Un mois avant son départ, elle avait reçu une dose de vaccin contre l'hépatite A.

Dans ses **antécédents**, sur le plan hépatique, on peut retenir une notion d'hépatite virale A à 20 ans et en 2015 une hépatite aiguë attribuée à une consommation de trazodone ayant motivé une hospitalisation dans un centre universitaire. La mise au point avait justifié une biopsie hépatique dont le protocole mentionne une nécrose centrolobulaire avec infiltrat de monocytes et quelques macrophages céroïdes. On note une absence de fibrose, de stéatose et de bilirubinostase. Par ailleurs, le dossier mentionne une arthrose interfacettaire postérieure lombaire, une protusion discale L5-S1 et un tassement récent de L3.

CAS CLINIQUE

A son admission aux soins intensifs, la patiente est consciente, franchement ictérique, apyrétique et l'examen neurologique ne met pas en évidence de signe d'encéphalopathie hépatique. On note une palpation du foie débordant de 3 travers de doigts le rebord costal sans splénomégalie associée. Il n'y a pas d'ascite ni signe de circulation veineuse collatérale.

La biologie réalisée le jour de l'admission révèle une cytolyse très sévère avec une altération de la fonction hépatique (tableau 1). L'albumine est dosée à 31,5 g/L (N:39-50 g/L) et les gammaglobulines sont normales à 14,4 g/L (N<14,7 g/L). Le dosage de NH₃ est normal. Les sérologies virales à tropisme hépatique donnent les résultats suivants : immunoglobulines M positives pour l'Epstein-Barr virus (EBV VCA Ig M+), immunoglobulines G EBNA et VCA positives pour l'Epstein-Barr virus (EBNA Ig G+, EBV VCA Ig G+), immunoglobulines M positives pour l'hépatite A

(HAV Ig M+), antigène HbS négatif (Ag Hbs nég), anticorps anti-HbC négatif (anti-HbC nég) et anticorps anti-hépatite C négatif (anti-HCV neg), immunoglobulines M négatives pour le cytomégalovirus (CMV IgM nég), pour la toxoplasmose (Toxoplasma IgM nég), le virus d'immunodéficience (HIV nég).

On note une négativité du test PCR pour la COVID (PCR rapide SARS Cov-2 nég); les sérologies pour l'hépatite E sont négatives (immunoglobulines IgG et IgM HEV négatives) alors que la recherche de parasites sanguins (goutte épaisse) s'avère négative également.

L'échographie abdominale ne montre pas d'ascite, de lésion focale ni de dilatation des voies biliaires, mais une accentuation des espaces péri-portaux, probablement en rapport avec l'inflammation hépatique. Il n'y a pas d'anomalie vasculaire hépatique mise en évidence.

En raison du danger connu et documenté d'hépatotoxicité du paracétamol même à des doses thérapeutiques chez des patients plus à risque (hépatite aiguë sévère, sexe féminin, inappétence, prise concomitante d'autres médicaments et grande variabilité génétique individuelle) ainsi que de la présence d'une hépatite aiguë sévère sans cause évidente, de la N-acétylcystéine est administrée par voie intraveineuse à des doses de 150 milligrammes par kilogramme par heure (mg/kg/h) en une heure suivie par 12,5 mg/kg/h en 4 heures suivie de 6,25 mg/kg/h pour 67 heures¹.

En l'absence de signe d'encéphalopathie, la patiente peut rapidement quitter les soins intensifs pour le service de médecine interne. Le bilan complémentaire comprend des tests négatifs pour la dengue, la fièvre jaune, la leptospirose et la malaria. Le bilan auto-immun est totalement négatif avec absence d'hypergamma-globulinémie (IgG totales : 13,93 g/L) et négativité sérologique : anticorps anti-nucléaires (immunofluorescence [IF]), anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA (détectés par IF), anti-muscle lisse (anti-actine), anti Liver Kidney Microsome (Ac anti-LKM), anti Soluble Liver Antigen and Liver Pancreas (Ac anti SLA-LP), anti Liver Cytosol type 1 (Ac Anti-LC1), anti-mitochondries (Ac anti-mitochondries) et anti-glycoprotéine- 210 (Ac. Anti gp-210). Une amélioration biologique durant le séjour hospitalier (tableau 1) autorise la sortie en dépit d'un ictère persistant avec une bilirubine totale à 12 mg/dl (N < 1,1 mg/dL) avec une surveillance rapprochée en consultation ambulatoire. Toutefois, dix jours après la sortie, une nouvelle majoration de l'hépatite ictérique (AST 697 UI (N < 33 UI), ALT 697 UI (N < 32 UI), bilirubine totale 19,9 mg/dL, bilirubine directe à 16,5 mg/dL (N < 0,3 mg/dL) et surtout une nouvelle baisse du PT (67%) (N > 70%) imposent une réadmission.

Devant la suspicion d'une hépatite auto-immune malgré un bilan auto-immun complet négatif, il est calculé le score international révisé d'hépatite auto-immune qui permet de mesurer un score de 10 avant traitement et 16 après traitement, malgré la présence de sérologies virales faisant perdre 6 points².

Paramètres	Normes	J1	J5	J15	J25
Leucocytes (1000/ μ L)	4,5-11	4,9		3,6	11,6
Neutrophiles (1000/ μ L)	1,8-7,7			1,8	6,08
Lymphocytes (1000/ μ L)	1-4,8			1,07	0,77
Monocytes (1000/ μ L)	0-0,8			0,64	0,03
Eosinophiles (1000/ μ L)	0-0,45			0,02	0
Basophiles (1000/ μ L)	0-0,2			0	0,02
Hémoglobine (g/dL)	11,7-15,5	11,6		10,7	11,6
Hématocrite (%)	35-45	33,4			33,7
MCV (fL)	81-100	87			84
Plaquettes (1000/ μ L)	150-400	274		357	421
Urée (mg/dL)	19-45	12	16	21	
Créatinine (mg/dL)	0,55-1,02	0,7	0,8	0,95	
Sodium (mmol/L)	136-135	134		139	135
Potassium (mmol/L)	3,5-5,1	3,3		4,7	4,3
Calcium ionisé (mmol/L)	1,15-1,27	1,09			
Bicarbonate (mmol/L)	22-29	24			
Glucose (mg/dL)	70-110	113			
ALT (U/L)	<33	3812	930	413	697
AST (U/L)	<32	3740	264	349	667
Alkaline phosphatase (U/L)	35-105	131	166	200	
Gamma GT (U/L)	<36	36	39	59	48
LDH (U/L)	120-246	589	169	1121	
Bilirubine totale (mg.dL)	<1,1	12,6	15,3	9,27	19,9
PT (%)	>70 %	47	86	100	79
Fibrinogène (mg/dL)	200-393	196	237	347	
CRP (mg/dL)	<5	20,4	16,3	6,2	
Ferritine (mg/L)	13-150	14286			

J = jour depuis l'admission

Un traitement d'épreuve par corticoïdes (méthyprednisolone 0,75 mg/kg 1 semaine avec diminution progressive des doses de 8 mg par semaine sur 4 semaines puis de 4 mg par semaine entraîne une normalisation complète des tests et de la fonction hépatiques (tableau 2). Une prise concomitante d'azathioprine (1 mg/kg) est débutée après environ 3 semaines, dès l'amélioration significative des transaminases et de l'hyperbilirubinémie. Un relai par mercaptopurine (0,5 mg/kg) en raison d'une intolérance digestive importante à l'azathioprine permet une normalisation persistante des transaminases et un sevrage des corticoïdes après 3 mois.

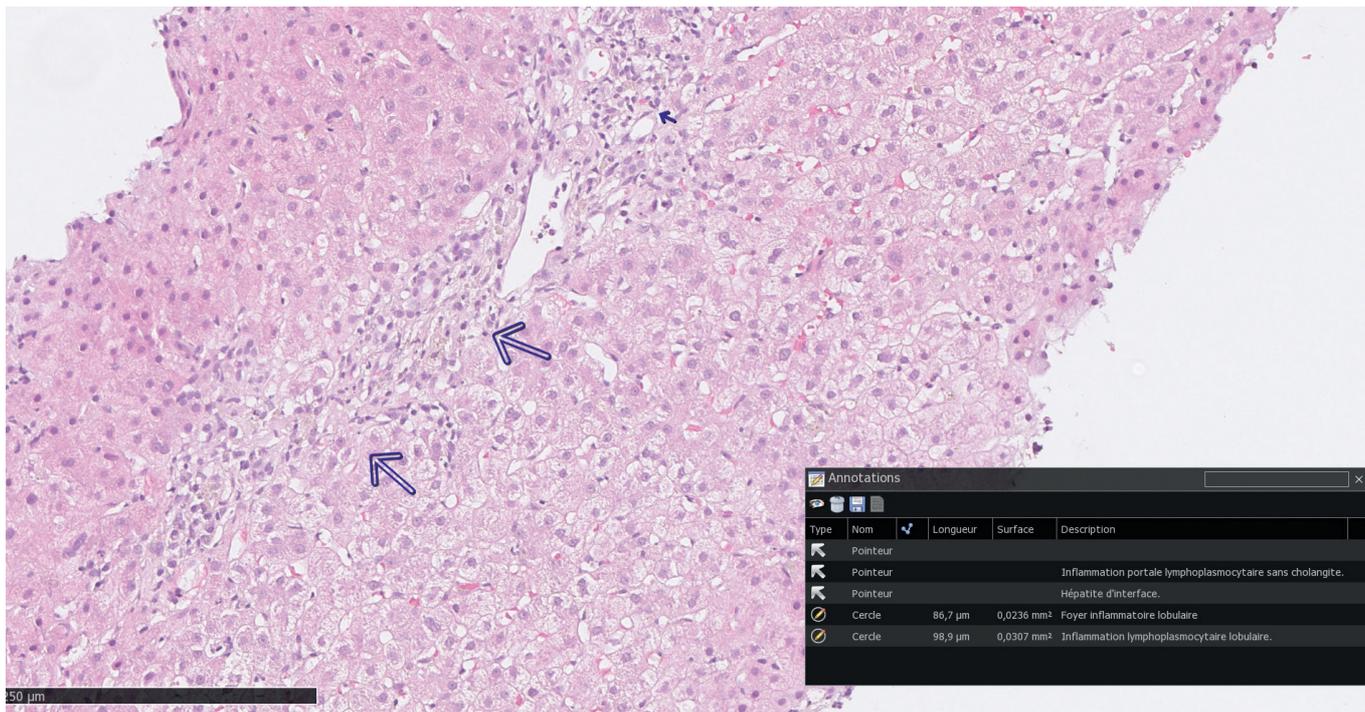
En parallèle, une biopsie hépatique par voie transjugulaire est réalisée une semaine après le début du traitement par corticoïdes. L'histologie est caractérisée par un foie d'architecture normale avec des espaces portes présentant un infiltrat inflammatoire chronique lymphoplasmocytaire dense avec expansion (figure 1, en bas à gauche) et foyer inflammatoire péri-centrolobulaire typique d'une hépatite auto-immune (figure 1 en haut à droite).

Les canalicules biliaires sont sans particularités ainsi que la veinule et l'artériole. La zone d'interface présente une hépatite d'interface modérée (grade 2). Les lobules sont libres de dépôts de pigment ou de dilatation sinusoidale et il n'y pas de macrostéatose ni de dégénérescence ballonisante (score 0). La région péri-veine centrolobulaire est sans inflammation ni nécrose hépatocytaire. La coloration de Trichrome met en évidence un élargissement de la plupart des espaces portes, avec ou sans petits septas (2) (figure 2).

Les canalicules biliaires sont sans particularités ainsi que la veinule et l'artériole. La zone d'interface présente une hépatite d'interface modérée (grade 2). Les lobules sont libres de dépôts de pigment ou de dilatation sinusoidale et il n'y pas de macrostéatose ni de dégénérescence ballonisante (score 0). La région péri-veine centrolobulaire est sans inflammation ni nécrose hépatocytaire. La coloration de Trichrome met en évidence un élargissement de la plupart des espaces portes, avec ou sans petits septas (2) (figure 2).

Figure 1

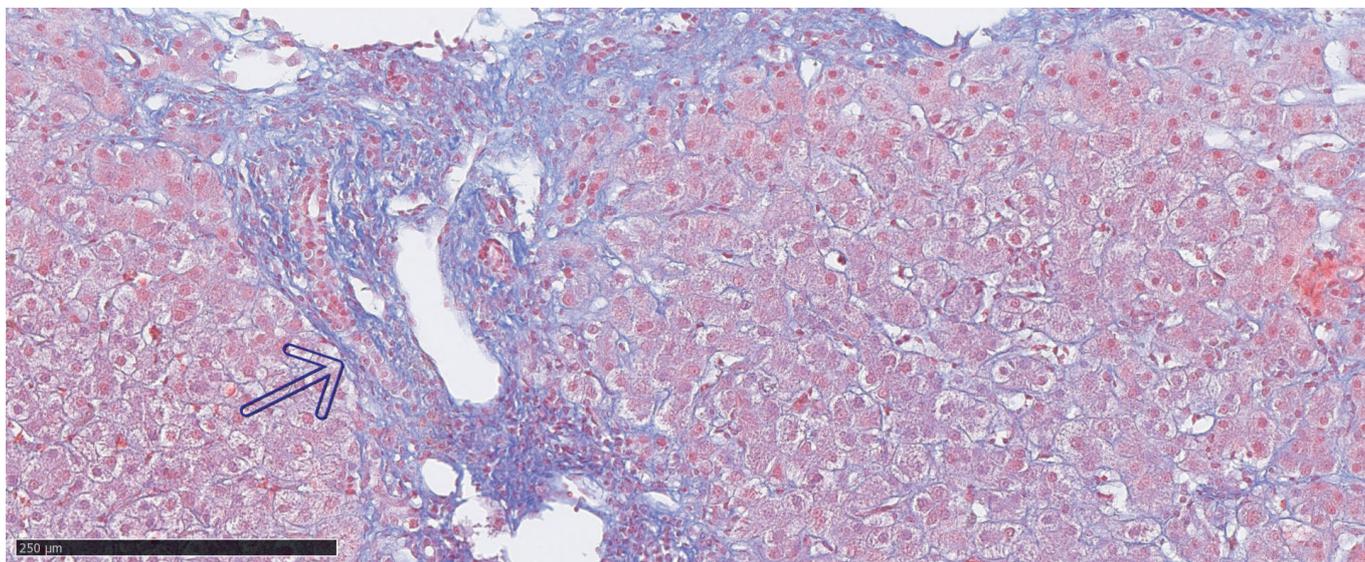
Grossissement X10, coloration Hématoxiline éosine.



Infiltrat inflammatoire portal lympo-plasmocytaire (en bas à gauche) et foyer inflammatoire péri-centrolobulaire (en haut à droite).

Figure 2

Grossissement X20, coloration trichrome de Masson. Elargissement de la plupart des espaces portes avec ou sans septas (F2).



La mise en évidence de lésions typiques d'hépatite auto-immune (hépatite d'interface lymphocytaire avec inflammation mononucléée débordant l'espace porte pour atteindre la lame bordante hépatocy-

taire, inflammation péri-centrolobulaire ainsi que la présence d'un infiltrat portal lymphocytaire) confirme une hépatite auto-immune « séronégative » dans un contexte de sérologies virales positives.

Paramètres	J1	J7	J21	J42	J173	J312
Plaq (1000/ μ L)	274	447				
ALT (U/L)	697	245	79	24	21	24
AST (U/L)	667	445	197	21	15	21
Gamma GT (U/L)	48	93	85	17	6	17
Phosphatase Alcaline (U/L)	120		164	81	66	81
Bilirubine totale (mg/dL)	19,9	8,2	4,9	2,3	1,9	2
Bilirubine directe (mg/dL)	16,2	6,8	4,1	1,3	0,5	1,3
PT (%)	79	100			100	
	Début méthylprédnisolone		Début azathioprine	Début mercaptopurine		

J = jour après début de traitement

DISCUSSION

Nous décrivons l'évolution clinique d'une patiente atteinte d'hépatite aiguë sévère (PTK 50 %, sans cirrhose sous-jacente) évoluant sous forme subaiguë puisque l'ictère est présent depuis plus de 2 semaines (urines foncées depuis plus de 2 semaines) sans évolution vers une hépatite fulminante subaiguë (pas de développement d'encéphalopathie plus de 2 semaines après l'ictère) qui s'avère être une hépatite auto-immune « séronégative »³.

En raison de la présence de signes d'insuffisance hépatique aiguë sévère à l'admission (ictère sévère, PTT à $<50\%$, sans diathèse hémorragique), sans cause évidente, une surveillance aux soins intensifs a été décidée, compte tenu de la crainte d'une évolution rapide en quelques heures vers une hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique³.

Le bilan étiologique biologique est marqué exclusivement par une positivité des IgM HAV et des IgM VCA ainsi que des IgG EBNA faisant suspecter en première hypothèse une hépatite aiguë A majorée par la prise de paracétamol compte tenu de la prévalence de l'hépatite A en République démocratique du Congo, de la présence de symptômes dysentériques et de la possibilité d'une absence de protection à une seule dose de vaccin chez une patiente de 57 ans (environ 30 % d'absence de réponse à une injection de vaccin anti-HAV à cette âge)⁴. L'apparition d'une nouvelle majoration marquée de la cytolyse sans insuffisance hépato-cellulaire, 4 semaines après le premier pic de cytolyse, doit faire suspecter l'apparition d'une hépatite A récurrente (biphasique) qui peut concerner 3-20 % des patients atteints d'hépatite A⁵. Dans des cas nettement plus rares, une hépatite auto-immune peut compliquer une hépatite aiguë A et il est recommandé de doser les transaminases à distance de

l'épisode aigu pour s'assurer de l'absence de cytolyse et de nouvelles poussées d'hépatites⁶.

L'apparition d'une hépatite aiguë sévère, 8 ans auparavant, chez une femme sans cause virologique avec un bilan étiologique complètement négatif (attribuée à la trazodone par exclusion) peut faire suspecter la présence d'une première poussée d'hépatite auto-immune séronégative ou l'évolution vers une hépatite auto-immune post-médicamenteuse malgré l'histologie qui ne montre pas de fibrose sévère et la rareté des cas décrits d'hépatites médicamenteuses multiples avec manifestations auto-immunes⁷.

Dans le cas présent, l'existence d'une hépatite aiguë A compliquant une hépatite auto-immune a été exclue par la découverte de sérologies HAV IgG positives lors du bilan 8 ans auparavant. La présence d'IgM HAV positive peut être expliquée par la présence, un peu inhabituelle dans la durée, d'IgM HAV post vaccin anti-hépatite A chez une patiente déjà immunisée ou de fausses sérologies positives HAV chez une patiente avec une hépatite auto-immune⁸. A cet égard, la présence de sérologies EBV positives (IgM VCA et IgG EBNA) peut aussi faire suspecter l'apparition d'une infection plusieurs semaines auparavant, lors du voyage en RDC bien que la positivité de ces sérologies soient peu spécifiques. Le virus EBV est fréquemment décrit comme induisant des poussées d'hépatites auto-immunes⁹; cependant, la présence fréquente de fausses sérologies positives EBV peu spécifiques notamment en cas d'hépatites aiguës associées (HAV, HEV) ne doit pas faire oublier cette hypothèse.

Dans le cas décrit ci-dessus, la présence de plusieurs épisodes d'hépatites aiguës cytolytiques sévères chez une femme de la cinquantaine, sans cause évidente notamment virologique lors du premier

épisode ainsi que l'apparition d'une récurrence de cytolyse associée à la présence d'une immunisation antérieure contre l'hépatite A, faisait suspecter une hépatite auto-immune malgré le bilan auto-immun complet totalement négatif (pas d'hypergammaglobulinémie, absence de FAN, anti-LKM, anti-muscle lisse, anti-SLA-LP, anti-LC1 et anti-mitochondries)¹⁰.

Devant ce tableau suggestif d'hépatite auto-immune, et compte tenu de la présence d'une hépatite aiguë sévère à risque potentiel de développement d'une forme (sub)fulminante nécessitant une transplantation hépatique urgente, un traitement d'épreuve aux corticoïdes a été initié sans attendre le résultat de l'histologie qui d'ailleurs ne permet pas toujours d'exclure le diagnostic (diagnostic d'exclusion). Ce traitement a entraîné une excellente réponse biologique, une disparition de l'ictère et une amélioration remarquable de l'état général du malade constituant un argument supplémentaire important pour le diagnostic d'hépatite auto-immune séronégative. Le maintien de la réponse sous mercaptopurine prescrit pour sa meilleure tolérance digestive connue chez cette patiente intolérante à l'azathioprine rend le diagnostic d'hépatite auto-immune séronégative hautement probable comme l'atteste le calcul du score international révisé d'hépatite auto-immune, malgré la présence de sérologies virales faisant perdre 6 points (score de 10 avant traitement et 16 après traitement)². Le calcul du score simplifié d'hépatite auto-immune n'est pas un bon outil diagnostique en cas d'hépatite auto-immune séronégative (score de 2 dans le cas présent)¹¹. En fait, le diagnostic d'hépatite auto-immune doit toujours

être évoqué chez une patiente présentant une hépatite aiguë sans cause évidente notamment virologique même avec un bilan auto-immun négatif (20% des hépatites auto-immunes n'ont pas d'auto-anticorps classiques)¹⁰.

Le diagnostic étant un diagnostic d'exclusion, le diagnostic histologique avec présence d'une hépatite d'interface et d'un infiltrat lympho-plasmocytaire permet de le confirmer, en plus de la réponse à la corticothérapie. L'histologie permet également d'exclure d'autres causes associées.

Comme il n'existe pas de critère diagnostique établi d'hépatite auto-immune séronégative, le diagnostic peut être établi sur base de la combinaison d'une hépatite à transaminases majorées, d'un manque de positivité des auto-anticorps, d'un manque d'élévation des IgG totaux, de lésions histologiques typiques, d'un terrain immuno-génétique (typage HLA, maladies auto-immunes familiales et chez la patiente). Le diagnostic d'hépatites auto-immunes « séronégatives » étant souvent plus tardif et associé à des lésions de fibrose hépatique plus importantes que celui des hépatites auto-immunes « séropositives », un diagnostic clinique plus précoce est nécessaire. Compte tenu de la similarité avec les formes « séropositives », l'utilisation des scores d'hépatites auto-immunes notamment celui révisé est préconisé, la réponse aux corticoïdes supportant le diagnostic¹⁰. Par ailleurs, il est nécessaire de répéter le bilan auto-immun complet car des formes séronégatives devenant séropositives avec le temps ont été décrites dans la littérature, avec ou sans traitement.

CONCLUSION

L'hépatite auto-immune « séronégative » est un diagnostic qui est souvent manqué ou retardé et devrait être diagnostiqué plus précocement. Il devrait être évoqué devant toute hépatite à transaminases augmentées en l'absence de cause d'hépatites et malgré un bilan auto-immun négatif surtout chez la femme. L'utilisation des scores d'hépatites auto-immunes, l'histologie et la réponse au traitement permettent de supporter le diagnostic en l'absence de tests définitifs disponibles pour le diagnostic.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM *et al.*; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64, 864.e1.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
3. Bernal W, Wenden J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013; 369:2525-34.
4. D'Acremont V, Herzog C, Genton B. Immunogenicity and Safety of a Virosomal Hepatitis A Vaccine (Epaxal®) in the Elderly. *J Trav Med*. 2006;13:78-83.
5. Munoz-Martinez SG, Diaz-Hernandez HA, Suarez-Flores D, Sanchez-Avila A, Gamboa-Domínguez A, Garcia-Juarez I *et al.* Atypical manifestations of hepatitis A virus infection. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):134-43.
6. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D *et al.* Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet*. 1991;337(8751):1183-7.
7. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, Garcia-Bengoechea M, Otazua P *et al.* Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55(4):820-7.
8. Valota M, Thienemann F, Misselwitz B. False-positive serologies for acute hepatitis A and autoimmune hepatitis

- in a patient with acute Epstein–Barr virus infection. *BMJ*. 2019;12 (5):e228356.
9. Rigopoulou EI, Smyk DS, Matthews CE, Billinis C, Burroughs AK, Lenzi M, Bogdanos DP. Epstein-barr virus as a trigger of autoimmune liver diseases. *Adv Virol*. 2012;2012:987471.
 10. Bhumi AA, Wu GY. Seronegative auto-immune hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(2):459-65.
 11. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL *et al*. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.

Travail reçu le 10 janvier 2024 ; accepté dans sa version définitive le 20 février 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

P. LANGLET
 CHIREC - Hôpital Delta
 Service d'Hépatogastroentérologie
 Bvd du Triomphe, 201 - 1160 Bruxelles
 E-mail : philippe.langlet@chirec.be

GLYCÉMIE ET BIEN-ÊTRE



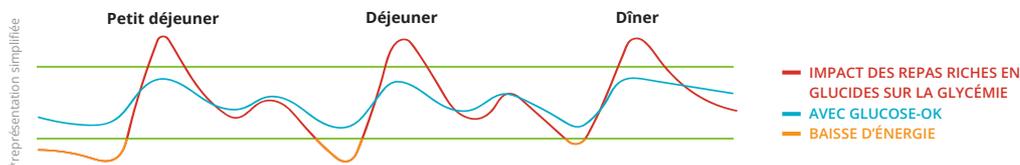
**GLUCOSE-OK® aide à contrôler
 votre glycémie et à améliorer
 votre bien-être !**

Glucose-OK® soutient et aide dans le parcours vers un mode de vie sain et équilibré. Selon le Belgian Diabetes Forum (BDF), près d'un million de Belges souffrent d'hyperglycémie (prédiabète et diabète). Les diabétiques ne sont pas les seuls à suivre leurs valeurs en glucose aujourd'hui. De plus en plus, les gens recherchent consciemment un mode de vie sain. Malgré les connaissances théoriques, la mise en œuvre dans la pratique peut représenter un défi.

Les bilans normaux de sucre dans le sang sont entre 70 et 140 mg / dL (3,8-7,8 mmol / L). Le stress, les médicaments, certaines pathologies ou simplement la consommation d'aliments à indice glycémique élevé peuvent provoquer des pics rapides de la glycémie. Des études montrent que des pics fréquents de glycémie élevée ont un impact sur la santé générale.

GLUCOSE-OK® est une formule complète. Elle contient un extrait de mûrier blanc, dont il a été scientifiquement prouvé qu'il contribue au métabolisme des glucides. Le chrome contribue à un taux de sucre sanguin normal. La vitamine C contribue à la formation de collagène pour le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. Les vitamines B12 et C contribuent à un métabolisme énergétique normal.

GLUCOSE-OK® a un impact polyvalent sur la glycémie. Il réduit jusqu'à 40 % la dégradation des glucides, ce qui entraîne une absorption réduite de glucose par l'organisme. Les glucides non digérés procurent une sensation de satiété, réduisent les envies et la sensation de faim, et contribuent à une flore intestinale saine en tant que prébiotiques. De plus, ils stimulent les récepteurs GLP-1 qui régulent la sécrétion d'insuline/glucagon et ralentissent la vidange gastrique.



Disponible
 en
 (para)pharmacie

* Maintient
 la glycémie¹

* Soutient les
 vaisseaux
 sanguins²

* Métabolisme
 énergétique^{2,3}

