

Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C

Objectifs pédagogiques

- Connaître les manifestations établies ou suspectées ;
- Connaître les modalités de surveillance et de prise en charge.

Introduction

Avec près de dix-huit ans de recul et un nombre très important de publications, les manifestations extra hépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sont mieux connues, leurs liens de causalité souvent démontrés, et leur prise en charge thérapeutique mieux codifiée. Cet article aborde les différentes manifestations extra hépatiques liées au VHC (Tableau 1), et leurs principales modalités thérapeutiques.

Les cryoglobulinémies mixtes

La production d'une cryoglobulinémie mixte (CM) représente la plus fréquente des manifestations extra hépatiques associées au VHC. Les CM sont des

complexes immuns circulants qui précipitent à froid et se re-solubilisent au réchauffement. Elles sont définies par leur typage immunochimique selon la classification de Brouet : type I (immunoglobulines monoclonales), type II (immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales) et type III (immunoglobulines polyclonales). Seules les CM de type II (20-65%) et III (35-80%) sont associées à l'infection par le VHC [1].

De très nombreuses études méthodologiquement rigoureuses, prospectives, incluant de grandes séries de patients, non co-infectés par le VHB ou le VIH, et avec recherche d'ARN viral dans le sérum et/ou dans le cryoprécipité, ont démontré les liens étroits entre CM et VHC [2-5]. D'un côté, 55 à 95% des patients avec une CM symptomatique présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum, et la grande majorité d'entre eux possède de l'ARN viral dans le sérum et dans le cryoprécipité. Réciproquement, le suivi prospectif de cohortes de patients infectés par le VHC a montré la présence d'une CM chez 36 à 55% [5-9].



P. CACOUB
(Paris)

Physiopathologie

Plusieurs facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques sont fortement associés à la production d'une CM : le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 g/jour, un génotype 2 ou 3, une fibrose hépatique extensive, la présence d'une stéatose [10]. Le caractère symptomatique de la CM (vascularite) est significativement associé à l'âge avancé, une plus longue durée d'infection, et surtout aux caractéristiques de la CM (type II, isotype IgM kappa, taux sériques élevés) [10].

Tous les acteurs du système immunitaire semblent impliqués dans la physiopathologie complexe des vascularites cryoglobulinémiques-VHC : immunité humorale, immunité cellulaire B et T.

L'immunité humorale est à l'origine de la production d'anticorps anti-VHC et d'IgM à activité facteur rhumatoïde (IgM-FR), associés au sein du complexe

Tirés à part : Patrice Cacoub, Service de Médecine Interne. Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 83, Boulevard de l'Hôpital, 75651 Cedex 13 Paris.

TABLEAU I
**MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES ASSOCIÉES À L'INFECTION PAR LE VIRUS
 DE L'HÉPATITE C (VHC), AVEC LEUR PRÉVALENCE (%)
 AU SEIN DE POPULATIONS INFECTÉES**

<p>1. <i>Atteintes extra-hépatiques liées au VHC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cryoglobulinémies mixtes [36-55 %] • Neuropathie périphériques [9-45 %] • Néphropathies glomérulaires membrano-prolifératives [4-6 %] • Fatigue [35-67 %] • Arthralgies-myalgies [23-35 %] • Syndromes secs [9-67 %] • Production d'auto-anticorps : antinucléaires [17-41 %], anti-cardiolipine [3-44 %], anti-muscle lisse [9-40 %], anti-thyroglobuline [8-13 %], anti-LKM1 [3-6 %] • Vascularites systémiques de type périartérite noueuse [1-2 %] • Lymphoproliférations malignes [0-39 %] • Prurit [15-20 %] • Thrombopénies auto-immunes [10 %] • Porphyries cutanées tardives [1-5 %] • Diabète sucré [14-33 %]
<p>2. <i>Atteintes extra-hépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucoencéphalite multifocale progressive • Ulcère cornéen de Mooren • Polyradiculonévrite chronique • Erythème noueux • Fibrose pulmonaire
<p>1. <i>Atteintes extra-hépatiques induites par l'Interféron</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidose • Lichen • Psoriasis • Vascularite cutanée • Dysthyroïdie • Thrombopénie auto-immune

immun que forme la cryoglobuline à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des virions encapsidés à haut titre (20 à 1000 fois plus élevée que dans le sérum) [3, 5].

Le système HLA, dont certains haplotypes semblent favoriser la présentation antigénique du VHC aux cellules immunocompétentes, le DR11 exposant au risque alors que le DR7 est plutôt protecteur du développement d'une vascularite CM [11].

L'immunité cellulaire lymphocytaire B est impliquée dans la production des anticorps (anti-VHC, IgM-FR), la coopération lymphocyte B-lymphocyte T et probablement un rôle direct dans les lésions de glomérulonéphrite. La CM de type II est caractérisée par une prolifération oligoclonale ou monoclonale de lymphocytes B dans le foie et la moelle osseuse, le plus souvent sécrétant une IgM-FR. Cette prolifération de lymphocytes B serait liée à une pression de sélection favorisée par la stimulation antigénique chronique, notamment la glycoprotéine

d'enveloppe E2 ou la protéine NS3 du VHC [12, 13]. Le VHC, virus hépatotrope et lymphotrope, peut se répliquer au sein des lymphocytes B. Il interagit avec le lymphocyte B via l'engagement de la gpE2 avec le récepteur CD81 exprimé par les lymphocytes B et considéré comme un des récepteurs du VHC [14]. Cette interaction aurait comme conséquence l'abaissement du seuil d'activation antigénique et une augmentation de la prolifération lymphocytaire B. Certaines populations lymphocytaires B oligo ou monoclonales disparaissent chez les patients ayant guéri sous traitement antiviral, alors que d'autres clones B peuvent apparaître à distance de la clearance virale, suggérant une autonomisation secondaire qui pourra faire le lit d'une lymphoprolifération maligne [15, 16]. Certains mécanismes font intervenir des mutations chromosomiques, en particulier la translocation t(14,18), qui favorise la surexpression du facteur anti-apoptique et pro-prolifératif Bcl-2, retrouvée chez 71 à 86 % des

patients VHC+ cryoglobulinémiques versus 16 à 37 % des patients VHC+ non cryoglobulinémiques, et 0 à 3 % des hépatopathies chroniques non VHC [15, 16]. Les taux sériques de BlyS (B Lymphocyte Stimulator), cytokine majeure de la prolifération, la différenciation et la production d'immunoglobulines des lymphocytes B dont les mécanismes d'action passent par l'expression de Bcl-2, sont augmentés chez les patients MC [17].

L'immunité cellulaire lymphocytaire T semble jouer un rôle particulièrement important dans les lésions tissulaires (nerveuses, cutanées) induites par la vascularite cryoglobulinémique-VHC : infiltrat cellulaire T dans les lésions ; déficit quantitatif en lymphocyte T régulateur (CD4+, CD25+) [18] ; augmentation de certaines molécules pro-inflammatoires (TNF alpha) dans le sang et dans les lésions tissulaires nerveuses ; augmentation de la production par les hépatocytes des cytokines T_H1 (TNF alpha, Interféron gamma, Interleukine 2) et diminution de la production des cytokines T_H2 (IL4, IL10) [19-21] ; hyperexpression génique et protéique intra-tissulaire de métalloprotéases (MMP-1, MMP-7, MMP-9), de cytokines pro-inflammatoires (interleukin-1beta) et de protéines du stress oxydatif (MT1H, endothelial cell nitric oxide synthase 3, Hsp70, Hsp90) [19-21].

Le rôle du virus C via le système immunitaire semble clair. En revanche, un rôle direct du VHC lui-même est plus douteux : pas de lien démontré avec le génotype ou la charge virale ; présence d'ARN du VHC au sein de certaines lésions nerveuses mais sans brin négatif et donc sans répllication in situ démontrée [10].

Les manifestations cliniques

Il ne faut pas confondre l'anomalie biologique (positivité de la recherche de cryoglobuline) avec les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique. La majorité des patients ayant une CM restent cliniquement asymptomatiques, mais un quart peut présenter des symptômes dont le substratum anatomique est une vascularite des petits vaisseaux (arté-

rioles, capillaires, veinules). Le syndrome de cryoglobulinémie mixte est historiquement caractérisé par la triade clinique purpura-arthralgies-asthénie (anciennement appelé syndrome de cryoglobulinémie mixte essentielle). De nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir, touchant en particulier le système nerveux périphérique (polyneuropathie sensitivomotrice et plus rarement mononeuropathie multiple sensitive ou sensitivomotrice), les reins (glomérulonéphrite membrano-proliférative), voire le système nerveux central (vascularite cérébrale).

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Le symptôme principal est le purpura vasculaire présent chez 30 à 100 % des CM symptomatiques [8, 22-24]. Souvent révélateur et intermittent, il survient volontiers au cours des périodes hivernales et débute toujours aux membres inférieurs pouvant s'étendre progressivement jusqu'à l'abdomen. Il est infiltré, non prurigineux, d'aspect pétéchial ou papulaire, rarement nécrotique. Les poussées purpuriques, volontiers précédées par une sensation de brûlure, persistent 3 à 10 jours laissant généralement une hyperpigmentation brunâtre séquellaire. Elles peuvent être déclenchées par l'orthostatisme, les efforts prolongés, l'exposition au froid, voire un traumatisme. Plus rarement, l'atteinte cutanée peut correspondre à des ulcères supra-malléolaires associés au purpura, un syndrome de Raynaud pouvant se compliquer d'ulcérations digitales ou une vascularite urticarienne. La biopsie cutanée objective des lésions de vascularite leucocytoclasique touchant les vaisseaux de petit calibre avec un infiltrat inflammatoire mixte composé essentiellement de cellules mononuclées dans les parois vasculaires et, dans certains cas, des thrombi endovasculaires.

MANIFESTATIONS RHUMATISMALES

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Intermittentes et souvent inaugurales, elles sont retrouvées chez

50 à 80% des patients [22, 23]. Une arthrite vraie ou une atteinte du rachis sont beaucoup plus rares. A la phase initiale d'une polyarthrite rhumatoïde, des difficultés diagnostiques peuvent se poser devant un tableau de polyarthrite des grosses articulations, bilatérale et symétrique, non encore érosive, avec présence d'un facteur rhumatoïde. Le dosage des anticorps anti-peptide citrulliné permet de faire la distinction car ils sont présents chez 75 à 85% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde et chez moins de 5% des patients infectés par le VHC, avec ou sans CM [25]. Des myalgies sont rapportées chez 15% des patients, pouvant s'intégrer dans un tableau de fatigue chronique voire de fibromyalgie.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Présentent chez 9 à 45% des patients cryoglobulinémiques [8, 22, 26], le tableau clinique prédominant (70% des cas) est celui d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs, plus rarement (30%), un tableau de mononeuropathie ou mononeuropathie multiple [26-28]. Les troubles sensitifs superficiels avec douleurs et paresthésies asymétriques, devenant secondairement symétriques sont les premiers symptômes. Inconstamment, peut s'y associer un déficit moteur distal touchant essentiellement les loges antéro-externes des membres inférieurs. L'évolution prolongée se fait par poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes parfois déclenchés par une exposition au froid. L'électromyogramme des quatre membres confirme la neuropathie axonale avec altérations des potentiels sensitifs et/ou moteurs, voire de la conduction motrice.

Dans certains cas, une biopsie neuromusculaire est nécessaire et l'analyse anatomopathologique révèle alors des lésions axonales modérées à sévères, associées à une vascularite des vaisseaux de petit calibre (artérioles, veinules, capillaires) comportant un infiltrat inflammatoire périvasculaire composé de lymphocytes et des thrombi hyalins endovasculaires, sans nécrose ni granulome [26-28]. Au sein des lésions, les lymphocytes présentent un

profil T_H1 [21]. Rarement, les CM associées au VHC peuvent se compliquer d'autres types de neuropathies périphériques, telles que des polyradiculonévrites [26, 29].

L'atteinte du système neurologique central est révélée par un tableau d'encéphalopathie, de convulsions, de vascularite cérébrale avec infarctus cérébraux et atteinte des paires crâniennes [30]. Des altérations des fonctions supérieures ont été rapportées, comprenant des troubles cognitifs et de l'attention, associés ou non à un syndrome dépressif ou un syndrome de fatigue chronique [31].

TRAITEMENT DES VASCULARITES CRYOGLOBULINÉMIQUES

Les CM ne justifient un traitement que si elles sont symptomatiques. La base de ce traitement demeure le traitement antiviral anti-VHC associant le Peg-Interféron alpha et la Ribavirine. En cas d'efficacité virologique soutenue (virémie indétectable six mois après l'arrêt des traitements antiviraux), une rémission complète et prolongée des vascularites cryoglobulinémiques et des manifestations associées est généralement obtenue. L'efficacité des traitements anti-VHC sur les vascularites cryoglobulinémiques a suivi les avancées du traitement sur l'infection par le VHC [4, 32, 33]. L'association Interféron Alpha standard + Ribavirine donnait des pourcentages d'amélioration de 60 à 100% sur les manifestations cutanées, 35 à 75% sur l'atteinte rénale, et 25 à 80% sur les atteintes nerveuses périphériques [34-36]. Ces études ont confirmé la très étroite corrélation entre la rémission de la vascularite cryoglobulinémique et la réponse virologique. Comme dans l'infection par le VHC en général, la combinaison plus moderne de Peg-Interféron alpha + Ribavirine est encore plus efficace, permettant d'obtenir une réponse virologique et une rémission clinique complète chez 70 à 80% des patients, avec une réduction de la durée du traitement antiviral (14 mois en moyenne *vs* 23 mois avec Interféron standard + Ribavirine) [37].

Plus récemment, plusieurs études ouvertes ont suggéré l'intérêt du Rituximab® (anti-CD20) dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques

[38]. Dans la plupart des cas, ces patients étaient résistants à un traitement anti-VHC (86 %), immunosuppresseur (32 %) et/ou par plasmaphères (21 %). Avec un recul moyen de 9,7 mois, le Rituximab® a permis d'obtenir une réponse clinique (sur la vascularite) et immunologique (disparition de la cryoglobulinémie et du clone lymphocytaire B circulant) chez 80 % des patients. Toutefois, une rechute de la vascularite cryoglobulinémique est apparue chez 42 % des patients, en moyenne 6,7 mois (1-19) après la dernière perfusion de Rituximab®. Cette rechute « prévisible » est probablement liée à la persistance du starter antigénique viral à l'origine de la vascularite. De nouvelles stratégies sont actuellement développées associant, au moins dans les vascularites cryoglobulinémiques sévères, le Rituximab® pour traiter les parties immunologiques et inflammatoires, puis une combinaison antivirale optimale par Peg-Interféron et Ribavirine pour faire disparaître l'agent causal.

Les néphropathies glomérulaires

Parmi les différents types de néphropathie glomérulaire chronique décrits au cours de l'infection par le VHC, les glomérulonéphrites cryoglobulinémiques sont de loin les plus fréquentes. Il s'agit d'une néphropathie glomérulaire membrano-proliférative, d'évolution chronique, entrecoupée d'épisodes aigus. Cette néphropathie présente quelques particularités : infiltration intra glomérulaire par des lymphocytes, thrombi endoluminaux dus à la précipitation de la cryoglobuline, vascularite intra-rénale. Cette glomérulonéphrite membrano-proliférative est associée dans 80 à 90 % des cas à une CM de type II IgM kappa, qui peut apparaître en cours d'évolution [39]. Quelques cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses, mésangio-prolifératives et de hyalinose segmentaire et focale sont rapportés chez des patients infectés par le VHC, non cryoglobulinémiques, faisant suspecter un possible rôle direct du VHC dans leur genèse.

Le traitement des néphropathies cryoglobulinémiques rejoint celui des vascularites cryoglobulinémiques [36]. L'utilisation de corticoïdes et de plasmaphères peut être utile à la phase initiale, en cas d'insuffisance rénale ou de manifestations viscérales graves associées de la vascularite (bolus intraveineux de methylprednisolone, relayés par la prednisone orale 0,5 à 0,25 mg/kg/jr). Certains auteurs italiens associent un immunosuppresseur, sous forme de cyclophosphamide (2 mg/kg/jr) pendant 3 à 6 mois, voire des plasmaphères pendant 3 à 4 semaines.

Les vascularites systémiques de type périartérite noueuse

A côté des vascularites cryoglobulinémiques touchant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre, il existe d'authentiques observations de vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre, de type périartérite noueuse (PAN). La prévalence des anticorps anti-VHC chez les patients ayant une périartérite noueuse est de 5 à 12 % [40-42].

Chez un patient infecté par le VHC, la distinction entre une vascularite de type PAN ou de type cryoglobulinémique peut être difficile, d'autant que les manifestations cliniques sont souvent proches. Les patients avec une PAN présentent toutefois plusieurs différences : altération sévère de l'état général avec importants signes systémiques (fièvre, amaigrissement) ; mono neuropathie sévère sensitivomotrice multifocale bien plus souvent que polyneuropathie sensitive modérée distale ; hypertension artérielle parfois maligne ; angéite cérébrale ; douleurs abdominales ischémiques ; micro anévrysmes hépatiques ou rénaux ; syndrome inflammatoire plus marqué ; insuffisance rénale. La biopsie neuromusculaire objective alors des signes de vascularite nécrosante touchant les artères de moyen calibre avec un infiltrat inflammatoire composé de cellules mononucléées et de polynucléaires autour et dans la paroi vasculaire [28,

40]. Une corticothérapie initiale associée à des échanges plasmatiques et une thérapeutique anti-VHC optimale (Peg-Interféron alpha plus Ribavirine) pendant 12 à 14 mois permettent d'obtenir une rémission complète de la vascularite systémique chez la majorité des patients (68 %), particulièrement chez ceux ayant une réponse virologique complète. Les traitements des PAN-VHC rejoignent finalement ceux des vascularites MC-VHC [35, 37].

Le syndrome de fatigue chronique

La prévalence de la fatigue oscille en fonction des critères retenus entre 35 et 67 % des patients infectés par le VHC, dont 17 à 20 % de fatigue sévère (retentissant sévèrement sur les activités sociales et professionnelles). Ces prévalences sont bien supérieures à celles dans la population générale ou des patients diabétiques de type II. Les principaux facteurs de risque sont : le sexe féminin, l'âge supérieur à 50 ans, la présence d'une cirrhose, d'une dépression, d'arthralgie, de myalgie et de purpura [22, 43-45]. La fatigue reste, en l'absence de traitement antiviral, le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients [45]. L'évolution est partiellement associée à la réponse virologique sous traitement antiviral, puisque 50 à 70 % des patients présentant une réponse virologique prolongée *versus* 20 à 30 % des non réponders présentent une amélioration significative de leur syndrome de fatigue [44]. La fatigue peut aussi être engendrée par le traitement antiviral par Interféron et Ribavirine du fait des effets systémiques de l'Interféron alpha et de l'anémie induite par la Ribavirine. Elle devient ainsi un facteur limitant à un traitement antiviral bien conduit en termes de durée mais aussi de doses optimum [46]. Il est donc important d'évaluer, avant la mise sous traitement antiviral, le type et l'importance d'un syndrome de fatigue qui peut révéler ou cacher une dépression sous-jacente. La mise sous traitement antidépresseur adapté, avant et pendant le traitement peut améliorer la symptomatologie, permettre une meilleure

tolérance du traitement antiviral et autoriser le maintien de l'interféron à des doses optimales et sur une durée satisfaisante.

Syndrome sec et syndrome de Gougerot-Sjögren

Les données initiales suggérant un lien entre VHC et Gougerot-Sjögren, reposaient sur la forte association de ces deux pathologies avec les cryoglobulinémies mixtes essentielles, et un certain tropisme salivaire du VHC. Cette hypothèse initiale avait été renforcée par la première étude de Haddad et coll. qui rapportait une sialadénite lymphocytaire chez 57 % des patients infectés par le VHC *versus* 5 % d'un groupe de sujets témoins. Toutefois, seulement 1/3 des patients avaient une xérostomie, aucun n'avait de xérophtalmie ou d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB [47].

De nombreuses études prospectives ultérieures ont permis de mieux définir les liens entre VHC, syndrome sec et Gougerot-Sjögren. Dans les cohortes de patients avec un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire défini (xérostomie, xérophtalmie, biopsie des glandes salivaires avec des lésions stade III ou IV de Chisholm, et présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB), les anticorps anti-VHC sont retrouvés chez 4 à 11 % des patients en test ELISA. Dans les études prospectives de patients chroniquement infectés par le VHC, la prévalence du syndrome sec buccal et/ou oculaire est de 9 à 67 %. Les écarts importants de ces prévalences sont essentiellement liés aux critères très variables de définition du syndrome de Gougerot-Sjögren [48]. La présentation clinique du Gougerot-Sjögren-VHC diffère peu du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire en dehors de la survenue plus fréquente de cryoglobulinémie et d'hypocomplémentémie, d'une moindre fréquence des anticorps anti-SSA/SSB et d'un profil cytokinique de type T_H2 . L'examen des glandes salivaires de patients infectés par le VHC objective des lésions très différentes de celles

retrouvées au cours du Gougerot-Sjögren : infiltrat cellulaire péri-capillaire et non péri-canalair, importance de l'infiltrat lymphocytaire et non mixte, et absence de destruction des canaux glandulaires. Le mécanisme lésionnel entraînant le syndrome sec chez des patients infectés par le VHC semble passer par la présence du virus lui-même dans les glandes salivaires et/ou lacrymales. Dans un modèle de souris transgénique, l'hyperexpression des gpE1 et gpE2 du VHC entraîne le développement d'une sialadénite assez proche de celle vue chez les patients [49].

Sous traitement anti-VHC et même à distance après une réponse virologique prolongée, l'amélioration du syndrome sec est très inconstante, peut-être du fait de lésions canalaire et/ou glandulaires irréversibles [50]. Certains auteurs rapportent des cas d'aggravation sous traitement [51].

Au total, si un syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquemment présent chez les patients chroniquement infectés par le VHC, l'association VHC-Gougerot-Sjögren apparaît donc très rare.

Les lymphoproliférations B malignes

De nombreuses études ont analysé la prévalence de l'infection par le VHC au cours des hémopathies malignes, en particulier les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) de type B. Une méta-analyse de 2003 [52] révèle une grande disparité dans les prévalences rapportées de marqueurs sériques du VHC chez les patients présentant un LNH : 9 à 50 % des patients en Italie, 1,4 à 22 % aux Etats Unis, 22 % au Japon mais 0 % en Grande Bretagne, en Ecosse ou aux Pays-Bas. En France, il n'y a pas de prévalence excessive, les marqueurs du VHC étant retrouvés chez 2 à 4 % des patients avec LNH (différence non significative par rapport aux groupes témoins étudiés). Cette méta-analyse montre la présence d'anticorps anti-VHC chez 15 % des patients ayant un LNH de type B contre 2,9 % pour les autres hémopathies malignes, et 1,5 % dans la population

générale. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un LNH de type B de bas grade ou de grade intermédiaire avec atteinte extra-ganglionnaire et hépatosplénique. Dans les autres hémopathies malignes telles la maladie de Hodgkin, les hémopathies malignes non lymphoïdes, les lymphomes T, et les lymphomes du MALT, la prévalence des anticorps anti-VHC est inférieure à 5 %.

Inversement, l'apparition d'un LNH (avec des critères de définition très variables selon les études) chez des patients infectés par le VHC varie de 0 à 39 %. Dans une méta-analyse récente basée sur 23 études incluant 4049 LNH et plus de 1,8 millions de témoins, le risque de LNH chez les patients infectés par le VHC était augmenté (Odds ratio 5,7 ; IC 95 % 4,09-7,96 ; $p < 0,001$) [53].

Parmi les différents sous-types de LNH, le lymphome splénique à petits lymphocytes villeux (SLVL) apparaît comme un des rares modèles caractérisés de lymphome humain viro-induit. Après une première étude française rapportée par Hermine *et al.* [54] portant sur 9 patients, la même équipe a récemment publié une série plus importante incluant 18 patients infectés par le VHC présentant un SLVL et une cryoglobulinémie mixte de type II [55]. Quatorze patients (78 %) présenteront une réponse virologique soutenue et une rémission complète hématologique obtenue uniquement grâce au traitement antiviral (sans chimiothérapie ni corticothérapie), 2 patients une rémission hématologique malgré une rechute virologique et 2 patients avec une rémission hématologique partielle en l'absence de réponse virologique.

Le diabète non insulino-dépendant

Les études prospectives ont montré une prévalence plus importante de diabète non insulino-dépendant (DNID) chez les patients infectés par le VHC (14-33 %) comparés à des patients infectés par le virus de l'hépatite B (7-12 %) et à des sujets non infectés par le VHB ou le VHC (6-11 %) [56-58].

Il conviendrait sans doute de réévaluer ces données dans le cadre des syndromes métaboliques, comprenant insulino-résistance, dyslipidémies et stéatose hépatique, chez les patients infectés par le VHC, d'autant que des interférences avec la fibrogénèse hépatique sont possibles [44]. Les mécanismes favorisant la survenue de l'insulino-résistance et du diabète chez les patients infectés par le VHC restent encore peu clairs. Le TNF-alpha et la protéine core du VHC pourraient jouer un rôle important [59]. Des études récentes sur des modèles de souris transgéniques exprimant la protéine core ont démontré la responsabilité de la protéine core dans la survenue de l'insulino-résistance. Les effets de la protéine core seraient médiés par la voie de signalisation de l'activateur de protéasome PA28 gamma et la sécrétion de TNF-alpha [60, 61]. La voie du PA28 gamma serait également impliqué dans la stéatogénèse hépatique [61]. Par contre, le rôle d'anticorps anti-pancréas semble écarter en l'absence habituelle d'anticorps anti-îlots et d'anti-GAD chez les patients infectés par le VHC [8].

Les thrombopénies

La présence fréquente d'une thrombopénie chez les patients infectés chroniquement par le VHC, peut relever de plusieurs mécanismes : atteinte périphérique (hypersplénisme, thrombopénie auto-immune par anticorps anti-plaquettes ou anticorps anti-phospholipides, ARN du VHC dans les plaquettes), ou atteinte centrale (ARN du VHC dans les mégacaryocytes, lymphoprolifération maligne, diminution de la production hépatique de thrombopoïétine).

Au cours des purpuras thrombopéniques immunologiques, la présence d'anticorps anti-VHC est retrouvée chez 10 à 19 % des patients. Inversement, une thrombopénie est retrouvée chez 41 % des patients présentant une hépatite C chronique *versus* 19 % de patients infectés par le virus de l'hépatite B [62, 63]. La présence d'anticorps anti-plaquettes était notée chez 88 % des patients VHC+ thrombopé-

niques, et l'ARN viral présent dans les plaquettes 8 fois sur 10. L'effet favorable des traitements anti-VHC dans certaines thrombopénies auto-immunes résistantes aux traitements habituels (corticoïdes, disulone, dapson, immunoglobulines intraveineuses, immunosuppresseurs) semble renforcer l'hypothèse d'un lien non fortuit entre certaines thrombopénies auto-immunes et l'infection VHC. Le rôle de la a pu être écarté, les patients avec hépatopathie chronique liée au VHC ayant des taux plutôt élevés [64].

Le prurit

Le prurit est le principal signe cutané (10-15%), associé à des lésions non spécifiques telles que xérose, prurigo ou excoriations [7, 8, 24]. Ce prurit n'est pas corrélé à la présence d'une cholestase biologique, ni à un traitement par Interféron Alpha ou Ribavirine. Il n'y a pas de donnée disponible concernant l'effet des traitements anti-VHC sur l'évolution de ce prurit.

Les porphyries cutanées tardives

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une pathologie rare caractérisée par une anomalie du métabolisme des porphyrines, liée à un déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase. Plusieurs facteurs jouent un rôle favorisant ou déclenchant les manifestations cliniques des PCT sporadiques : alcool, soleil, œstrogène, médicaments, surcharge martiale, et infections virales. Plusieurs études de prévalence venant du sud de l'Europe (Italie, Espagne, France) ont objectivé la présence d'anticorps anti-VHC et d'ARN du VHC dans le sérum de patients présentant des formes sporadiques de PCT (58 à 100%). Les prévalences étaient plus faibles, bien que significativement plus importantes que dans la population générale, chez les patients venant du Nord de l'Europe (8 à 18%). Réciproquement, au cours de l'infection chronique par le VHC, la survenue d'une PCT reste un événement rare, avec une prévalence inférieure à 5% voire 1% [8].

Les auto-anticorps

De nombreux auto-anticorps sont retrouvés chez les patients infectés par le VHC. Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent, fortement associé à la présence d'une CM (38-68 % en présence *vs* 30 % en l'absence) ou de manifestations articulaires (54 % en présence *vs* 27 % en l'absence) [8, 22]. Les autres auto-anticorps fréquemment retrouvés sont : anticorps antinucléaires (17-41 %), anticorps anti-muscle lisse (9-40 %), anticorps anti-thyroglobuline (8-13 %), anticorps anti-cardiolipine (3-44 %), et anticorps anti-cellule endothéliale (41 %) [8, 65, 66]. Les anticorps anti-LKM1 sont retrouvés chez 3-6 % des patients infectés par le VHC. Leur présence témoigne d'un mimétisme moléculaire puisqu'ils reconnaissent aussi des épitopes spécifiques des protéines NS3 et NS5a du VHC. Ils sont plus rarement dirigés directement contre des épitopes spécifiques du cytochrome P450IID6 (CYP2D6) contrairement aux hépatites auto-immunes de type 2 [67]. En dehors du facteur rhumatoïde, des CM et des anticorps anti-cellule endothéliale [67] associés aux vascularites cryoglobulinémiques, aucun des auto-anticorps associés au VHC n'est associé à un tableau clinique spécifique. Leur devenir sous traitement antiviral reste à déterminer.

Certains tableaux cliniques peuvent générer des confusions. L'association arthralgies-myalgies-asthénie très fréquente chez une patiente infectée par le VHC et porteuse d'anticorps antinucléaire peut rendre délicate la distinction entre des manifestations auto-immunes liées au VHC et une véritable connectivite débutante, telle que lupus ou polyarthrite rhumatoïde. On peut alors s'aider de la recherche d'autres auto anticorps absents au cours de l'infection par le VHC, mais sensibles et spécifiques pour ces connectivites : anticorps anti-ADN natif, anti-nucléosomes, anti-antigènes nucléaires solubles, pour le lupus ; anticorps anti-peptide cyclique citrulliné pour la polyarthrite rhumatoïde [25]. Le devenir sous traitement antiviral des auto-anticorps présents chez les patients infectés par le VHC reste encore à déterminer.

Les thyroïdites

Les thyroïdites auto-immunes ont fait l'objet de plusieurs études, sans qu'il y ait de lien clairement démontré entre VHC et thyroïdite auto-immune. Il semble toutefois, d'après les récentes méta-analyses, que la prévalence des anticorps antithyroïdiens soit plus élevée chez les patients infectés par le VHC (15%) soit significativement plus élevée que dans la population générale (12%). Les patients infectés par le VHC auraient également une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie (9%) que les sujets témoins (3%) [68]. L'analyse du lien potentiel entre le VHC et les dysthyroïdies est toutefois rendu difficile par la très grande variabilité des prévalences rapportées (3 à 24% pour les anticorps antithyroïdiens, 0 à 13% pour les hypothyroïdies), en partie expliquée par des différences génétiques, environnementales et de *ser ratio* [68]. Ce qui demeure certain est que la présence d'anticorps antithyroïdiens avant le traitement par Interféron alpha augmente d'un facteur 4 le risque de survenue d'une hypo ou hyperthyroïdie, sous traitement, d'autant plus qu'il s'agit de patients de sexe féminin [69, 70]. Le dosage de la TSH et des anticorps antithyroïdiens doit donc être systématique avant traitement antiviral.

Conclusion

Les manifestations extra hépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite C doivent être connues et reconnues du fait de leur grande fréquence et de leur polymorphisme.

Les vascularites cryoglobulinémiques sont les formes les plus sévères mais heureusement pas les plus fréquentes. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis d'améliorer leur prise en charge thérapeutique qui repose sur une combinaison antivirale optimale (Peg-Interféron plus Ribavirine) parfois associée à un anti-CD20 (Rituximab®).

Certaines manifestations extra hépatiques de l'infection VHC sont sensibles à un traitement antiviral efficace : vascularites cryoglobulinémiques, néphro-

pathies glomérulaires, fatigue, lymphome splénique à lymphocytes vil-
leux.

D'autres sont peu ou pas sensibles au traitement antiviral : syndromes secs, prurit, myalgies, diabète.

Enfin, certaines atteintes extra hépatiques peuvent être induites par l'Interféron : sarcoïdose, psoriasis, vascularite cutanée, dysthyroïdie, thrombopénie auto-immune.

RÉFÉRENCES

1. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis* 2004;19:357-81.
2. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991;34:1606-10.
3. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
4. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-6.
5. Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, Perrin M, Frangeul L, Leger JM, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 1994;96:124-32.
6. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8.
7. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
8. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
9. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, Pappalardo E, Silini E, Agostoni A, et al. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000;7:138-43.
10. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, Charlotte F, Bedossa P, Valla D, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1337-45.
11. Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hue S, Rosenthal E, Cohen P, et al. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001;44:2118-24.
12. De Re V, De Vita S, Marzotto A, Gloghini A, Pivetta B, Gasparotto D, et al. Pre-malignant and malignant lymphoproliferations in an HCV-infected type II mixed cryoglobulinemic patient are sequential phases of an antigen-driven pathological process. *Int J Cancer* 2000;87:211-6.
13. Sasso EH, Ghillani P, Musset L, Piette JC, Cacoub P. Effect of 51p1-related gene copy number (V1-69 locus) on production of hepatitis C-associated cryoglobulins. *Clin Exp Immunol* 2001;123:88-93.
14. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-41.
15. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C, Caini P, Monti M, Gragnani L, et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003;102:1196-201.
16. Casato M, Mecucci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB, Matteucci C, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood* 2002;99:2259-61.
17. Sène D, Limal N, Ghillani-Dalbin P, Saadoun D, Piette JC et Cacoub P. Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation—the role of serum B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:65-69.
18. Boyer O, Saadoun D, Abriol J, Dodille M, Piette JC, Cacoub P, et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2004;103:3428-30.

19. Kaplanski G, Marin V, Maisonnobe T, Sbai A, Farnarier C, Ghillani P, et al. Increased soluble p55 and p75 tumour necrosis factor-alpha receptors in patients with hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Immunol* 2002;127:123-30.
20. Saadoun D, Boyer O, Trebeden-Negre H, Limal N, Bon-Durand V, Andreu M, et al. Predominance of type 1 (Th1) cytokine production in the liver of patients with HCV-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J Hepatol* 2004;41:1031-7.
21. Saadoun D, Bieche I, Maisonnobe T, Asselah T, Laurendeau I, Piette JC, et al. Involvement of chemokines and type 1 cytokines in the pathogenesis of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2917-25.
22. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004;31:2199-206.
23. Leone N, Pellicano R, Ariata Maiocco I, Modena V, Marietti G, Rizzetto M, et al. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations. *J Med Virol* 2002;66:200-3.
24. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995;131:1124-7.
25. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:394-7.
26. Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, Santuccio G, Camerlingo M, Canal N. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1267-71.
27. Apartis E, Leger JM, Musset L, Gugenheim M, Cacoub P, Lyon-Caen O, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:661-6.
28. Cacoub P, Maisonnobe T, Thibault V, Gatel A, Servan J, Musset L, et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C. *J Rheumatol* 2001;28:109-18.
29. Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, et al. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003;60:808-12.
30. Casato M, Lilli D, Donato G, Granata M, Conti V, Del Giudice G, et al. Occult hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 2003;10:455-9.
31. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Piscq C, Pantano P, Dormont D, et al. Central Nervous System Involvement in HCV-Cryoglobulinemia Vasculitis: a Multicenter Case-Control Study using MRI and Neuropsychological Tests. *Arthritis Rheum* 2003;48:S522.
32. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:3865-73.
33. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methylprednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood* 1994;84:3336-43.
34. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000;27:2172-8.
35. Cacoub P, Lidove O, Maisonnobe T, Duhaut P, Thibault V, Ghillani P, et al. Interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3317-26.
36. Alric L, Plaisier E, Thebault S, Peron JM, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis* 2004;43:617-23.
37. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:911-5.
38. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemia vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2007.
39. D'Amico G et Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995;25:361-9.
40. Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, Maisonnobe T, Thibault V, Cluzel P, Gafosse M, et al. Renal microaneurysms in three cases of hepatitis C virus-related vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:708-10.
41. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M, Larzul D, Xu L, Boyer N, et al. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1993;104:272-7.
42. Cacoub P, Lunel-Fabiani F, Du LT. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1992;116:605-6.
43. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:833-8.
44. Poynard T, Cacoub P, Ratziv V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295-303.
45. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L et Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:2531-9.
46. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 2007;45:806-16.
47. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.
48. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, et al. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol* 2001;28:2245-51.
49. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, et

- al. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:233-6.
50. Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Ghillani P, Piette JC, Moussalli J, et al. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002;36:812-8.
 51. Doffoel-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Ramos-Casals M, Alain S, Bezanahary H, Liozon E, et al. Évolution des syndromes de Gougerot-Sjögren associés au virus de l'hépatite C sous interféron et l'association interféron-ribavirine. *Rev Med Interne* 2005;26:88-94.
 52. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723-32.
 53. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 2004;95:745-52.
 54. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89-94.
 55. Saadoun D, Suarez F, Lefrere F, Valensi F, Mariette X, Aouba A, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005;105:74-6.
 56. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30: 1059-63.
 57. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:438-41.
 58. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33: 355-74.
 59. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126: 840-8.
 60. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, et al. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol* 2007;81:1727-35.
 61. Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, et al. Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1661-6.
 62. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996;24: 135-40.
 63. Bauduer F, Marty F, Larrouy M, Ducout L. Immunologic thrombocytopenic purpura as presenting symptom of hepatitis C infection. *Am J Hematol* 1998;57:338-40.
 64. Aref S, Mabed M, Selim T, Goda T, Khafagy N. Thrombopoietin (TPO) levels in hepatic patients with thrombocytopenia. *Hematology* 2004;9: 351-6.
 65. Cacoub P, Ghillani P, Revelen R, Thibault V, Calvez V, Charlotte F, et al. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1999;31:598-603.
 66. Christodoulou DK, Dalekos GN, Merkouropoulos MH, Kistis KG, Georgitsi G, Zervou E, et al. Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infections is not a major problem in clinical practice. 2001;12:435-441.
 67. Marceau G, Lapierre P, Beland K, Soudeyns H, Alvarez F. LKM1 autoantibodies in chronic hepatitis C infection: a case of molecular mimicry? *Hepatology* 2005;42:675-82.
 68. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinoi A, Rotondi M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006;16: 563-72.
 69. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:547-51.
 70. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995; 22:364-9.

• • • • • • • •

LES MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C

Points forts

- Les manifestations extra hépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sont très fréquentes et polymorphes, cliniques et biologiques.
- Les atteintes extra hépatiques cliniques liées avec certitude au VHC sont, par fréquence décroissante : les cryoglobulinémies mixtes entraînant chez 5% des patients une vascularite systémique cryoglobulinémique, la fatigue, les arthralgies-myalgies, les syndromes secs, le prurit, le diabète sucré, les porphyries cutanées tardives, les vascularites systémiques de type péri-artérite noueuse, et certaines lymphoproliférations malignes.
- Les atteintes extra hépatiques biologiques liées avec certitude au VHC sont la production d'auto-anticorps antinucléaires, anti-cardiolipine, anti-muscle lisse, anti-thyroglobuline, anti-LKM1, et certaines thrombopénies auto-immunes.
- Plusieurs facteurs sont fortement associés à la production d'une cryoglobulinémie et l'apparition d'une vascularite cryoglobulinémique : l'âge avancé, le sexe féminin, une consommation d'alcool supérieure à 50 g/jour, une plus longue durée d'infection, une fibrose hépatique extensive, la présence d'une stéatose, et surtout les caractéristiques de la cryoglobulinémie (type II, isotype IgM kappa, taux sériques élevés)
- Une meilleure compréhension de la physiopathologie a permis d'améliorer la prise en charge thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques-VHC, qui repose sur une combinaison antivirale optimale (Peg-Interféron plus Ribavirine) parfois associée à un anti-CD20 (Rituximab*).
- Certaines manifestations extra hépatiques de l'infection VHC sont sensibles à un traitement antiviral efficace (réponse virologique soutenue) : vascularites cryoglobulinémiques, néphropathies glomérulaires, fatigue, lymphome splénique à lymphocytes villeux, thrombopénies immunologiques. D'autres sont moins sensibles : syndromes secs, prurit, myalgies, diabète.