106 026041 1

UNIVERSITE DE LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1995

Thèse n° 178/1

LE SYNDROME SEC AU COURS DE L'HEPATITE C CHRONIQUE : A PROPOS DE 45 OBSERVATIONS

THESE
pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
soutenue publiquement le 17 Novembre 1995
par

Agnès RICHÉ
né le 30 Avril 1966 à Rochefort sur mer

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur LIOZON.....Président
Monsieur le Professeur DENIS.....Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE.....Juge
Madame le Professeur VIDAL.....Juge
Monsieur le Professeur WEINBRECK.....Juge
Madame le Docteur LOUSTAUD-RATTI..... Membre Invité

Ex 1
SiPi

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 1995

Thèse n° 178

LE SYNDROME SEC AU COURS DE L'HEPATITE C CHRONIQUE : A PROPOS DE 45 OBSERVATIONS

THESE
pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
soutenue publiquement le 17 Novembre 1995
par

Agnès RICHÉ
né le 30 Avril 1966 à Rochefort sur mer

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur LIOZON.....Président
Monsieur le Professeur DENIS.....Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE.....Juge
Madame le Professeur VIDAL.....Juge
Monsieur le Professeur WEINBRECK.....Juge
Madame le Docteur LOUSTAUD-RATTI..... Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR	PEDIATRIE
Lionel (C.S)	
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

.../...

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis	3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Laurent,

à Simon,

A la mémoire de mon père,
à ma mère, à mon frère,
à Marie-Claire, à Marianne,
à toute ma famille,

A Jean-Baptiste et Irène, mes burbinabés préférés,

A Francis et Christine, et aux fanjans de rêve,

A Dévi et Frédéric, et Boubou et Marie,
compagnons de routes des vins, et du ski,

A Cécile, complice des situations difficiles,

A tous mes amis Bordelais et Limougeauds,

A Eric Séné, mon statisticien préféré, aprés Laurent...

A tous les personnels hospitaliers du service de Médecine Interne A, et du laboratoire de Bactériologie et Virologie, avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant mon internat,

A tous les personnels hospitaliers qui ont accompagné ces années d'internat en les remerciant pour leur collaboration, leur disponibilité, leurs compétences, et leur gentillesse,

A nos maîtres d'internat :

Monsieur le Professeur Liozon

Monsieur le Professeur Denis

Monsieur le Professeur Labrousse

Monsieur le Professeur Trèves

Madame le Professeur Vidal

Monsieur le Professeur Weinbreck

Madame le Docteur Loustaud-Ratti

Monsieur le Docteur Terlaud

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Liozon,
Professeur des Universités de clinique médicale A,
Médecin des Hopitaux,

Votre compétence et votre rigueur d'esprit ont été pour nous un modèle. Vous avez toujours su faire preuve à notre égard de loyauté. Nous vous en remercions, et vous exprimons notre plus grand respect.

A notre directeur de thèse,
Madame le Docteur Loustaud-Ratti,
Praticien Hospitalier,

Tu as initié et guidé ce travail, qui, sans toi, n'aurait pu être réalisé. Ta conscience professionelle et ton expérience clinique resteront pour moi un modèle. Reçoit toute mon amitié.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Denis,
Professeur de Universités de Bactériologie- Virologie,
Biologiste des Hopitaux,
Chef de service,

Votre érudition, et votre bienveillance nous ont accompagné durant l'année passée dans votre unité. Vous avez su nous motiver et nous initier à la recherche, et nous vous en remercions vivement.

Monsieur le Professeur Labrousse,
Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique,
Praticien Hospitalier,

Sans ton étroite collaboration, ce travail n'aurait pu être mené à bien. Je te remercie de ta disponibilité et de ta gentillesse. Reçoit toute ma sympathie.

Madame le Professeur Vidal,
Professeur des Universités de Médecine Interne,
Médecin des Hopitaux
Chef de service,

L'année passée à tes côtés dans ton unité a été riche d'enseignement. Tes grandes connaissances, ta curiosité intellectuelle, et ton énergie débordante me laisseront toujours admirative.

Monsieur le Professeur Weinbreck,
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses,
Médecin des Hopitaux,

Une année passée à tes côtés a été un réel plaisir. Tu m'as initié aux Maladies Infectieuses, ce qui m'a conforté dans ce choix. Ta vivacité d'esprit, ton charisme, et ton contact auprés du malade resteront pour moi un modèle. Reçoit toute mon amitié.

ABREVIATIONS UTILISÉES

ADN : acide désoxyribonucléique.
ALAT : alanine aminotransférase.
AMM : autorisation de mise sur le marché.
anticorps ANSO : anticorps anti-tissu non spécifiques d'organes.
anticorps anti-ENA : anticorps anti-extractable nuclear antigene.
anticorps anti-LKM1 : anticorps anti-liver kidney micosome.
anticorps anti-TPO : anticorps anti-thyroperoxydase.
ARN : acide ribonucléique.
BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires.
CBP : cirrhose biliaire primitive.
CMV : cytomégalovirus.
EBV : virus Epstein-Barr.
ELISA : enzyme-linked immunoabsorbent assay.
EMG : électromyogramme.
FAN : facteur anti-nucléaire.
FS : flux salivaire.
HCA : hépatite chronique active.
HCP : hépatite chronique persistante.
HHV-6 : Herpèsvirus humain-6.
HLA : antigène leucocytaire humain.
HTLV-1 : virus à tropisme lymphocytaire humain de type 1.
ICAM : intracellular adhesion molecule.
ICC : immuns complexes circulants.
IFN : interféron.
IL : interleukine.
LCA : lymphocyte function-associated.
PBH : ponction-biopsie hépatique.
PCR : réaction de polymérisation en chaîne (amplification génique).
Pdv : perdu de vue.
SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.
Taq polymérase : polymérase de Thermus Aquaticus.
T4 : thyroxine.
TSH : thyroid stimulating hormone.
VHC : virus de l'hépatite C.
VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

PLAN

INTRODUCTION

PATIENTS ET METHODES

RESULTATS : ETUDE DESCRIPTIVE

ETUDE STATISTIQUE

DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le **virus de l'hépatite C** (VHC) a été identifié en 1988 (27), comme l'agent causal majeur des hépatites non-A, non-B. Il s'agit d'un virus enveloppé, de 50 à 60 nanomètres de diamètre, à ARN monocaténaire, de la famille des Flaviviridae. Depuis que ce virus a été vu en microscopie électronique (1), la progression des connaissances a été très rapide, et les tests sérologiques (de dépistage, et de confirmation) sont devenus plus performants (34).

Ces **tests diagnostiques** ont permis d'évaluer la prévalence des infections par VHC (environ 0,7 p. cent des donneurs de sang, en France) (16,149). La sensibilité et la spécificité des tests ont été progressivement améliorées grâce à l'introduction de nouvelles protéines structurales et non structurales obtenues soit par recombinaison génétique, soit par synthèse chimique (16, 86, 104, 171). Les tests de troisième génération actuellement disponibles ont considérablement diminué le nombre de sérums étiquetés "indéterminés". Actuellement, dans un bon nombre de cas, ces problèmes d'interprétation peuvent être résolus par la détection du génome viral par amplification génomique ou PCR (47, 182). Par ailleurs, seule la PCR permet d'affirmer biologiquement l'évolutivité de l'hépatite C. Par analyse séquentielle des génomes, six génotypes différents sont connus (172), permettant de mieux connaître le mode de **transmission.**

La voie parentérale (transfusion, injections, toxicomanie, hémodialyse...) représente la voie majeure de transmission du VHC (167). Des contaminations sexuelles, intrafamiliales, et iatrogènes (hémodialyse, biopsie per-endoscopique...) ont également été documentées, mais semblent mineures sauf pour la voie iatrogène qui prend une place de plus en plus prépondérante (183).

La transmission verticale mère-enfant, qui est prééminente pour le virus de l'hépatite B, semble jouer un rôle moins important dans la contamination par le VHC (197).

L'infection liée au VHC est **symptomatique** dans seulement 20 à 30 p. cent des cas (86), où une hépatite aigue apparait après une période d'incubation de 6 à 7 semaines. Par contre, l'infection progresse vers la chronicité dans 80 p. cent des cas (184). Elle se définit par l'existence d'une élévation prolongée (supérieure à six mois) de l'alanine aminotransférase (ALAT), après exclusion des autres causes de cytolyse chronique. Actuellement, l'existence de lésions histologiques sévères chez des patients dont le taux d'ALAT est normal de façon stable rend cette définition arbitraire. La ponction-biopsie hépatique (PBH) est nécessaire pour réaliser le diagnostic et apprécier la sévérité de l'atteinte hépatique. L'évolution des formes chroniques se fait dans 20 p. cent des cas vers la cirrhose, en 20 ans en moyenne (193), aboutissant parfois à une insuffisance hépatocellulaire, voire même à un hépatocarcinome dans 20 p. cent des cas après 30 ans d'évolution (33). L'analyse histologique hépatique, le taux d'ARN viral (169) et le génotype viral sont des facteurs prédictifs de la réponse au **traitement** par l'interféron alpha (15, 22, 157).

L'interféron alpha (à la posologie de trois millions d'unités trois fois par semaine, pendant six à douze mois) est la seule molécule ayant actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication (143). Ce traitement permet initialement une normalisation du taux d'ALAT dans 50 p. cent des cas. Parmi ces répondeurs initiaux, on observe 50 p. cent de rechute, caractérisée par une réascension du taux d'ALAT, le plus souvent dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Certaines **manifestations extra-hépatiques** survenant lors du traitement sont dues davantage aux effets immunomodulateurs de l'interféron qu'au virus VHC lui-même. Cependant, la description des manifestations extra-hépatiques, et leur rattachement au virus bénéficient d'un développement spectaculaire.

Elles sont très variées, parfois graves (dermatologiques, hématologiques, neurologiques, articulaires, rénales, endocriniennes, vascularites...), pouvant dominer le tableau clinique. Les cryoglobulinémies mixtes dites "essentielles" ont été rapportées au VHC dans 43 p. cent à 91 p. cent des cas, avec découverte de l' ARN du VHC dans le sérum, et le cryoprécipité (4, 21, 116). D'autres anomalies immunologiques sont également notées au cours des hépatites chroniques à VHC (145) ; leur lien avec le VHC reste à établir. Actuellement, on insiste, sur le rôle éventuel du VHC dans la sialadénite lymphocytaire évocatrice de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (76, 120).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est une maladie inflammatoire chronique présumée auto-immune. Il est défini par l'association d'un syndrome sec oculaire et buccal, et par l'absence d'une autre connectivite (poyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, dermatopolymyosite). La xérostomie et la xérophtalmie représentent la traduction habituelle de l'affection. Elles traduisent l'attteinte des glandes salivaires et lacrymales, marquée par une infiltration lymphocytaire (lymphocytes T principalement). Cette affection se complète de manifestations viscérales variées, dont certaines sont spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif.

Récemment, en mars 1993, de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés, émanant d'un groupe d'étude de la communauté européenne (Annexe n°3) (188).

Sa **physiopathologie** n'est pas encore totalement élucidée. Le SGS primitif est lié à un terrain génétique (HLA DR3, B8, DR_W52 chez les Caucasiens), et implique un dysfonctionnement du système immunitaire. Des facteurs environnementaux, les hormones sexuelles et des facteurs psychologiques pourraient intervenir dans l'étiopathogénie.

Les arguments en faveur d'une **origine virale** s'accumulent, sur un terrain génétique prédisposé (56, 129, 130). Des virus sialotropes ont été incriminés, en raison de la fréquence de leur portage dans la cavité oro-pharyngée. C'est le cas de l'Epstein-Barr-virus (EBV) dont l'ADN a été mis en évidence dans les cellules épithéliales des glandes salivaires, mais les résultats restent controversés (31, 61, 90, 119, 129). Le cytomégalovirus (CMV) a été récusé devant des résultats non significatifs (186). Plus récemment, le génome de l'Herpès virus-6 humain (HHV-6) a été retrouvé dans le sérum et les glandes salivaires de patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, ainsi que de sujets témoins, ne permettant pas de préciser l'état latent ou réplicatif du virus (53, 62, 150). Plusieurs études convergentes ont mis en exergue le rôle possible des rétrovirus, en particulier du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (85, 164), et du virus à tropisme lymphocytaire T humain de type 1 (HTLV-1) dont le gène *tax* a été détecté dans les cellules épithéliales et lymphocytaires de glandes salivaires de deux patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren (48, 73, 118, 139).

Enfin, depuis que Haddad et coll. (76) ont montré par des prélèvements systématiques, que 50 p. cent des patients atteints d'hépatite C chronique avaient une sialadénite lymphocytaire nodulaire, ce virus est également impliqué.

Les **objectifs** de ce travail sont donc :

- d'étudier la prévalence du syndrome sec oculaire et buccal dans une population atteinte d'hépatite C chronique, et d'en préciser les caractéristiques.
- de confronter ces résultats aux données de la littérature.
- à partir de cette étude préliminaire, de s'interroger sur le lien pathogénique éventuel entre l'hépatite C chronique et le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

PATIENTS ET METHODES

I) CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective de Juin 1990 à Juin 1995. La population correspond aux patients consécutifs, pris en charge pour une hépatite C chronique dans le service de Médecine Interne A du CHU de Limoges. Les données recueillies pour chaque dossier sont confrontées aux critères d'inclusion et de non inclusion.

A) CRITERES D'INCLUSION :

1) les patients porteurs d'hépatite C chronique sont retenus selon les critères suivants :

- arguments épidémiologiques compatibles.
- présence d'une **cytolyse** hépatique chronique.
- **tests sérologiques** de dépistage, et de confirmation de deuxième et troisième génération, positifs :

- la technique ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) est effectuée en première intention (trousses de dépistage Murex*, Ortho*, Abbott*, Pasteur*). Les anticorps présents dans le sérum se lient aux protéines recombinantes ou aux peptides synthétiques fixés préalablement sur un support solide. Cette liaison est révélée par une immunoglobuline G antihumaine marquée. Si un test ELISA de dépistage est positif à deux reprises, un test dit "de confirmation" est pratiqué.

- les tests de confirmation utilisés sont nombreux : (Riba2 et Riba3 (recombinant immunoblot assay), Ortho Diagnostic System*, tests Abbott* à double billes, Matrix d'Abbott* et plus récemment le Déciscan, Sanofi Diagnostic, Pasteur*). Le test de confirmation est positif, si le serum du malade reconnait au moins deux des protéines structurales, ou non structurales.

- recherche qualitative d'ARN viral par amplification génique ou "nested PCR", avant décision thérapeutique.

Cette technique réalisée depuis 1992, au CHU de Limoges, a été effectuée pour 42 patients de cette série grâce à la sérothèque constituée de serums des patients inclus avant 1993. Elle permet d'obtenir un premier brin d'ADN, après extraction de l'ARN sérique, et rétro-transcription à l'aide d'une transcriptase reverse de virus aviaire ou murin, et d'une amorce ou primer (sorin, Biomédica). Cet ADN est amplifié pendant 35 cycles à l'aide d'un premier couple de primers externes, et de la Taq polymérase, suivi d'une seconde phase d'amplification à l'aide d'un second couple de primers internes.

♦ une ponction-biopsie hépatique avant traitement, par voie transpariétale ou transjugulaire.

2) Bilan complet à la recherche d'un syndrome sec associé

La xérophtalmie est recherchée par l'interrogatoire, un test de Schirmer montrant une hyposécrétion lacrymale (inférieur à 5 millimètres en cinq minutes) et/ou un test au rose Bengale révélant une kératoconjonctivite sèche.

La xérostomie est recherchée par :

- l'interrogatoire.
- un grade III ou IV de Chisholm et coll. (Annexe n°5) (26), à la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA).
- une atteinte salivaire objectivée par l'un des deux tests suivants : un débit salivaire non stimulé < 1,5 ml en quinze minutes et/ou une scintigraphie des glandes salivaires accessoires pathologique, devant un retard et une diminution de la fixation du Technetium ^{99}, traduisant une captation réduite, associés à la persistance du traceur radioactif, signant une hyposécrétion.

Les **auto-anticorps** suivants sont systématiquement recherchés
- facteurs rhumatoïdes par néphélémétrie.
- facteurs antinucléaires (FAN) par immunofluorescence indirecte sur coupes de foie de rat.
- anticorps anti-SSA, anti-SSB, et autres anticorps anti-ENA (détectés par méthode d'Ouchterlony, et identification par méthode ELISA).

B) CRITERES DE NON INCLUSION :

♦ présence d'une autre cause de cytolyse chronique :

- intoxication éthylique ou médicamenteuse.
- co-infection par le virus de l'hépatite B (dosage de l'antigène HBs, des anticorps anti-HBc, anti-HBs, et éventuellement anti-HBe et ADN viral). Seuls les patients immunisés par vaccination ou naturellement après un contact antérieur avec le virus B ont été retenus.
- hépatite auto-immune (recherche d'anticorps anti-muscle lisse par immunofluorescence indirecte sur coupes de duodénum de rat (42 patients), recherche d'anticorps anti-LKM1 et anti-LKM2 depuis 1992 (34 patients) par immunofluorescence indirecte sur coupes de rein et de foie de rat).
- cirrhose biliaire primitive (détection d'anticorps anti-mitochondrie par immunofluorescence indirecte sur coupes de rein de rat pour 42 patients, et identification par méthode ELISA).
- hémochromatose, et hépatites granulomateuses.

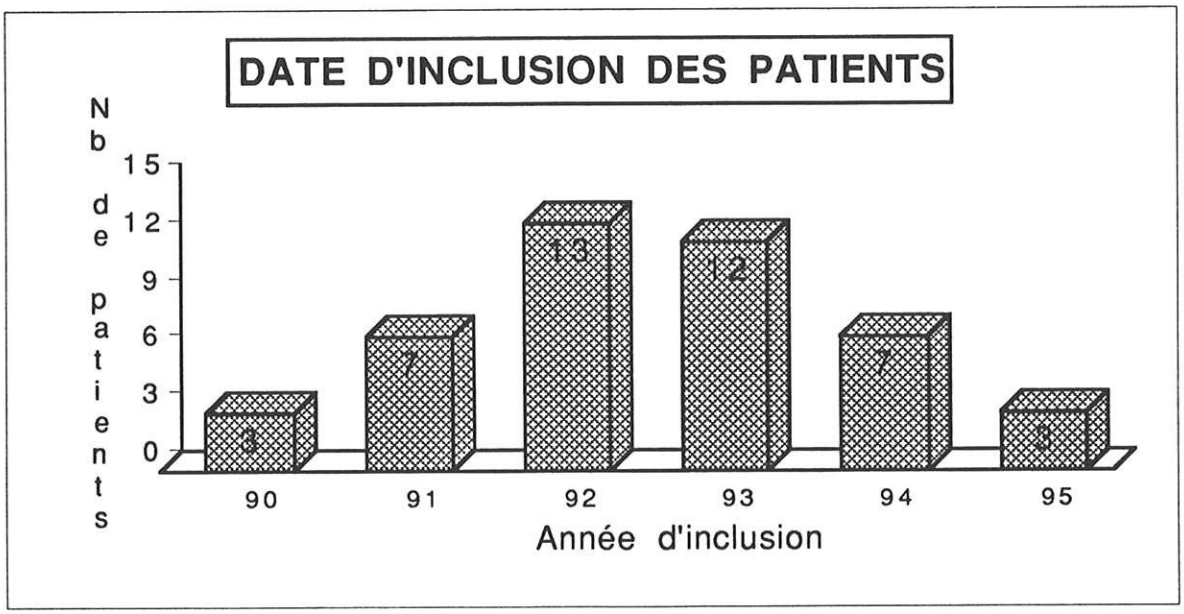
♦ infection due au VIH.

♦ présence de réaction de rejet du greffon contre l'hôte, d'un lymphome, d'une sarcoïdose, ou d'une connectivite préexistante (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, et dermatopolymyosite).

♦ bilan à la recherche d'un syndrome sec associé incomplet.

Au total, parmi les 87 dossiers analysés, 45 ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et de non inclusion.

La date d'inclusion correspond au sérodiagnostic positif, à l'aide du test de confirmation. La majorité des patients (55 p. cent) (n = 25) ont été inclus en 1992 et 1993 **(Graphique n°1).**



Graphique n°1 : Distribution des patients en fonction de la date d'inclusion.

II) RECUEIL DES DONNEES :

Pour chaque dossier, des données qualitatives et quantitatives ont été colligées, et comprennent :

1) Les caractéristiques épidémiologiques des patients : âge, sexe, date du diagnostic, le mode de transmission du virus, la date de contamination présumée, et l'estimation de la durée de portage du virus depuis la date de contamination jusqu'à la date de diagnostic sérologique.

2) Les éléments diagnostiques virologiques (tests sérologiques de dépistage, de confirmation et virémie évaluée par PCR).

3) Les éléments diagnostiques histologiques (utilisation de différentes classifications, et recherche de surcharge ferrique sur la ponction-biopsie hépatique) couplés au dosage de ferritinémie permettant de juger de la sévérité de l'atteinte et du pronostic. Tous les patients ont bénéficié d'un examen anatomopathologique du tissu hépatique. Les lames ont été relues par le même anatomopathologiste pour 41 patients.

3-1) Classification internationale (33) :

Elle repose essentiellement sur la présence ou l'absence de modifications inflammatoires et/ou nécrotico-inflammatoires de la région périportale (nécrose parcellaire). Ce signe histologique reflète l'activité de la maladie. Il permet de distinguer l'hépatite chronique persistante (HCP), dans laquelle la nécrose parcellaire est absente ou très minime, des différentes formes d'hépatites chroniques actives (HCA), dans lesquelles la nécrose parcellaire peut être légère, modérée ou importante (avec ou sans nécrose en pont). L'architecture lobulaire peut être modifiée, et il peut s'associer une fibrose dont l'intensité varie d'un simple élargissement portal à la fibrose. L'hépatite chronique lobulaire est caractérisée par la prédominance des lésions nécrotico-inflammatoires lobulaires et focales sur les lésions portales ou périportales évoluant depuis plus de six mois.

3-2) Index histologique d'activité (92) :

Dans le but de quantifier l'intensité des lésions inflammatoires et fibreuses, certains auteurs (11, 92) ont proposé d'établir des scores.

L'index histologique d'activité ou score de Knodell (92) est constitué par la quantification séparée des 4 lésions principales d'une hépatite chronique : nécrose parcellaire, nécrose lobulaire, inflammation portale et fibrose (Annexe n°1). Il peut se situer entre 0 et 22.

3-3) Grille Métavir (11) :

Cette grille, définie par un groupe d'anatomopathologistes français comporte l'évaluation semi-quantitative de lésions élémentaires, et une classification dissociée de la fibrose (F), et du degré d'activité de la maladie (A) établi après analyse des lésions élémentaires nécrotico-inflammatoires portales et lobulaires (Annexe n°2). Cette activité peut être absente (A0), minime (A1), modérée (A2), ou sévère (A3). La fibrose peut être absente (F0), portale sans septa (F1), avec quelques septa (F2), ou avec septa sans cirrhose (F3), et enfin avec cirrhose (F4).

3-4) Surcharge ferrique :

La coloration de Perls sur l'échantillon de tissu hépatique a été réalisée pour 41 patients. Cette technique est couplée au dosage de ferritinémie dans 88 p. cent des cas (36 patients).

4) les anomalies immunologiques associées :

Pour chaque patient sont recherchés :

- auto-anticorps compris dans les critères d'inclusion et de non inclusion.
- cryoglobulinémie et sa caractérisation immuno-chimique.
- activité du complément (CH50 par technique de Vargues) et fraction C4, C3 par néphélémétrie.
- complexes immuns circulants (ICC) par néphélémétrie, anticorps anti-DNA (méthode de Farr), anticardiolipides par méthode ELISA.

5) les manifestations extra-hépatiques, en dehors du syndrome sec :

- hématologique, recherchée par une numération et formule sanguine et numération des plaquettes, chez tous les patients de la série.
- dysthyroïdie clinique et biologique avec dosages de TSH, T4 libre et anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO), systématiques avant traitement, le dosage de TSH étant répété sous traitement.
- neurologique, par l'examen clinique et électromyogramme (EMG) si l'examen clinique détecte des signes de neuropathie périphérique.
- rhumatologique, dermatologique, suivi par un médecin spécialisé.
- néphrologique, par bandelette urinaire et dosage de la créatininémie pour chaque patient.

6) la présence ou non d'un syndrome sec associé :

6-1) Définition du syndrome sec :

Le syndrome sec n'étant pas décrit dans la littérature de façon précise, ni reproductible, nous proposons la définition suivante, appliquée à tous les patients de cette étude :

- **Le syndrome sec oculaire** est défini par la présence de symptômes cliniques (réponse affirmative à l'interrogatoire proposé par Vitali et coll. (Annexe n°3) (188), confirmés par au moins un test objectif (Schirmer et/ou rose Bengale).

- **Le syndrome sec buccal** associe les symptômes cliniques (réponse affirmative à l'interrogatoire proposé par Vitali et coll. (Annexe n°3) (188), à au moins deux tests objectifs (flux salivaire et/ou scintigraphie salivaire et/ou biopsie des glandes salivaires accessoires).

6-2) BGSA :

L'analyse histologique de la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) a été réalisée par le même anathomopathologiste pour tous les patients. Les lésions visualisées ont été classées selon Chisholm et coll. (Annexe n°5) (26). Décrite en 1968, cette classification est fondée sur la taille et le nombre de follicules lymphoïdes infiltrant la glande. En présence d'au moins un foyer, défini par un agrégat de 50 cellules mononucléées sur 4 mm^2 (grade III ou IV), ces lésions sont considérées comme significatives et donc évocatrices de syndrome de Gougerot-Sjögren.

6-3) Diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren :

Les critères de syndrome de Gougerot-Sjögren retenus dans cette étude sont ceux publiés par Vitali et coll.(Annexe n°3) (188). Les résultats ont été comparé à ceux obtenus à l'aide des critères publiés par Manthorpe et coll. (Annexe n°4) (115), et Fox et coll. (Annexe n°6) (63).

7) le traitement spécifique institué, sa posologie, sa durée, ses effets secondaires et leur gravité, nécessitant ou non une interruption, et son efficacité jugée par le taux d'ALAT et la PCR en fin de traitement.

8) l'évolution, la durée du suivi, et le devenir du patient.

Chaque patient s'est vu attribué un numéro (de 1 à 45), qu'il conserve tout au long de ce travail. Dans la suite de l'exposé, les résultats et leur analyse ont été synthétisés au sein de plusieurs tableaux récapitulatifs où les patients sont identifiés par leur numéro.

III) ANALYSE DES DONNEES :

1) Etude descriptive :

Elle permet de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, virologiques, clinico-biologiques et histologiques de l'hépatite C chronique, et les caractéristiques du syndrome sec associé.

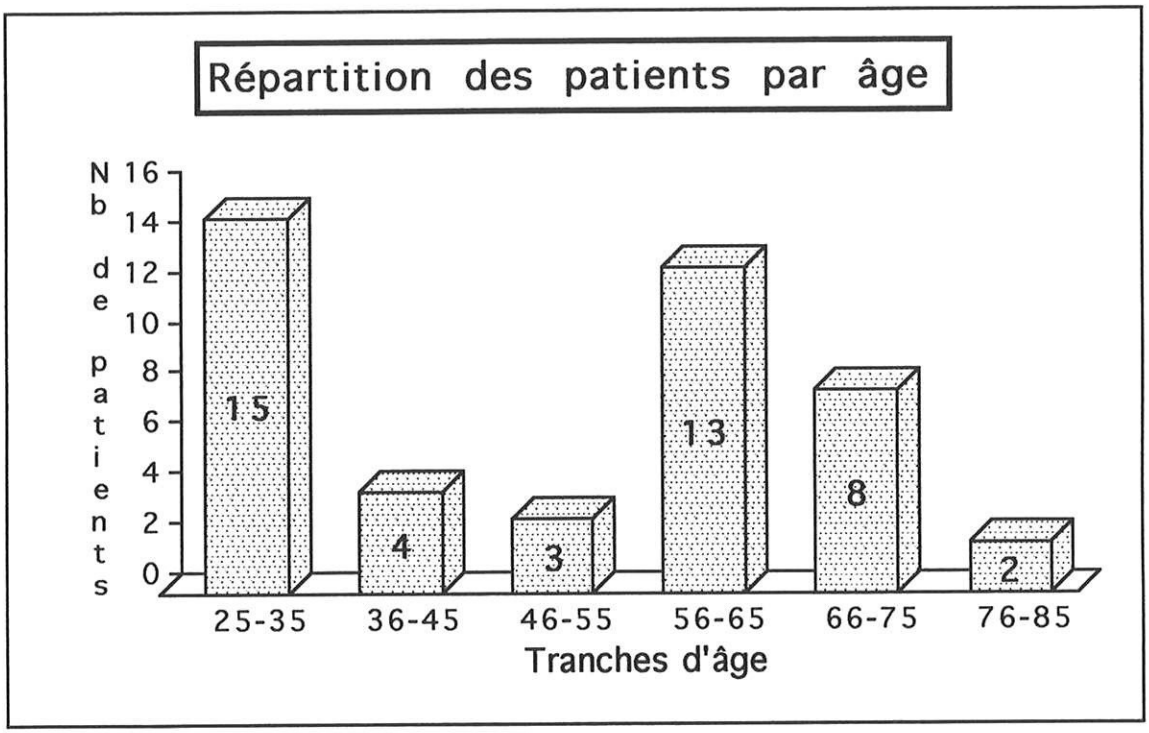
2) Etude statistique :

Pour les besoins de l'analyse statistique (test du Chi-2, test de U Mann- Whitney, test de Kruskal Wallis,), les patients ont été répartis en deux groupes, avec ou sans syndrome sec (groupes 1 et 2), avec ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren selon les critères de Vitali et coll. (188) (Annexe n°3) (groupes A et B).

RESULTATS : ETUDE DESCRIPTIVE

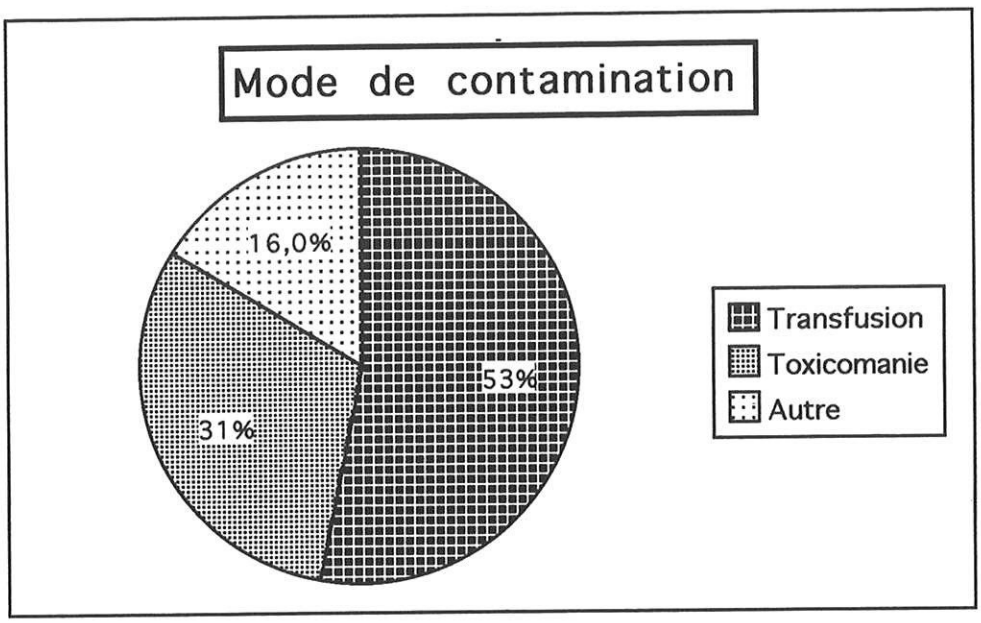
I) CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES :

Parmi les 45 patients sélectionnés, 22 sont des femmes. L'âge moyen est de 49,6 ans (écart-type = 17,2), avec des extrêmes de 25 à 80 ans (Graphique n°2). Deux types de population sont principalement concernés, entre 25 et 35 ans, et entre 55 et 65 ans, représentant 60 p. cent des patients.

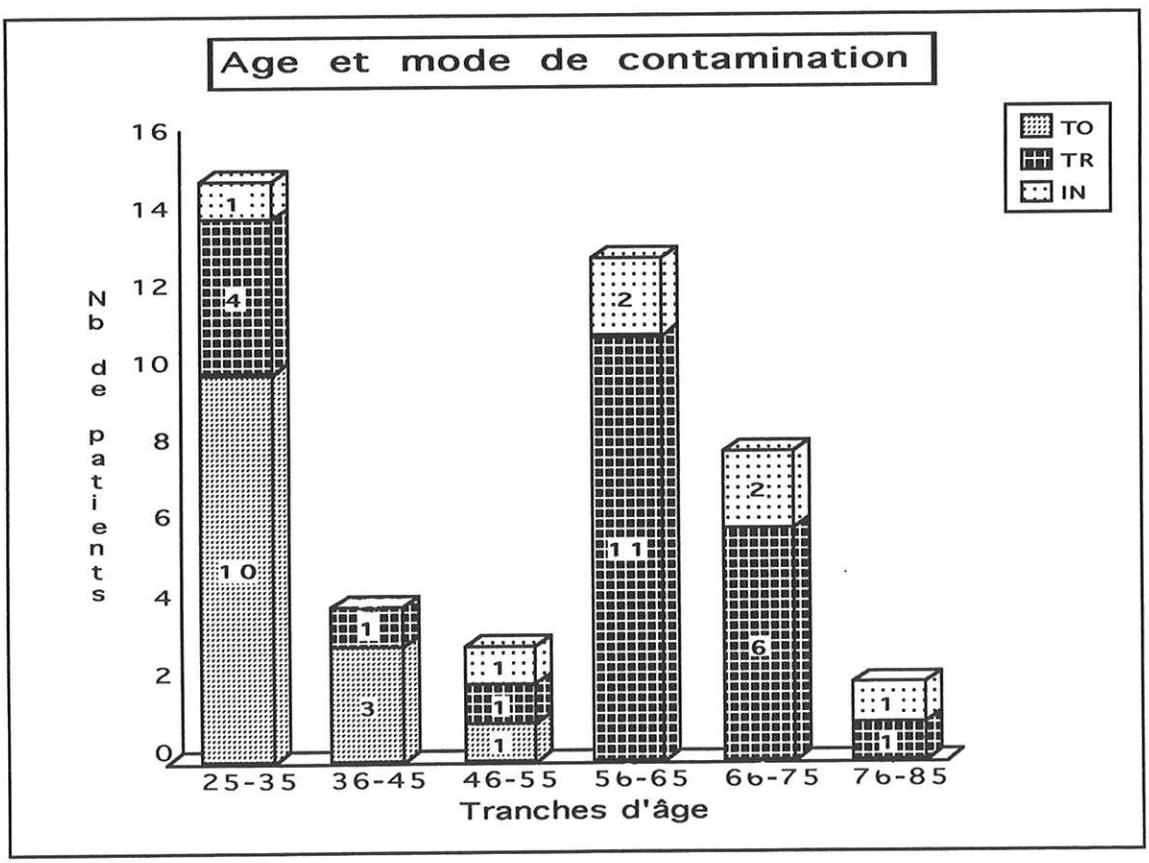


Graphique 2 : Répartition des patients par tranches d'âge.

Le mode de transmission (Graphique n°3) est supposé transfusionnel dans 53 p. cent des cas, suivi de l'utilisation de drogues intraveineuses dans 31 p. cent des cas. Pour cinq patients, le mode de contamination est indéterminé, le tatouage, et la transmission sexuelle sont les seuls facteurs de risque pour deux patients.



Graphique 3 : Mode de contamination.



Graphique 4 : Mode de contamination par tranches d'âge.
(IN : indéterminé, Nb : nombre, TO : toxicomanie, TR : transfusionnel)

La tranche d'âge entre 25 et 35 ans est surtout concernée par la toxicomanie (71 p. cent des cas), alors qu'entre 55 et 65 ans, le vecteur identifié est la transfusion sanguine dans 85 p. cent des cas (**Graphique n°4**).

A partir de la date du premier test diagnostique, la durée moyenne de portage du virus est évaluée à environ 11,1 ans (écart-type = 8,3), pour 38 patients (84 p. cent des cas). La date de contamination reste difficile à déterminer même si le mode de transmission est connu, et demeure aléatoire. Elle est bien sûr indéterminée pour les cinq patients dont le mode de transmission est inconnu et pour les deux patients dont le seul facteur de risque est sexuel pour l'un et le tatouage pour l'autre.

II) DIAGNOSTIC :

A) BIOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE :

La cytolyse hépatique prédomine sur les ALAT, volontiers fluctuante, et variable selon les patients (entre 1,5 et 8 fois le taux normal). Une cholestase est présente dans 40 p. cent des cas, la gammaglutamyltransferase étant plus souvent élevée (entre 1,5 et 5 fois le taux normal dans 38 p. dent des cas) que la phosphatase alcaline, normale dans 89 p. cent des cas.

Tous les patients ont un test de "confirmation" de deuxième ou troisième génération positif pour le virus de l'hépatite C. Un patient sur quatre a fait une hépatite B ancienne, et guérie. Parmi les 34 patients n'ayant eu aucun contact avec ce virus, trois sont vaccinés, les autres sont en cours de vaccination.

B) MARQUEURS DE L'ACTIVITE VIRALE :

1) PCR :

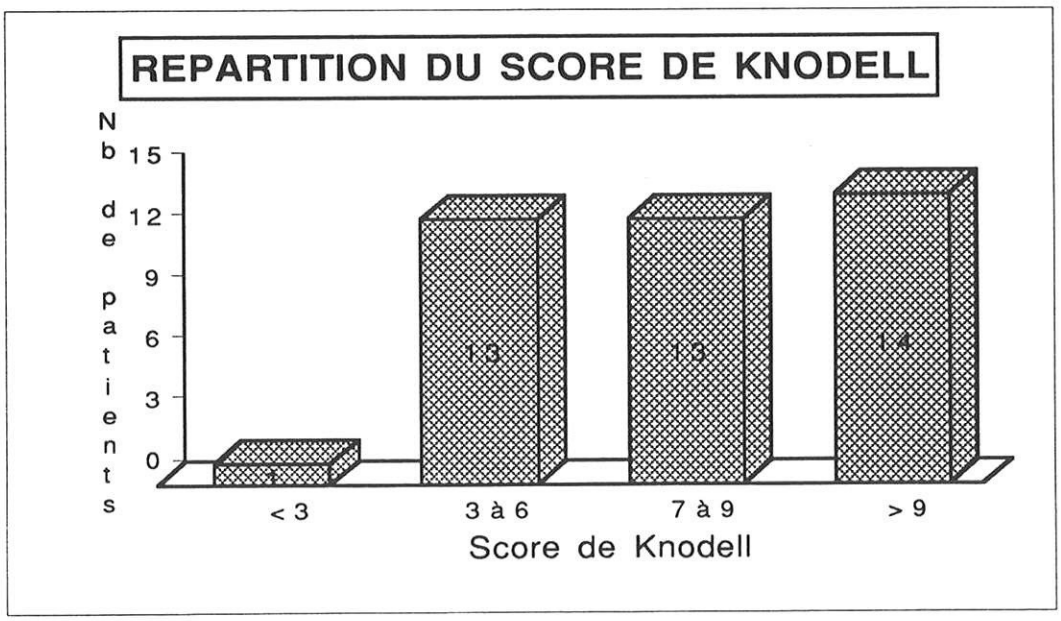
A l'aide de la sérothèque constituée depuis 1990, 93 p. cent des patients (n = 42) ont bénéficié d'une recherche qualitative d'ARN viral avant décision thérapeutique. Tous les patients testés, sauf un, étaient positif en PCR.

2) PBH :

Pour les 41 patients ayant bénéficié d'une deuxième lecture de la ponction-biopsie hépatique (PBH), la longueur moyenne de prélèvement est de 1 cm. Le délai global entre le sérodiagnostic et la biopsie hépatique est de 6 mois (extrêmes de 15 jours à 2 ans).

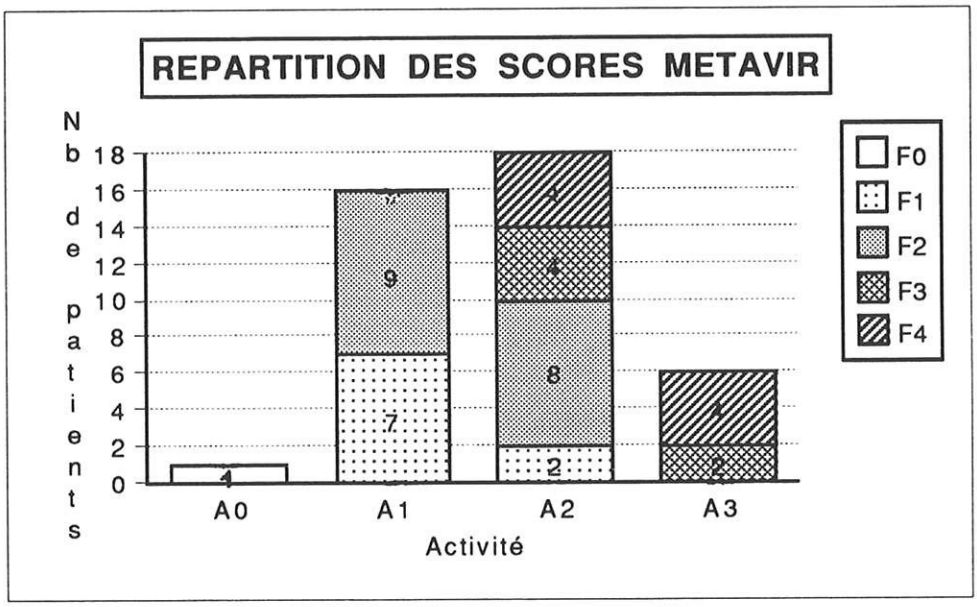
2-1) ANALYSE HISTOLOGIQUE :

Selon la classification internationale (32), 98 p. cent des patients ont une HCA, un seul patient ayant une HCP. L'index histologique d'activité ou score de Knodell et coll. (Annexe n°1) (92) est supérieur à 6 pour 66 p. cent des patients, dont 20 p. cent sont au stade de cirrhose **(Graphique n°5)**.



Graphique 5 : Répartition des patients en fonction du score de Knodell (92).

Selon la grille Métavir (Annexe n°2) (11), le degré d'activité de la maladie est minime (A1) ou modérée (A2) dans 80 p. cent des cas (n = 33), une fibrose avec septa sans cirrhose (F3) est présente dans 15 p. cent des cas et une cirrhose (F4) dans 20 p. cent des cas (**Graphique n°6**).



Graphique 6 : Répartition des coefficients d'activité et de fibrose hépatique selon la grille Métavir (11).

2-2) SURCHARGE FERRIQUE :

La coloration de Perls sur l'échantillon de tissu hépatique réalisée pour 41 patients est positive dans 12 p. cent des cas. Cette technique est couplée au dosage de ferritinémie dans 88 p. cent des cas (36 patients). La ferritinémie est normale dans 78 p. cent des cas, et élevée (entre 1,5 et 3 fois le taux normal) dans 22 p. cent des cas (n = 8). Parmi ces huit patients, six ont bénéficié d'un traitement par interféron et la moitié d'entre eux étaient des "non répondeurs".

III) ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES :

A) ANTICORPS ANTI-NOYAU :

Les facteurs antinucléaires sont positifs dans 35 p. cent des cas (n = 16), mais à un taux significatif (> 1/100) pour seulement cinq patients (11 p. cent). Aucun anticorps anti-SSA ou anti-SSB, évocateur de syndrome de Gougerot-Sjögren n'est trouvé. Des anticorps anti-centromères sont présents pour un patient.

B) ANTICORPS ANTI-TISSU NON SPECIFIQUES D'ORGANES :

Ces anticorps (ANSO) sont dirigés contre des organites. Les anticorps anti-réticulum endoplasmique (anti-LKM1 et anti-LKM2), et anti-mitochondrie sont absents pour tous les patients testés. Les anticorps anti-réticulum endoplasmique ne sont dosés que pour les patients inclus depuis 1992 (n = 34). Les anticorps anti-mitochondrie ont été recherchés dans 93 p. cent des cas (42 patients) et sont toujours négatifs. Les anticorps anti-muscle lisse, dosés pour 42 patients, sont positifs dans 40 p. cent des cas (n = 17), mais à un taux significatif (1/100) pour seulement quatre patients (9 p. cent).

C) FACTEURS RHUMATOIDES :

Le Latex est positif dans 20 p. cent des cas (n = 9), le Waaler-rose dans 11 p. cent (n = 5), mais aucun n'est à un taux significatif (1/160).

D) CRYOGLOBULINEMIE :

Une cryoglobulinémie mixte est détectée dans 7 p. cent des cas (n = 3). Elle est de type II pour un malade, et de type III pour deux patients.

E) AUTRES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES :

Une consommation du complément est notée dans 15 p. cent des cas (n = 7). Des immuns complexes circulants sont présents pour quatre patients (9 p. cent des cas). Enfin, des anticorps anti-muqueuse gastrique sont positifs pour deux patients (4 p. cent des cas).

IV) MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES :

En dehors du syndrome sec, des manifestations extra-hépatiques sont présentes pour 72 p. cent des patients lorsqu'on tient compte des manifestations hématologiques.

A) ANOMALIES HEMATOLOGIQUES :

L'atteinte hématologique prédomine, touchant 23 patients (51 p. cent). Dans 87 p. cent des cas (n = 20), cette manifestation est isolée.

Il s'agit d'une **thrombopénie** (plaquettes < 150 000/mm^3) dans 83 p. cent des cas (n = 19), le plus souvent modérée, supérieure à 50 000/mm^3 dans 89 p. cent des cas (entre 100/mm^3 et 150 000/mm^3 pour 12 patients, entre 50 000/mm^3 et 100 000/mm^3 pour 5 patients) et toujours asymptomatique. Parmi ces 17 patients, 35 p. cent (n = 6) ont une cirrhose.

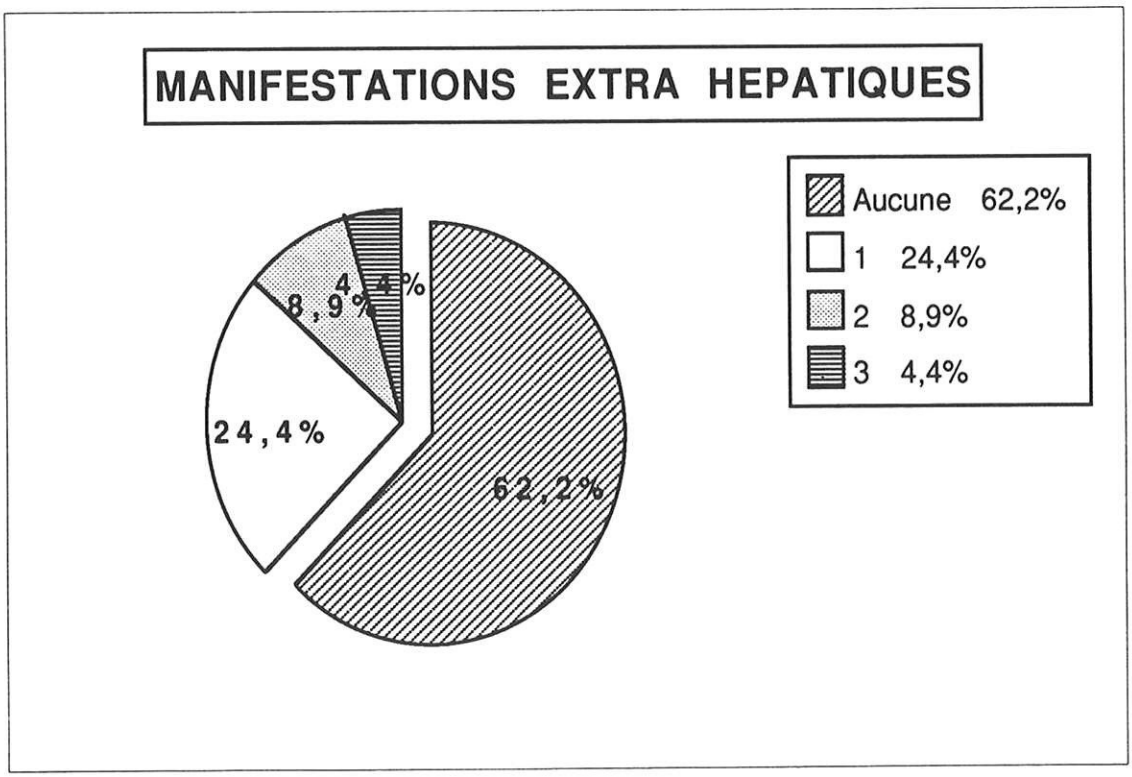
Cette thrombopénie est sévère et symptomatique (< 30 000/mm^3) pour seulement deux patients : l'un d'eux ayant un purpura thrombopénique idiopathique vraisemblable, résolutif sous corticothérapie, l'autre ayant une cirrhose avec hypertension portale.

Une **neutropénie** (< 2000/mm^3) est présente dans 20 p. cent des cas (n = 9). Elle est associée à une thrombopénie pour 5 patients (11 p. cent des cas). Elle est la seule anomalie hématologique pour 4 patients (9 p. cent des cas).

B) PREVALENCE DES AUTRES ATTEINTES :

Si on considère que l'atteinte hématologique peut être liée à l'atteinte hépatique (hypertension portale), les autres manifestations extra-hépatiques sont alors présentes chez 38 p. cent des patients (n = 17), la majorité des patients n'ayant aucune manifestation extra-hépatique (62 p. cent des cas) **(Graphique n°7).**

Les atteintes prédominantes sont les arthralgies (n = 10) et les anomalies thyroïdiennes (n = 7) puis viennent les neuropathies périphériques (n = 3), les atteintes cutanées (n = 3), et le syndrome de Raynaud (n = 2).



Graphique 7 : Distribution du nombre de manifestations extra-hépatiques en dehors du syndrome sec.

C) NOMBRE DE MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES :

- Dans 24 p. cent des cas (n = 11), il s'agit d'une manifestation isolée. Les manifestations articulaires prédominent dans 45 p. cent des cas (n = 5), puis vient l'atteinte thyroïdienne dans 36 p. cent des cas, concernant quatre patients. Enfin, l'atteinte cutanée est également présente chez deux patients.

- Dans 10 p. cent des cas (n = 4), il existe deux atteintes extra-hépatiques **(Tableau 1)** où prédominent les arthralgies (n = 4). Sont associés aux arthralgies : un syndrome de Raynaud (n = 2), une neuropathie périphérique (n = 1), un lichen plan buccal (n = 1), une anomalie thyroïdienne (n = 1).

- Enfin, dans 4 p. cent des cas, 3 manifestations sont associées. Il s'agit de 2 patients **(Tableau 1)**.

Atteintes (nb)	PATIENTS (n°)	Arthralgies	Anomalies Thyroïdiennes	Neuropathie	Syndrome de Raynaud	Anomalies Cutanées
2	16	**OUI**	NON	NON	**OUI**	NON
	26	**OUI**	NON	NON	**OUI**	NON
	35	**OUI**	**OUI**	NON	NON	NON
	41	**OUI**	NON	**OUI**	NON	NON
3	9	**OUI**	**OUI**	**OUI**	NON	NON
	34	NON	**OUI**	**OUI**	NON	**OUI**

Tableau 1 : Association de deux ou trois manifestations extra-hépatiques.
(nb : nombre)

D) TYPES DE MANIFESTATIONS :

1) MANIFESTATIONS ARTICULAIRES :

Des arthralgies d'horaire inflammatoire existent dans 22 p. cent des cas (n = 10). Les articulations touchées sont surtout distales (9/10), et touchent plus de deux territoires (9/10). Les articulations les plus touchées en proportion identique (50 p. cent) sont les interphalangiennes proximales, les poignets, les coudes, et les genoux. Les arthralgies ne sont pas liées à la présence de cryoglobulinémie.

2) ANOMALIES THYROIDIENNES :

Des anomalies thyroïdiennes existent pour 15 p. cent des patients (n = 7), dont 80 p. cent sont des femmes. Les troubles observés sont une hypothyroïdie sans anticorps anti-thyroperoxydase (n = 2), une maladie de Basedow (n = 1), et une thyroïdite subaigue apparue sous traitement (n = 2). Deux autres patients avaient des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) à un taux significatif avant traitement, un seul patient a bénéficié d'un traitement avec surveillance régulière des hormones thyroïdiennes restées stables. Une T4 basse avec TSH normale a également été notée pour 5 patients, sans dysthyroïdie. Cette anomalie n'a pas été prise en compte dans l'effectif de dysfonctionnements thyroïdiens.

3) NEUROPATHIES :

Dans 7 p. cent des cas, une neuropathie est présente objectivée par un électromyogramme (n = 3). Il s'agit d'une neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs pour les trois malades. Elle n'est jamais isolée, et toujours associée à une ou deux autres manifestations extra-hépatiques.

4) ATTEINTES CUTANEES ET MUQUEUSES:

L'atteinte cutanée et muqueuse existe dans 7 p. cent des cas. Il s'agit d'un prurigo (n = 2), ou d'un lichen plan buccal (n = 1) présent avant décision thérapeutique.

5) SYNDROME DE RAYNAUD :

Présent dans 4 p. cent des cas (n = 2), il est associé aux arthralgies dans les deux cas, mais pas à la présence de cryoglobulinémie.

6) ATTEINTE RENALE :

Aucun patient n'a de manifestation rénale.

V) RECHERCHE DU SYNDROME SEC ASSOCIE :

A) PREVALENCE DU SYNDROME SEC :

Un syndrome sec est présent dans 62 p. cent des cas (28 patients, Groupe 1), dont 50 p. cent (n = 14) ont un syndrome sec oculaire et buccal, et 50 p. cent (n = 14) un syndrome sec buccal isolé. Aucun patient n'a de syndrome sec oculaire isolé.

B) PREVALENCE DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN :

1) CRITERES DE VITALI et coll. (188) :

Selon les critères Européens (Annexe n°3), 53 p. cent des patients ont 3 ou 4 critères sur six pour porter le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren probable ou certain. Le **critère immunologique** représenté par le dosage des anticorps anti-SSA et anti-SSB systématique est **absent** pour l'ensemble de la population étudiée.

Le diagnostic est certain dans 38 p. cent des cas (n = 17) (Tableau 2), dont 41 p. cent des patients ont 5 critères. Le diagnostic reste probable dans 15 p. cent des cas (n = 7).

2) CRITERES DE MANTHORPE et coll. (115) :

Les critères de Copenhague (Annexe n°4), proches de la définition du syndrome sec permettent d'établir le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren probable ou certain dans 56 p. cent des cas.

Le diagnostic est certain dans 18 p. cent des cas (n = 8), et probable dans 38 p. cent des cas (n = 17) (Tableau 2).

	DIAGNOSTIC CERTAIN (%)	DIAGNOSTIC PROBABLE (%)	DIAGNOSTIC CERTAIN OU PROBABLE (%)
Vitalli et coll.	38	15	53
Manthorpe et coll.	18	38	56
Fox et coll.	2	6	8

Tableau 2 : Proportion du syndrome de Gougerot-Sjögren selon les critères utilisés.

3) CRITERES DE FOX et coll. (63) :

Les critères de syndrome de Gougerot-Sjögren établis par Fox et coll. (Annexe n°5) admettent comme critère immunologique la positivité des anticorps anti-noyaux, ou des facteurs rhumatoïdes, ou des anticorps anti-SSA ou anti-SSB. En présence de 3 ou 4 critères, le diagnostic est probable ou certain dans 8 p. cent des cas (4 malades).

Le diagnostic est certain dans 2 p. cent des cas (un malade), et probable dans 6 p. cent des cas (n = 3) (Tableau 2).

C) PREVALENCE DES CRITERES DE VITALI et coll. (188) :

La prévalence des différents critères de Vitali et coll. (Annexe n°3) est estimée : dans la population totale étudiée, dans la population ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren certain ou probable (Groupe A) et dans celle qui n'a pas de syndrome de Gougerot-Sjögren (Groupe B) **(Tableau 3).**

1) SYNDROME SEC OCULAIRE :

La xérophtalmie existe dans 58 p. cent de la population totale (n = 26), présente dans 87 p. cent des patients du Groupe A, et 24 p. cent des patients du Groupe B.

Les tests objectifs oculaires (schirmer et/ou rose Bengale) sont positifs dans 33 p. cent de la population totale pour le test de Schirmer, et 27 p. cent de la population pour le rose Bengale. Une altération de la sécrétion lacrymale existe dans 58 p. cent des cas pour le Groupe A, et 19 p. cent des cas dans le Groupe B.

2) SYNDROME SEC BUCCAL :

La xérostomie existe dans 67 p. cent de la population totale (n = 30), présente pour 96 p. cent des patients du Groupe A, et 33 p. cent des cas du Groupe B.

Les tests objectifs (flux salivaire non stimulé et/ou scintigraphie salivaire) sont pathologiques dans 67 p. cent de la population totale, pour tous les patients du Groupe A, et pour 48 p. cent des patients du Groupe B.

3) BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES

Une biopsie grade III ou IV de Chisholm et coll. (Annexe n°5) (26) a été trouvée dans 47 p. cent de la population totale (n = 21), et retenue comme critère dans 66 p. cent des patients du Groupe A (n = 16).

Alors que dans le Groupe B, indemne de syndrome de Gougerot-Sjögren, la glande salivaire étudiée est classée grade III ou IV de Chisholm dans 19 p. cent des cas (n = 4) **(Tableau 3)**.

4) CRITERE IMMUNOLOGIQUE :

Aucun patient n'a d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB, évocateurs de syndrome de Gougerot-Sjögren.

	Série (n = 45) (%)	Groupe A (n = 24) (%)	Groupe B (n = 21) (%)
Sécheresse oculaire clinique	58	87	24
Schirmer +/- rose Bengale	33	58	19
Sécheresse buccale clinique	67	96	33
FS +/- Scintigraphie salivaire	67	100	48
BGSA (Grade III ou IV Chisholm	47	66	19
anti-SSA/SSB	0	0	0

Tableau 3 : Prévalence des critères de Vitali et coll. **(188)** dans la population totale, le Groupe A et le Groupe B. (BGSA : biopsie des glandes salivaires, FS : flux salivaire)

Au total, seulement 4 patients du Groupe B (19 p. cent) n'ont aucun critère, 33 p. cent ont un critère, et 48 p. cent ont 2 critères.

D) ANALYSE HISTOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES

L'analyse histologique des glandes salivaires, basée sur la classification de Chisholm et coll. (Annexe n°5) (26) a permis d'estimer la prévalence du critère histologique (grade III ou IV de Chisholm) en présence (Groupe A), et en l'absence (Groupe B) de syndrome de Gougerot-Sjögren selon les critères de Vitali et coll. (188).

Elle a permis également d'étudier la répartition des différents grades histologiques de Chisholm et coll., en présence ou non de SGS (Groupe A et B) et en présence ou non de syndrome sec (Groupe 1 et 2).

En présence de SGS certain ou probable selon les critères de Vitali et coll. (Groupe A) (**Tableau 4**) :

- le grade III de la classification de Chisholm et coll. est majoritaire, dans 58 p. cent des cas (n = 14), un grade IV existe pour deux patients (8 p. cent).

- un grade I ou II, non significatif, est également noté dans 30 p. cent des cas (n = 7) et la biopsie est strictement normale dans 4 p. cent des cas (n = 1) (**Tableau 4**).

CHISHOLM et coll. (grade)	0 (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Groupe A (n = 24)	4	13	17	**58**	8
Groupe B (n = 21)	**62**	5	14	19	0

Tableau 4 : Classification de Chisholm et coll. (26)
en présence (Groupe A) ou absence (Groupe B) de syndrome de Gougerot-Sjögren certain ou probable selon les critères de Vitali et coll. (188)

En l'absence de syndrome de Gougerot-Sjögren, la biopsie est normale dans 62 p. cent des cas (n = 13), mais un grade III de Chisolm est noté dans 19 p. cent des cas (n = 4), aucune biopsie n'est classée grade IV de Chisholm.

En présence de syndrome sec (Groupe 1), l'aspect histopathologique (grade III ou IV de la classification de Chisholm) est évocateur de syndrome de Gougerot-Sjögren dans 68 p. cent des cas (n = 19), un grade I ou II est noté dans 25 p. cent des cas (n = 7), alors que la biopsie est strictement normale dans 7 p. cent des cas (n = 2) **(Tableau 5)**.

En l'absence de syndrome sec (Groupe 2), la biopsie est normale dans 72 p. cent des cas (n = 12), mais un grade III de Chisholm est noté dans 5 p. cent des cas (n = 1), aucune biopsie n'est classée en grade IV de Chisholm.

CHISHOLM et coll. (grade)	0 (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Groupe 1 (n = 28)	7	11	14	61	7
Groupe 2 (n =17)	72	5	18	5	0

Tableau 5 : Classification de Chisholm et coll. **(26)** en présence (Groupe 1) ou absence (Groupe 2) de syndrome sec.

VI) EVOLUTION ET TRAITEMENT :

Le seul traitement utilisé dans cette étude est l'interféron alpha. Dans 18 p. cent des cas, aucun traitement n'a été proposé (8 patients). Les causes étaient avant tout l'âge avancé, la cirrhose, et l'insuffisance coronarienne. Un patient a été perdu de vue avant mise sous traitement et un autre avait une hépatite chronique persistante.

Dans 20 p. cent des cas (9 patients), le traitement vient d'être débuté ou va être instauré. Dans 62 p. cent des cas (28 patients), l'interféron alpha a été prescrit et suivi **(Schéma n°1)**. Le protocole thérapeutique de base utilisé dans cette étude est celui de l'AMM de 1992 (3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois).

A) POSOLOGIE ET DUREE DU TRAITEMENT :

Pour les 28 patients traités, le traitement a été débuté en moyenne 8 mois après le diagnostic sérologique. La dose d'interféron alpha était standard (3 millions d'unités 3 fois par semaine) pour 90 p. cent des patients et à posologie réduite pour 2 patients. Pour 21 patients (75 p. cent), le traitement a duré au moins 6 mois. Ce traitement s'est terminé au bout de 6 mois pour 14 patients (65 p. cent). Pour les 7 autres (35 p. cent) une rechute (définie par une réascension des transaminases dans les six mois suivants l'arrêt du traitement) a nécessité un traitement pendant une durée totale de 7 à 18 mois.

Une interruption thérapeutique momentanée ou définitive est survenue dans 46 p. cent des cas (n = 13). Le traitement a été interrompu de manière définitive avant 6 mois pour 7 patients (25 p. cent), pour inefficacité et effets secondaires. Outre l'inefficacité, caractérisée par l'absence de diminution du taux d'ALAT, amenant à un arrêt définitif à 4 mois, la survenue d'effets indésirables a nécessité un arrêt momentané du traitement dans 21 p. cent des cas (n = 6) et une diminution de la posologie pour deux patients.

B) EFFETS SECONDAIRES :

Présents dans 96 p. cent des cas (n = 27), les plus fréquents sont aussi les mieux supportés. Le syndrome pseudogrippal est présent dans 82 p. cent des cas (n = 23), les troubles digestifs à type de douleurs abdominales associées ou non à une diarrhée dans 48 p. cent des cas (n = 13).

Des troubles cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, palpitations) sont survenus dans 37 p. cent des cas (n = 10). Des troubles hématologiques (neutrophiles < 500/mm^3, plaquettes < 30 000/mm^3) sont apparus dans 18 p. cent des cas (n = 5). Des troubles psychiatriques à type de troubles de l'humeur sont apparus pour 4 patients (14 p. cent). Les autres types d'effets secondaires (15 p. cent) sont des kystes sébacées multiples, et une hypoesthésie du V, des paresthésies des membres inférieurs, et deux cas de thyroïdite subaigüe. Un patient, répondant aux critères de syndrome de Gougerot-Sjögren selon Vitali et coll. (188), a vu sa neuropathie périphérique s'aggraver sous interféron. Celle-ci s'est améliorée à l'arrêt du traitement et sous corticothérapie.

C) REPONSE AU TRAITEMENT :

Pour 7 patients (25 p. cent), il s'agissait de **"non répondeurs"**, avec aggravation ou absence d'amélioration de la cytolyse hépatique à 4 mois de traitement **(Schéma n°1)**.

Une **réponse complète** caractérisée par la normalisation des amino-transférases a été obtenu pour 17 patients (61 p. cent), dont 59 p. cent (10 patients) avaient une PCR négative en fin de traitement. Un seul patient n'a pas eu de PCR en fin de traitement, car perdu de vue. Enfin, 35 p. cent d'entre eux (n = 6) avaient une PCR positive en fin de traitement.

Pour 4 patients (14 p. cent), le traitement a permis une **réponse partielle**, caractérisée par une diminution significative du taux d'ALAT (de plus de 50 p. cent par rapport à la valeur initiale) sans normalisation. La PCR était positive en fin de traitement pour tous les quatre **(Schéma n°1)**.

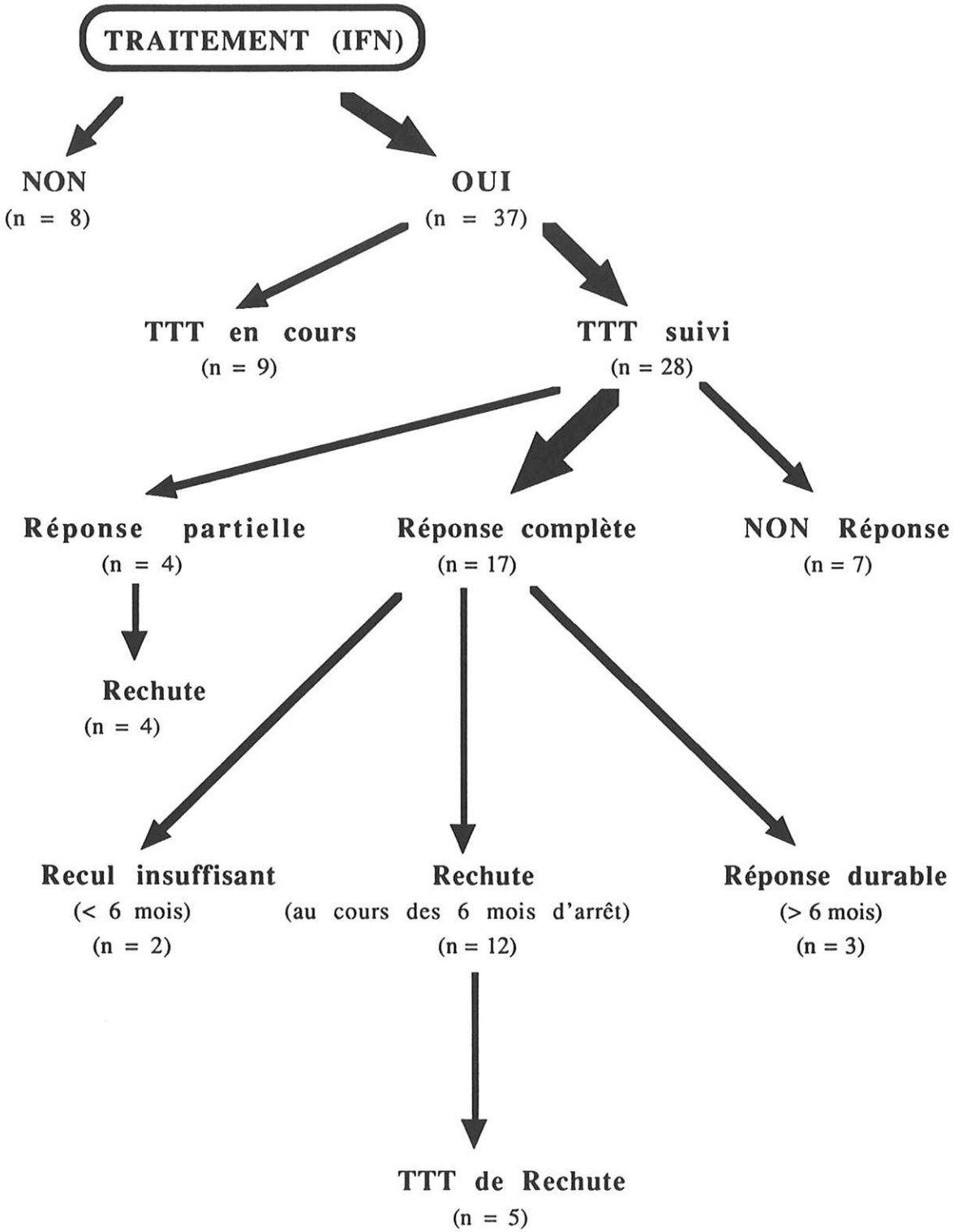


Schéma n°1 : Schéma thérapeutique et résultats du traitement (TTT : traitement).

D) EVOLUTION :

1) DUREE DU SUIVI :

Que les patients aient bénéficié d'un traitement ou non, et quelque soit le résultat du traitement, la durée moyenne de suivi est équivalente. Elle est de 26 mois pour les patients non traités, de 31 mois pour les patients "non répondeurs", et de 27 mois pour les patients ayant reçu un traitement classique.

2) PERDUS DE VUE ET RECUL APRES TRAITEMENT :

Parmi les patients **non traités**, 50 p. cent (n = 4) ont été perdus de vue après une surveillance allant de 3 à 28 mois. Les patients suivis ont une cytolyse fluctuante. Aucun décès n'est survenu.

Pour les patients **"non répondeurs"**, 43 p. cent (n = 3) ont été perdus de vue après une surveillance de 11 à 18 mois. Tous les patients ont été suivi plus de 6 mois aprés l'arrêt du traitement, la durée moyenne de recul après traitement étant de 21 mois. Un patient a bénéficié d'une greffe hépatique.

Parmi les patients ayant une **réponse complète**, ou une **réponse partielle** au traitement (n = 21), 38 p. cent (n = 8) ont été perdus de vue mais après une durée moyenne de suivi de 15 mois. La durée moyenne de recul après traitement est de 10 mois dont 23 p. cent (n = 5) inférieure à 6 mois.

E) RESULTAT DU TRAITEMENT :

♦ Parmi les patients ayant une **réponse complète** (n = 17) :

- Trois patients (18 p. cent) ont une réponse durable, supérieure à 6 mois, allant jusqu'à 22 mois pour l'une. Parmi ces trois patients, deux d'entre eux avaient une PCR négative en fin de traitement, et un patient avait une PCR positive.

- Deux patients (12 p. cent) avaient une réponse complète en fin de traitement, avec une PCR négative, mais le recul aprés traitement était inférieur à 6 mois ne permettant pas de prédire d'une nouvelle rechute.

- Douze patients (70 p. cent) ont fait une **rechute** pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Un de ces patients avait une réponse complète après 18 mois de traitement initial, ce qui n'a pas empêché la rechute à 4 mois d'arrêt. Parmi ces douze patients, sept d'entre eux avaient une PCR négative en fin de traitement, et 5 une PCR positive. Cinq patients bénéficient d'un traitement de rechute.

♦ Pour les quatre patients ayant une **réponse partielle**, tous avaient une PCR positive en fin de traitement, et ont fait une rechute dans les 6 mois suivants l'arrêt. Ces patients sont en réalité proches des patients "non répondeurs".

Au total, pour les 28 patients traités (schéma n°1):

- Il y a eu "non réponse" ou "réponse partielle" au traitement dans 39 p. cent des cas (n = 11).

- Une réponse complète et durable est notée dans 11 p. cent des cas (n = 3) et une réponse complète avec rechute survenant au cours des 6 mois suivant l'arrêt du traitement dans 43 p. cent des cas (n = 12).

- Dans 7 p. cent des cas (n = 2), il s'agissait d'une réponse complète mais le recul n'est pas suffisant pour conclure.

RESULTATS : ETUDE STATISTIQUE

Les nombreuses données recueillies ont permis de rechercher les facteurs épidémiologiques et histologiques hépatiques de l'infection à VHC liés statistiquement à la présence de syndrome sec, de syndrome de Gougerot-Sjögren et de sialadénite lymphocytaire salivaire. Les critères de syndrome de Gougerot-Sjögren retenus dans cette étude sont ceux de Vitali et coll. (188).

Le but de cette démarche a été d'identifier :

- des liens statistiques entre les caractères épidémiologiques généraux de la série.
- des facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques liés à l'apparition d'un syndrome sec.

I) CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES GENERAUX :

1) Existe-t-il une relation entre le sexe et l'âge ?

Même si la moyenne d'âge est plus élevée chez les femmes, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les hommes (n = 23, moyenne d'âge = 45 ans) et les femmes (n = 22, moyenne d'âge = 54 ans) (test U de Mann-Whitney, $p = 0,08$).

2) Existe-t-il une relation entre l'âge et le mode de contamination ?

Les patients dont le mode de contamination est supposé transfusionnel sont plus âgés (n = 24, moyenne d'âge = 56 ans) que ceux qui utilisent des drogues intraveineuses (n = 14, moyenne d'âge = 32 ans) (test U de Mann-Whitney, $p < 0,0001$).

3) Existe-t-il une relation entre le sexe et le mode de contamination ?

Les patients dont le mode de contamination est supposé transfusionnel sont plutôt de sexe féminin (16/24), et les toxicomanes de sexe masculin (11/14) (test du Chi-2, p = 0,07).

4) Existe-t-il une relation entre le mode de contamination et la durée d'évolution ?

La durée d'évolution estimée de l'hépatite C, au moment du diagnostic est statistiquement plus courte pour les toxicomanes (moyenne = 7 ans) qu' en cas de contamination transfusionnelle (moyenne = 14 ans) (test U de Mann-Whitney, p = 0,01).

Au total, les patients dont le mode de contamination est supposé transfusionnel, sont plutôt de sexe féminin, d'âge avancé, avec une durée d'évolution de la maladie longue.

II) ANALYSE HISTOLOGIQUE HEPATIQUE :

1) Existe-t-il une relation entre le mode de contamination et les lésions histologiques hépatiques ?

Même si le score de Knodell est plus élevé chez les patients dont le mode de contamination est supposé transfusionnel (n = 24, Knoddell moyen = 8,7) que chez les toxicomanes (n = 14, Knoddell moyen = 6,7), il n'y a pas de différence statistiquement significative (test de Kruskal Wallis, p = 0,06).

En revanche, selon la grille Métavir, le mode de contamination par transfusion est statistiquement liée à l'importance de l'activité (test de Kruskal Wallis, p = 0,019).

Enfin, même si le coefficient de fibrose est plus élevé en cas de transmission par transfusion, il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le coefficient de fibrose et le mode de contamination (test de Kruskal Wallis, p = 0,11). Il n'y a pas non plus de lien statistique entre le mode de contamination et la présence de cirrhose (Fischer's exact test, p = 0,25).

2) Existe-t-il une relation entre la surcharge ferrique et les lésions histologiques hépatiques ?

Le score de Knodell, le coefficient d'activité, le coefficient de fibrose, et la cirrhose ne sont pas des paramètres statistiquement liés au taux de ferritine (test de Kruskal Wallis, test U de Mann-Whitney). Ces paramètres ne sont pas liés non plus à la surcharge ferrique hépatique (coloration de Perls) (test U de Mann-Whitney).

III) SYNDROME SEC ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN :

1) Existe-t-il des facteurs épidémiologiques liés à la survenue de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren?

La présence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren n'est pas statistiquement lié au **sexe** (test du Chi-2, p = 0,84, p = 0,87), ni à la durée de portage estimée du virus VHC (test U de Mann-Whitney, p = 0,37, p = 0,41).

Par contre, **l'âge** est un paramètre déterminant. Les patients atteints de syndrome sec (n = 28, moyenne d'âge = 55 ans) ou de syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 24, moyenne d'âge = 55,5 ans) sont plus âgés que les patients sans syndrome sec (n = 17, moyenne d'âge = 40 ans), (test U de Mann-Whitney, p = 0,0065) **(Tableau 6)** ou sans les critères suffisant pour porter le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 21, moyenne d'âge = 43 ans), (test U de Mann-Whitney, p = 0,017) **(Tableau 7)**.

Enfin, lorsque le mode de contamination est connue, **la transmission par transfusion** est statistiquement liée à la présence de syndrome sec (test du Chi-2, p = 0, 005) **(Tableau 6)**, mais pas au syndrome de Gougerot-Sjögren **(Tableau 7)**.

Facteurs épidémiologiques	Groupe 1 (n = 28)	Groupe 2 (n = 17)	Test, p
moyenne d'âge (années)	55	40	U de Mann-Whitney, p = 0,0065
sexe	14 H	9 H	Chi-2, NS
durée de portage du virus (années)	12,1	9,7	U de Mann-Whitney, NS
transmission par transfusion (%)	82	37	Chi-2, p = 0,005
score de Knodell (moyenne)	9	6,8	U de Mann-Whitney, p = 0,03
Métavir			
A2, A3 (%)	73	33	Chi-2 de Paerson, p = 0,012
F3,F4 (%)	46	13	Chi-2 de Paerson, p = 0,032
cirrhose (%)	21	12	Chi-2, NS
Anomalies immunologiques (%)	46	12	Chi-2, p = 0,016
Manifestations extra-hépatiques (%)	46	23	Chi-2, NS

Tableau 6 : Recherche de lien statistique entre les caractères épidémiologiques, l'atteinte histologique hépatique, les anomalies immunologiques, les manifestations extra-hépatiques et la survenue de syndrome sec (Groupe 1). (H : sexe masculin)

Facteurs épidémiologiques	Groupe A (n = 24)	Groupe B (n = 21)	Test, p
moyenne d'âge (années)	55,5	43	U de Mann-Whitney, p = 0,017
sexe	12 H	11 H	Chi-2, NS
durée de portage du virus (années)	12	10	U de Mann-Whitney, NS
transmission par transfusion (%)	78	50	Chi-2, NS
score de Knodell (moyenne)	9,2	7,1	U de Mann-Whitney, p = 0,017
Métavir			
A2, A3 (%)	82	32	Chi-2 de Paerson, p = 0,001
F3,F4 (%)	50	16	Chi-2 de Paerson p = 0,021
cirrhose (%)	21	14	Chi-2, NS
Anomalies immunologiques (%)	50	14	Chi-2, p = 0,011
Manifestations extra-hépatiques (%)	46	28	Chi-2, NS

Tableau 7 : Recherche de lien statistique entre les caractères épidémiologiques, l'atteinte histologique hépatique, les anomalies immunologiques, les manifestations extra-hépatiques et la survenue de syndrome de Gougerot-Sjögren (Groupe A).

(H : sexe masculin)

2) L'existence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle liée aux lésions histologiques hépatiques dues au VHC ?

Le score de Knodell est statistiquement plus élevé chez les patients atteints de syndrome sec (n = 27, Knoddell moyen = 9) ou de syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 23, Knoddell moyen = 9) que chez les patients indemnes de syndrome sec (n = 15, Knoddell moyen = 7), (test U Mann-Whitney, p = 0,03) **(Tableau 6)** ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 19, Knoddell moyen = 7), (test U Mann-Whitney, p = 0,017) **(Tableau 7)**.

De même, selon la grille Métavir, l'existence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est liée à l'importance de la fibrose (test du Chi-2 de Paerson, p = 0,032, p = 0,021), et davantage au coefficient d'activité (test du Chi-2 de Paerson, p = 0,012, p = 0,001), alors que la cirrhose n'est pas statistiquement liée au syndrome sec (test du Chi-2, p = 0,41) **(Tableau 6)** ni au syndrome de Gougerot-Sjögren (test du Chi-2, p = 0,56) **(Tableau 7)**.

3) La présence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle liée à d'autres manifestations extra-hépatiques, ou aux anomalies immunologiques ?

Les patients atteints de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren ont plus souvent des anomalies immunologiques à un taux significatif (13/28, 12/24) que les patients indemnes de syndrome sec (2/17), (test du Chi-2, p = 0,016) **(Tableau 6)** ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren (3/21), (test du Chi-2, p = 0,011) **(Tableau 7)**.

En revanche, en considérant les troubles hématologiques comme liés à l'atteinte hépatique, il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre les autres manifestations extra-hépatiques et la présence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren (test du Chi-2, p = 0,2, p = 0,23).

4) Plus précisément, l'existence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle liée à la présence d'arthralgies, de syndrome de Raynaud, de neuropathie, ou de cryoglobulinémie ?

La présence d'arthralgies, de syndrome de Raynaud, et de cryoglobulinémie n'est pas statistiquement liée au syndrome sec ou au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Au total, la présence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren selon les critères de Vitali et coll. (188) est statistiquement liée à l'âge avancé, au score de Knodell élevé, à l'importance de la fibrose, et surtout à l'activité hépatique, ainsi qu'aux anomalies immunologiques.

Le mode de contamination par transfusion est statistiquement lié au syndrome sec mais pas au syndrome de Gougerot-Sjögren.

En dehors des anomalies hématologiques, les manifestations extra-hépatiques ne sont pas statistiquement liées au syndrome sec ni au syndrome de Gougerot-Sjögren.

IV) ANALYSE HISTOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES :

1) L'analyse histologique des glandes salivaires est-elle liée aux facteurs épidémiologiques ?

La sialadénite lymphocytaire représentée par le grade de Chisholm n'est pas statistiquement lié au sexe (test U de Mann-Whitney, p = 0,22).

Par contre, **l'âge** est encore un paramètre déterminant. Le grade de Chisholm est d'autant plus élevé que les patients sont âgés (test de Kruskal Wallis, p = 0,002) **(Tableau 8)**.

Enfin, lorsque le mode de contamination est connue, **la transmission par transfusion** est statistiquement liée à un grade de Chisholm élevé (test U de Mann-Whitney, p = 0,005).

2) L'analyse histologique des glandes salivaires est-elle liée aux lésions histologiques hépatiques ?

L'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires (grade de Chisholm) est statistiquement liée au score de Knodell (test de Kruskal Wallis, p = 0,01). Selon la grille Métavir, l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires est également liée à la fibrose hépatique (test de Kruskal Wallis, p = 0,047), et davantage à l'activité hépatique (test de Kruskal Wallis, p = 0,004). Par contre, il n'y a pas de lien statistique entre le grade de Chisholm et la présence d'une cirrhose (test U de Mann-Whitney, p = 0,026) **(Tableau 8).**

CHISHOLM et coll. (grade)	0 (n = 14)	I (n = 14)	II (n = 7)	III (n = 18)	IV (n = 2)
moyenne d'âge (années)	35	60	47	57	70
score de Knodell (moyenne)	5,7	8	8,7	9,7	11
Métavir					
coefficient d'activité (moyenne)	1,08	1,75	1,71	2,05	3
coefficient de fibrose (moyenne)	1,58	2	2,14	2,82	3

Tableau 8 : Moyenne d'âge et atteinte histologique hépatique, en fonction de l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires (grade de Chisholm).

Au total, l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires (grade de Chisholm) est statistiquement liée à l'âge avancé, au mode de transmission par transfusion, au score de Knodell, au coefficient de fibrose, et davantage à l'importance de l'activité histologique hépatique.

DISCUSSION

Depuis 1980, le virus de l'Hépatite C, anciennement non-A non-B a été le thème de beaucoup de publications. L'infection à VHC peut persister dans l'organisme jusque dans 80 p. cent des cas (184), mais le mécanisme de sa persistance n'est pas parfaitement élucidé.

Il est proposé :
- de confronter, après des remarques préliminaires, nos données épidémiologiques, clinico-biologiques et histologiques avec celles de la littérature.
- de discuter du rôle du VHC dans la génèse des anomalies auto-immunes associées, des manifestations extra-hépatiques imputables au VHC, du syndrome sec et du syndrome de Gougerot-Sjögren afin d'approcher sa physiopathogénie.

I) CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES :

Certains facteurs épidémiologiques tels que le sexe masculin ou l'âge avancé (71,178) sont susceptibles de favoriser le passage à la chronicité de l'hépatite C. L'hépatite C post-transfusionnelle est associée à une forme histologique agressive (133). Dans notre série, la répartition des sexes est équivalente. Cependant, le mode de contamination transfusionnel est associé au sexe féminin, à l'âge avancé, et à l'ancienneté de la maladie.

La transmission du VHC par le sang (transfusion, toxicomanie) est très largement majoritaire, et peut-être quasi-exclusive : dans 84 p. cent des cas dans notre série, entre 58 et 64 p. cent des cas dans les études françaises récentes (141,156). Même si environ un tiers des hépatites C reste sans source de contage détectable, une contamination sanguine méconnue n'est en effet nullement exclue (183).

Le risque d'hépatite C **post-transfusionnelle** a été remarquablement réduit de 6 p. cent en 1980 à moins de 0,5 p. cent actuellement (42), essentiellement grâce à l'introduction des tests sérologiques de deuxième et troisième génération. La transfusion sanguine reste néanmoins responsable d'un tiers des hépatites C chroniques actuellement observées en France (156), et de 53 p. cent des cas dans notre population.

La **toxicomanie intra-veineuse** est la seconde cause d'infection par le VHC en France (40 p. cent des cas, et 31 p. cent de notre population), mais va rapidement, comme aux Etats-Unis, devenir la première, en raison de la diminution du risque transfusionnel, et de l'extension de la toxicomanie.

Des causes **iatrogènes**, non-transfusionnelles sont également soulevées. En effet, la transmission du VHC peut être provoquée par du matériel médical, en cas de désinfection insuffisante. Ce mode de transmission a concerné l'hémodialyse (78, 168, 183), les biopsies per-endoscopiques, ou le cathétérisme vasculaire (7, 19). Par contre, la séroprévalence du VHC ne semble pas, chez le personnel soignant, supérieure à celle de la population générale, et la contagiosité d'une piqûre accidentelle paraît faible, inférieure à 3 p. cent, atteignant un maximum de 10 p. cent pour certains auteurs (69, 126, 183).

Alors que le risque de transmission verticale **mère-enfant** est élevé en cas de co-infection avec le VIH (20 p. cent), il est inférieur à 5 p. cent en l'absence de co-infection, et lié à l'importance de la virémie chez la mère (135, 197).

Le risque de transmission **intra-familiale** par l'utilisation d'objets contaminés (rasoir, brosse à dents...) a été décrit, mais le risque d'infection dans l'entourage familial ne peut être chiffré précisément (**5, 20**). On a pu identifier différentes formes d'effraction cutanée par du matériel contaminé (acupuncture, percement d'oreille, morsure) (**46, 78**). De même, le tatouage avait la valeur d'un facteur de risque indépendant de celui de la toxicomanie dans une population carcérale de Norvège (**81**).

Si la transmission **sexuelle** du VHC semble exister, elle est très imprécisément quantifiée, dans 0 à 32 p. cent des cas (**17, 25**). Les études prospectives des couples dont un des partenaires est infecté indiquent que la transmission sexuelle est très rare (**17, 183**). Dans notre série, deux couples sont inclus : un des deux couples a un facteur de risque commun (toxicomanie), alors qu'aucun facteur de risque n'est retenu pour le conjoint de l'autre couple. Le nombre de rapports sexuels potentiellement infectants, pourrait être, outre la virémie, un second facteur de risque. La durée de vie commune est effectivement liée à la probabilité de trouver des anticorps anti-VHC chez le partenaire sexuel d'un sujet infecté (**165, 173**).

Alors que le virus était constamment détecté dans le sang, il n'a pas été trouvé, à ce jour, dans le sperme, les urines, les selles, et les sécrétions vaginales (**67, 82, 94**). Plusieurs études, rapportées sous forme de lettre, ont décelé de l'ARN viral dans la salive de 43 des 71 patients étudiés (**93, 134, 175, 191**). Ces résultats n'ont pas été confirmés par ceux de deux études américaines montrant l'absence d'ARN viral dans la salive de 31 patients infectés par le virus de l'hépatite C (**67, 82**).

Les résultats d'études complémentaires par les méthodes d'amplification permettant de chiffrer la quantité de particules infectieuses et d'écarter le risque de résultats faussement positifs ou négatifs sont impatiemment attendus.

II) ACTIVITE VIRALE :

A) SERODIAGNOSTIC ET PCR :

Les tests de troisième génération actuellement disponibles ont considérablement diminué le nombre de sérums étiquetés "indéterminés", c'est à dire dont la réactivité se limite à un seul antigène. L'utilisation de la **"nested PCR"** en routine permet d'évaluer la virémie, chez des patients asymptomatiques dont le bilan hépatique est normal, afin de discuter l'indication éventuelle d'une biopsie hépatique. Par ailleurs, la PCR est particulièrement intéressante pour apprécier l'efficacité des traitements antiviraux. Dans ce contexte, une quantification de l'ARN viral semble souhaitable, d'autant qu'il a été soulevé qu'une charge virale est corrélée habituellement à une atteinte histologique plus sévère et à une moins bonne réponse au traitement par l'interféron (169).

De même, le **génotypage des souches**, étude en cours pour les patients de cette série, pourrait s'avérer important dans l'avenir pour la stratégie thérapeutique. De nombreux travaux ont montré une très forte prévalence d'infection par le type 1b chez les sujets ayant une cirrhose et/ou un hépatocarcinome. Ce même génotype 1b serait à l'origine de lésions hépatiques plus sévères et d'apparition plus rapide qu'avec les autres génotypes, mais ceci mérite d'être confirmé (133, 148). En effet, ce génotype 1b est également associé à l'ancienneté de la maladie, et on ne peut déterminer si la sévérité des lésions histologiques hépatiques est indépendante de l'ancienneté de la maladie.

Récemment, Bedossa et coll. (12) ne détectent aucune corrélation entre le génotype et le degré d'activité de l'hépatite, ni le score de Knodell. Néanmoins, le génotype 1a parait responsable d'un aspect histologique moins agressif (133).

La réponse au traitement serait en partie dépendante du génotype. Ainsi, le génotype 1b est associé à une moins bonne réponse au traitement par l'interféron que les autres génotypes (132). Il a été suggéré également que certains génotypes pourraient avoir des taux de réplication différents et donc induire une concentration d'ARN circulant différente qui expliquerait ainsi la variabilité de la réponse au traitement. Il est également démontré que le génotype 1b et la charge virale sont des facteurs de risque indépendants (169). Au Japon, le type 2a serait associé à de faibles charges virales et à une bonne réponse à l'interféron (125). Cependant, ces résultats demeurent controversés (145).

Enfin, la corrélation entre le génotype et la survenue de syndrome sec est en cours d'étude.

B) ATTEINTE HISTOLOGIQUE HEPATIQUE :

Un débat se développe actuellement sur l'application aux hépatites C des critères d'analyse et des classifications antérieurement définies (32, 92).

La **classification internationale** est simple et précise (32). Elle permet de classer de façon reproductible toutes les hépatites chroniques en persistante (HCP) ou hépatite chronique active (HCA). Cependant, avec le temps et l'usage, l'HCP et l'HCA ont été progressivement assimilées à des diagnostics clinico-pathologiques définitifs dont le potentiel évolutif était fixé et impliquait certaines conséquences thérapeutiques.

Une HCP était ainsi considérée comme une lésion sans potentiel évolutif et de bon pronostic, par opposition à l'HCA, susceptible d'évoluer vers la cirrhose. Les progrès des connaissances en virologie et les études anatomo-clinico-virologiques ont montré que cette dichotomie formelle ne pouvait être maintenue. En effet, le passage de l'une à l'autre de ces formes est fréquemment observé au cours de l'évolution spontanée ou sous traitement des hépatites chroniques virales.

De plus, il existe une variabilité dans la distribution des lésions au sein du parenchyme hépatique, des lésions d'HCP coexistant fréquemment avec des lésions d'HCA peu intenses. Les lésions histopathologiques ne sont donc que le reflet de la maladie à un instant donné et le caractère persistant d'une hépatite chronique ne permet pas de préjuger de l'absence d'aggravation. Une autre critique peut être formulée contre cette classification, c'est qu'elle ne tient pas compte de l'existence ou non d'une fibrose. Certains auteurs ont proposé des systèmes d'évaluation semi-quantitative des lésions au cours des hépatites chroniques (11, 92).

Le premier système a été établi par **Knodell et coll.** (92). Il permet d'obtenir un score compris entre 0 et 22, en cotant séparément la nécrose périportale, la nécrose intra-lobulaire, l'inflammation portale et la fibrose ou la cirrhose. Ce système semble plus précis que la simple distinction entre HCP et HCA. Après environ 15 années d'application généralisée de cet index chiffré, plusieurs auteurs ont souligné les limites de son utilisation. En effet, l'utilisation d'un index global "d'activité" constitué par la sommation des différentes lésions de l'hépatite chronique diminue l'intérêt de les analyser séparément. Comme le souligne Scheuer et coll. (163), additionner un score de nécrose à un score de fibrose aboutit à additionner le score d'une lésion et de sa conséquence possible.

Il est probable que ces différentes altérations, bien que souvent associées, n'ont pas la même chronologie, la même sensibilité aux traitements et ont des conséquences pronostiques différentes.

Un groupe d'anatomopathologistes français (**groupe Métavir**) (11) a tenté d'établir une classification mieux adaptée aux lésions histopathologiques visualisées au cours des hépatites C, applicable par extension aux autres hépatopathies. Cette nouvelle classification est analytique et non plus uniquement quantitative, en mentionnant séparément le degré de fibrose et l'intensité des lésions nécrotico-inflammatoires correspondant à l'activité de la maladie ; chaque lésion est ainsi évaluée selon une échelle simple et linéaire, reflétant ce qui peut être apprécié de façon reproductible par l'analyse visuelle d'un fragment hépatique. Utilisée maintenant en pratique courante, elle permet au clinicien de juger de façon plus précise de l'évolutivité des lésions hépatiques, notamment après traitement.

Une **surcharge ferrique** intra-hépatique, plus ou moins corrélée à l'élévation de la ferritinémie mérite d'être signalée, car favoriserait la résistance au traitement par l'interféron alpha (**10, 137**). Dans notre série, le dosage pondéral du fer intrahépatique n'a pas été réalisé, mais pour les six patients ayant une ferritinémie élevée, et à qui un traitement a été proposé, celui-ci s'est avéré être inefficace. La pathogénie de cette résistance au traitement n'est pas élucidée. Certains auteurs ont proposé des saignées, comme pour les hémochromatoses, permettant d'obtenir un taux de ferritinémie faible, et par la même occasion, une levée de cette résistance au traitement (**185**).

III) ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES :

Etablir une relation entre l'infection par le VHC et les maladies auto-immunes dont l'étiologie reste encore inconnue dans la plupart des cas, est un problème très complexe et toujours discuté, car les données sont fréquemment contradictoires.

La cible initiale du processus auto-immun ainsi que le mécanisme de déclenchement sont incertains. A l'heure actuelle, les liens entre le VHC et les maladies auto-immunes sont établis essentiellement sur des études épidémiologiques (2, 13, 95, 110, 141, 153, 154, 161).

A) ANTICORPS ANTI-TISSUS :

Les études concernant la prévalence des **anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-muscle lisse** au cours des hépatites C sont concordantes : ces auto-anticorps sont présents dans 5 à 20 p. cent des malades ayant une hépatite C **(Tableau 9)** contre seulement 1 à 4 p. cent des donneurs de sang (107). Les anticorps anti-muscle lisse n'ont pas de spécificité anti-actine et les anticorps anti-nucléaires ont un aspect moucheté (13). Dans de nombreuses études, la présence d'anticorps anti-organites n'apparait pas significativement liée à un autre facteur (ancienneté de la maladie ou degré de l'atteinte histopathologique) (2, 112, 141). En fait, la prévalence de ces anticorps n'est pas significativement différente de celle observée au cours des hépatopathies virales B ou alcooliques (107).

En revanche, la présence des **anticorps anti-LKM1** (anti-liver kidney microsome) **et anti-mitochondrie M2**, au cours des hépatites chroniques a été mieux documentée (2, 180). Dès l'apparition des tests de première génération détectant les anticorps anti-HVC, de nombreux auteurs ont recherché une association entre hépatite C et hépatite auto-immune.

Les premières études avaient suggéré une prévalence très élevée des anticorps anti-HVC au cours des hépatites auto-immunes de types 1 et 2 et des cirrhoses biliaires primitives (CBP) (50). Avec l'utilisation de tests plus spécifiques, il s'est avéré que dans les hépatites auto-immunes de type 1 et les CBP, il existait des réactions franchement positives avec les tests ELISA de première et deuxième génération non confirmées par Immunoblot (111). De plus, les malades atteints d'hépatite C qui possèdent des anticorps anti-LKM1 (< 6 p. cent), absents dans notre série (**Tableau 9**) n'ont généralement pas d'anticorps anti-LC1 (anti-liver cytosol), alors que ces derniers sont présents chez environ la moitié des malades atteints d'hépatite auto-immune de type 2 sans anticorps anti-HVC (108).

1er auteur, année, nb de patients	Anti-noyaux	Anti-muscle lisse	Anti-LKM1	Anti-mitochondries
Saracco, 1990 (n = 60)	12 (> 20)	2 (> 20)	3 (1/20)	0
Abuaf, 1993 (n = 272)	10 (> 20)	18 (> 20)	5 (> 40)	0
Borotto, 1993 (n = 97)	21 (> 50)	19 (> 50)	6 (> 50)	0
Rolachon, 1993 (n = 93)	15 (> 100)	15 (> 100)	1,2 (> 100)	0
Krawitt, 1993 (n = 136)	12 (> 80)	4 (> 80)	NF	NF
Pawlotsky, 1994 (n = 61)	21 (> 40)	21 (> 40)	5	0
MacFarlane, 1994 (n = 16)	0	18 (> 40)	6 (> 40)	0
Richardet, 1994 (n = 156)	12 (> 100)	5 (> 100)	1,2 (> 100)	1,2 (> 100)
Notre série, 1995 (n = 45)	**11 (> 100)**	**9 (> 100)**	**0**	**0**

Tableau 9 : Prévalence (%) des auto-anticorps au cours des hépatites C chroniques.

(NF : non fait. Le titre des anticorps au-dessus duquel les auteurs ont considéré la réactivité comme significative est indiqué entre parenthèse.)

Ceci suggère que l'anticorps anti-LC1 est un marqueur plus fidèle que l'anticorps anti-LKM1 de l'hépatite auto-immune de type 2 (2). Enfin, les autres caractéristiques de l'hépatite auto-immune de type 2 sont la moyenne d'âge faible, la prédominance féminine, la fréquence des manifestations extra-hépatiques, l'absence d'anticorps anti-VHC en Immunoblot, et d'ARN VHC en PCR, associées à un taux élevé d'anti-LKM1. (108, 124). Ces constatations ont des implications thérapeutiques importantes. Alors que les hépatites auto-immunes de type 2 répondent bien en général à la corticothérapie, plusieurs observations d'aggravation ou de révélation sous interféron ont été rapportées (140). Ce qui n'incite à n'introduire l'interféron que si l'infection par le VHC est prouvée virologiquement (PCR).

Au total, les hépatites chroniques virales C avec des anticorps anti-LKM1 positifs pourraient se compliquer d'une réaction auto-immune secondaire dont le mécanisme est encore mal élucidé (166). Il a été montré que certains phénotypes du système majeur d'histocompatibilité pouvaient prédisposer à la survenue de maladies auto-immunes. L'apparition d'anticorps anti-LKM1 chez des sujets HLA DR3 traités par interféron alpha peut être un argument pour cette hypothèse (131). Certaines souches virales pourraient également être responsables d'une réaction immunitaire anormale contre la cible des anticorps anti-LKM1, qui est le cytochrome P 450 (114).

B) CRYOGLOBULINEMIE :

1) RAPPEL :

Les cryoglobulinémies sont des immunoglobulines (Ig) ayant la particularité de précipiter à une température inférieure à 37°C.

Une classification immunochimique en trois types permet de distinguer les cryoglobulines de type I constituées d'une Ig monoclonale unique des cryoglobulines mixtes constituées d'Ig polyclonales associées (type II) ou non (type III) à une Ig monoclonale. Parmi les manifestations cliniques associées aux cryoglobulinémies, le purpura et le syndrome de Raynaud sont les plus fréquentes. Des atteintes rénales, pulmonaires ont également été décrites ainsi que des atteintes des nerfs périphériques (72). Les cryoglobulinémies sont observées dans des maladies très diverses : syndromes lymphoprolifératifs, maladies auto-immunes, maladies infectieuses, glomerulonéphrites primitives, hépatopathies chroniques.

Ces dernières années, plusieurs études ont permis de confirmer la relation étroite entre le virus VHC et les cryoglobulinémies mixtes (4, 21, 109). Des anticorps spécifiques anti-VHC, des protéines de capside du virus et de l'ARN viral ont été mis en évidence dans le cryoprécipité (4, 109).

2) PREVALENCE DES CRYOGLOBULINEMIES :

Dans notre série, une cryoblobulinémie mixte a été détectée pour seulement trois patients (7 p. cent) qui étaient asymptomatiques. Cette faible fréquence dépend vraisemblablement du seuil de sensibilité de la technique. Dans les autres études françaises récentes, la prévalence des cryoglobulinémies au cours des hépatites C est estimée entre 36 et 54 p. cent des cas selon les auteurs, et symptomatique dans 3 à 30 p. cent des cas (109, 116, 141, 154).

3) LIEN ENTRE VHC ET CRYOGLOBULINEMIE :

Certains auteurs ont évoqué un lien statistiquement significatif entre la présence de cryoglobulinémie et la sévérité de l'atteinte hépatique (en particulier, l'existence d'une cirrhose) et/ou la durée de portage du virus, ainsi que le génotype 1b (109).

Ceci a été démenti par d'autres équipes, la fréquence des cryoglobulinémies au cours des hépatites C sans cirrhose étant élevée (40 p. cent des cas). Par ailleurs, aucun lien statistique n'a été mis en évidence entre la présence de cryoglobulinémie et le score de Knodell. Pour d'autres auteurs, la cryoglobulinémie semble liée à l'ancienneté de la maladie uniquement lorsqu'elle est symptomatique (154). Enfin, plus récemment, Frangeul et coll. (66) révèlent, grâce à une analyse multivariée, que seuls l'absence d'immunodépression, le sexe féminin, et la durée de l'infection sont significativement associés aux cryoglobulinémies.

Au total, pour ces auteurs, la stimulation immunitaire répétée chez les femmes parait être le facteur prépondérant impliqué dans la production de cryoglobulinémies au cours des hépatites C.

4) CRYOGLOBULINEMIE ET FACTEUR RHUMATOIDE :

Les cryoglobulinémies pourraient être constituées du complexe antigènes du VHC-anticorps spécifiques et d'IgM à activité **facteur rhumatoïde**. Alors qu'aucun facteur rhumatoïde n'est trouvé à un taux significatif dans notre série, celui-ci a été détecté dans 70 p. cent des cas pour Pawlotsky et coll. (145), ce qui pourrait favoriser le développement de cryoglobulinémies. A l'inverse, la présence de facteur rhumatoïde n'implique pas obligatoirement la survenue de cryoglobulinémie. Au total, la présence de facteur rhumatoïde semble nécessaire mais pas suffisante pour le développement de cryoglobulinémie, d'autant que les mécanismes impliqués dans la génèse de facteurs rhumatoïdes ne sont pas clairement établis. L'ensemble de ces données suggère que la pathogénie des cryoglobulinémies au cours des hépatites C chroniques est probablement multifactorielle.

5) CRYOGLOBULINEMIE ET SYNDROME SEC :

Alors que la fréquence des cryoglobulinémies mixtes au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est diversement appréciée selon les auteurs (4 à 33 p. cent des cas) (**139, 190**), la découverte d'anticorps anti-VHC chez des patients atteints de cryoglobulinémies mixtes dites "essentielles" dans 52 à 84 p. cent des cas (**4, 29, 109**) a permis de rapprocher à nouveau l'hépatite C chronique et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Agnello et coll. (**4**) ont constaté un syndrome de Gougerot-Sjögren dans 18 p. cent des patients ayant une cryoglobulinémie et une infection par le VHC. De Bandt et coll. (**30**) ont montré que tous les patients ayant une cryoglobulinémie et une infection par le VHC avaient également un syndrome sec. Dans notre série, le syndrome sec n'est pas lié à la présence de cryoglobulinémie. Néanmoins, l'effectif faible de cryoglobulinémies ne permet pas de tirer de conclusions précises.

C) AUTRES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES :

Des auto-anticorps dirigés contre une protéine appelée GOR ont été décrits dans 67 à 81 p. cent des hépatites chroniques C (**100, 110, 113**). Le GOR correspond à un épitope qui n'est pas codé par une séquence du génome du VHC, mais par une séquence de la cellule hôte. De façon récente, il a été montré que la réactivité **anti-GOR**, absente au cours des hépatites auto-immunes, était en fait corrélée à la réactivité contre les antigènes de capside du virus (réaction croisée) (**100, 103**). Les anticorps anti-GOR paraissent donc être assez spécifiquement associés à l'infection par le VHC.

De même, une fréquence accrue d'anticorps **anti-noyau de granulocytes** (GS-ANA) a été trouvée au cours des hépatites chroniques C (41 p. cent des cas) (**192**).

Ces anticorps sont parfois confondus ou ont un aspect voisin des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) décrits dans la granulomatose de Wegener et la périartérite noueuse (PAN). Ces observations peuvent renforcer l'hypothèse de l'implication du VHC, rapporté dans 5 à 12 p. cent des PAN, associée à une consommation du complément (23). Dans notre série, une consommation du complément est notée dans 15 p. cent des cas sans lésion de vascularite.

IV) MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES EN DEHORS DU SYNDROME SEC :

La description de ces manifestations extra-hépatiques et leur rattachement au VHC a bénéficié d'un développement spectaculaire au cours de ces dernières années, mais les mécanismes physiopathogéniques ne sont pas encore clairement identifiés.

A) MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

Une diminution modérée et transitoire de l'hémoglobine, des leucocytes, et des plaquettes est fréquente au cours des hépatites aigues virales. Selon Dine et coll. (39), 39 p. cent des **thrombopénies** d'origine virale sont dues au virus VHC. Pour ces auteurs, ces thrombopénies sont modérées (> 45 000), et asymptomatiques, comme pour 89 p. cent des patients atteints de thrombopénie dans notre série. Dans l'étude de Dine et coll. (39) le test de Coombs plaquettaire à l'iode 125 est positif dans 17 p. cent des cas, ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude. Dans notre série, un seul patient avait un purpura thrombopénique idiopathique résolutif sous corticothérapie. Plusieurs cas de purpura thrombopénique auto-immun ont été décrits (105, 142). Pawlotsky et coll. estiment que le VHC n'est pas l'agent principal du purpura thrombopénique auto-immun bien que son rôle ne puisse être exclu dans de rares cas (142).

Le mécanisme physiopathogénique de ces thrombopénies est inconnu. Yabu et coll. (194) ont décrit des cas de thrombopénies sévères liées à l'hypertension portale sans cirrhose, dues à un bloc intrahépatique présinusoïdal par fibrose périportale sans cirrhose. La correction de la thrombopénie a été obtenue aprés splénectomie.

Au total, il serait aisé de penser que certaines thrombopénies, et/ou neutropénies puissent être dues à l'hypersplénisme lié à la cirrhose, peut-être même à l'hypertension portale sans cirrhose. Cependant, l'association au purpura thrombopénique auto-immun suggère l'existence d'un mécanisme auto-immun surajouté, dont la fréquence demande à être appréciée.

B) ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE :

Plusieurs observations de polyarthralgies et de polyarthrites, y compris de polyarthrites rhumatoïdes ont été décrites au cours des hépatites C chroniques (80). Le traitement de ces arthrites associées à l'infection à VHC reste problèmatique, d'autant que le mécanisme en cause n'est pas élucidé (170).

L'interféron peut améliorer l'atteinte articulaire associée, comme il peut l'aggraver. L'attitude actuelle est de rechercher une infection à VHC devant toute polyarthrite atypique, surtout si elle s'accompagne d'anomalies du bilan hépatique.

L'affirmation de la responsabilité du VHC dans l'atteinte articulaire pourrait être établie par culture virale ou par mise en évidence de particules virales dans le liquide synovial des articulations touchées.

C) ANOMALIES THYROIDIENNES :

Dans une étude récente, Tran et coll. (181) ont trouvé une prévalence accrue (12,5 p. cent) de dysfonctionnements thyroïdiens (présence d'auto-anticorps anti-thyroglobulines et anti-microsomes thyroïdiens), d'hypothyroïdies ou de goîtres multinodulaires au cours de l'hépatite C, par comparaison à un groupe d'hépatopathies chroniques (1,6 p. cent), et ce, avant tout traitement par l'interféron. Ces anomalies ne touchaient que des femmes. Dans notre série, 7 malades dont 6 femmes ont des anomalies thyroïdiennes, (15 p. cent des cas). Ces anomalies existaient avant traitement pour 5 patients. Ces données suggérent simplement qu'il existe une relation entre hépatite C et dysthyroïdie, sans préjuger de la physiopathogénie.

Le rôle de certains virus dans la survenue de thyroïdite auto-immune a déjà été évoqué. La révélation ou l'induction de dysthyroïdie chez des malades infectés par le VHC, traités par l'interféron, estimée à 12 à 14 p. cent selon les auteurs (45, 117), renforce l'hypothèse d'une activation intra-thyroïdienne de lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs, induisant une sécrétion de cytokines qui pourraient être responsables du dysfonctionnement thyroïdien (45). Chez les malades prédisposés, en particulier les femmes, le risque serait encore accru.

La prévalence d'anticorps anti-thyroïdiens varie de 3 à 11 p. cent (4 p. cent dans notre série) chez les patients atteints d'hépatite chronique C, alors qu'elle est estimée à 5 p. cent dans la population générale.

Au total, dans l'état actuel des connaissances, la fréquence accrue des anomalies thyroïdiennes chez les femmes atteintes d'hépatite C, avant traitement, demeure discutée.

En revanche, le risque d'induire une thyroïdite auto-immune sous interféron, chez les malades ayant des anti-TPO avant traitement, est bien connu, et survient dans 50 p. cent des cas. Ceci justifie la pratique systématique d'un bilan thyroïdien avec recherche d'auto-anticorps avant tout traitement. La découverte d'anticorps anti-thyroïdiens ou d'hypothyroïdie biologique n'invite à introduire un traitement par l'interféron qu'en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique, et du bénéfice thérapeutique attendu, sous stricte surveillance thyroïdienne. L'apparition de dysfonctionnement thyroïdien sous traitement peut justifier l'arrêt momentané ou definitif de l'interféron alpha pour effectuer les explorations nécessaires et instaurer éventuellement un traitement substitutif. Dans tous les cas, une surveillance de la TSH tous les deux mois, sous interféron, est conseillée.

D) NEUROPATHIES ET SYNDROME DE RAYNAUD :

Le plus souvents révélateurs de cryoglobulinémie, les neuropathies périphériques et le syndrome de Raynaud existent dans 30 p. cent des hépatites C avec cryoglobulinémie. Dans notre étude, l'absence de cryoglobulinémie chez les patients ayant une neuropathie périphérique ou un syndrome de Raynaud (n = 5) pourrait être expliquée par le manque de sensibilité de la technique utilisée. Dans notre série, l'aggravation d'une des trois neuropathies sous interféron, et sa corticosensibilité plaident en faveur d'une origine immunologique.

L'absence de périartérite noueuse, et la présence de syndrome de Gougerot-Sjögren chez cette malade, peut faire considérer cette neuropathie périphérique comme une manifestation systémique du syndrome de Gougerot-Sjögren.

E) ATTEINTE CUTANÉE ET MUQUEUSE :

Les manifestations cutanées de l'hépatite C sont nombreuses et la liste continue de s'allonger, mais la responsabilité du virus C reste difficile à prouver.

La porphyrie cutanée tardive est liée à un déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase. En dehors des formes familiales plus rares, les formes sporadiques (type 1) nécessitent qu'un déficit enzymatique latent soit révélé par un facteur toxique (alcool, surcharge ferrique, oestrogènes).

Le virus VHC trouvé dans 75 à 80 p. cent des formes sporadiques, semble être un facteur déclenchant majeur (**51, 79, 97**). L'absence de porphyrie cutanée tardive dans notre série est-elle liée à la faible prévalence de surcharge ferrique ? Le VHC est-il un simple facteur déclenchant ou joue-t-il un rôle plus spécifique en inhibant l'urodécarboxylase hépatique ? Ces questions restent sans réponse.

Le lichen plan est une affection cutanée et/ou muqueuse définie par des lésions papuleuses et par un infiltrat de cellules mononucléées dans le derme superficiel, s'associant à des lésions de la couche inférieure de l'épiderme. L'étiologie du lichen plan est toujours discutée, mais un mécanisme immunologique est suggéré (**96**). Ces lésions cutanées s'associent souvent à une atteinte muqueuse, surtout buccale, caractérisée par un fin réseau blanchâtre "en feuille de fougère" à la face interne des joues, pouvant être plus sévère à type de lichen érosif (**96**).

La relation entre l'hépatite C non traitée et le lichen plan n'est pas actuellement démontrée. Plusieurs observations ont été signalées (**89, 96**). Divano et coll. (**40**) ont rapporté la présence d'anticorps anti-VHC dans 24 p. cent des lichen plans. A l'inverse, El Kabir et coll. (**49**) ne révèlent aucune association significative avec l'hépatite C parmi 180 malades ayant un lichen buccal.

Ce qui va à l'encontre de travaux publiant une prévalence de 10 p. cent d'hépatopathies au cours des lichens (74). Des études prospectives comportant des techniques virologiques approfondies (recherche de l'ARN du VHC in situ), paraissent nécessaires pour préciser et éventuellement confirmer l'association entre lichen et hépatite C. En revanche, l'apparition de lichen plan sous traitement par l'interféron n'est pas controversée (162). En effet, sa disparition ou sa diminution significative à l'arrêt du traitement est un argument important en faveur du rôle de l'interféron par le biais de son action immunologique.

D'autres manifestations dermatologiques ont été rapportées : érythème noueux, érythème polymorphe, urticaire aigüe. La fréquence de l'étiologie du VHC au cours de ces affections, reste cependant à définir (8, 41, 152).

F) ATTEINTE RENALE :

Des cas isolés de **glomérulonéphrites membrano-prolifératives** ont été initialement décrits au cours d'hépatites C chroniques avec cryoglobulinémie (44). L'absence de glomérulonéphrite membrano-proliférative dans notre série pourrait s'expliquer par la faible prévalence de cryoglobulinémies. Johnson et coll. (87) ont rapporté 8 cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à une hépatite C chronique, dont 5 avaient une cryoglobulinémie. Tous les malades avaient également un facteur rhumatoïde et une consommation du complément. Il existait des dépôts de cryoglobulines au microscope électronique. Les 4 malades traités par l'interféron ont tous eu une amélioration de leur fonction rénale, et une diminution de la cryoglobulinémie.

Ces faits laissent penser que le VHC pourrait être responsable d'un certain nombre de cas de glomérulonéphrites membrano-prolifératives, dont la fréquence demande à être appréciée.

V) SYNDROME SEC ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN :

A) PHYSIOPATHOLOGIE DU SGS PRIMITIF :

Depuis 1980, la distinction entre syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif et secondaire est clairement établie. Ce dernier est, par définition, associé à une autre connectivite et lié au terrain génétique HLA DR4. En effet, le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif, la plus fréquente des connectivites, est lié à un terrain génétique HLA Dr3, B8, Drw52, dans la plupart des populations (à l'exception des Grecs (HLA Dr5), et des Japonais (Drw53) et à une nette prédominance féminine (57). Ce syndrome est associé à un désordre immunologique représenté par une infiltration lymphocytaire progressive des glandes salivaires et lacrymales, et une activation polyclonale des lymphocytes B avec production d'autoanticorps (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires et plus spécialement les anticorps anti-SSA et anti-SSB).

Histologiquement, un des critères diagnostiques de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est la sialadénite lymphocytaire focale. Son diagnostic repose sur la biopsie des glandes salivaires accessoires. On y observe des agrégats lymphocytaires péricanalaires évoluant de pair avec l'atrophie du parenchyme. Progressivement, on observe une disparition des acini, une dilatation des canaux lobulaires et une hyperplasie des cellules myoépithéliales (36).

Les glandes exocrines constituent un site d'hyperactivité immunologique. L'infiltrat est composé en majorité de lymphocytes T (à 72 p. cent) : CD3+ (65 p. cent) auxiliaires CD4+ (50 p. cent) et CD8+ (15 p. cent) (**28, 58**). Ces lymphocytes T sont activés, même s'ils sont dépourvus de récepteurs pour l'interleukine 2 (IL2), car ils expriment des antigènes HLA de classe II, portent des molécules LFA1, et produisent des grandes quantités d'interféron gamma (IFN γ) et d'IL2 (**64, 65, 101, 128, 158**). Les 28 p. cent de lymphocytes qui restent sont des lymphocytes B CD22+ parmi lesquels on retrouve un taux élevé de CD5+ (**196**) qui jouent probablement un rôle fondamental dans la production d'autoanticorps (**176**). La plupart des plasmocytes sécrètent des IgG et non des IgA dans les glandes salivaires (**122**). Alors que les cellules phagocytaires sont présentes, l'absence de cellules Natural Killer est actuellement discutée (**60**).

Les lymphocytes B circulants contribuent également au désordre immunologique en produisant des facteurs de croissance et de différenciation comme IL1, IL2, IL3, et IL4 (**55, 177**).

Les cellules épithéliales acineuses et canalaires expriment des molécules de classe II, HLA-DR de façon aberrante (**59, 101, 128**) ainsi que des molécules HLA de classe I, caractéristiques des cellules présentatrices de l'antigène. Les antigènes nucléaires SSB migrent à travers le cytoplasme vers la membrane plasmique (**195**). Les mêmes anomalies sont retrouvées au niveau des cellules épithéliales de la conjonctive des malades (**130**). L'excès de molécules HLA de classe I et la présence de molécules de classe II ne peut être imputée à l'IFN γ sécrété par les lymphocytes T alentour (**130**), puisque ces caractéristiques existent dans des biopsies de conjonctive de malades, en l'absence de lymphocytes T et d'IFN γ.

Par ailleurs, l'importance de l'interleukine 10 (IL10) dans la physiopathologie du SGS est soupçonnée. En effet, le génôme de l'EBV, qui a été incriminé dans la physiopathogénie du SGS, contient une séquence analogue à celle qui code pour l'IL10 dans le génôme des mammifères (83). Cette IL10, sécrétée par une fraction de lymphocytes T et B CD5, stimule l'expression de molécules HLA de classe II sur les lymphocytes B, et diminue la production d'IFN γ et d'IL2 par les lymphocytes T (35, 54, 174). On comprend alors que ces médiateurs ne soient pas détectés dans les glandes salivaires (28). En contrepartie, la synthèse d'IL4, d'IL5, et d'IL6 par les cellules T CD4 est favorisée (127), soulignant l'intérêt de l'étude cytokines au sein des glandes salivaires.

Au total, la pathogénie du SGS est inconnue, mais des facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux et environnementaux sont certainement impliqués. Le processus inflammatoire pourrait être initié par un virus à tropisme salivaire (159). Les cellules épithéliales salivaires exprimant des adhésines, des molécules de classe I et II, pourraient présenter un antigène viral au système immunitaire et favoriser l'accumulation de lymphocytes à ce niveau (56, 129). Les cellules T jouent un rôle central dans la réponse immune, qui peut être amplifiée par des coopérations intercellulaires et la production de cytokines (3).

B) PREVALENCE DU VHC AU COURS DU SGS PRIMITIF :

Depuis que Haddad et coll. (76) ont décrit l'existence de sialadénite lymphocytaire plus fréquente au cours de l'hépatite C chronique que dans une population témoin, plusieurs équipes ont abordé la question du possible lien entre VHC et SGS en recherchant des anticorps anti-VHC dans le sérum de patients atteints de SGS.

Les premiers résultats publiés, surestimés à l'aide des tests ELISA, et non confirmés par les tests RIBA, se sont révélés être des faux positifs, liés à l'hypergammaglobulinémie, et ont semé le doute dans de nombreux esprits (6, 12, 89). Depuis 1992, avec l'avènement des nouveaux tests diagnostiques, les résultats paraissent moins hétérogènes. La découverte rétrospective de sérodiagnostic positif pour le VHC au cours du SGS est évaluée, selon les auteurs de 4 à 14 p. cent des cas **(Tableau 10)** (9, 14, 68, 120, 187).

En dehors de l'étude de Frisoni et coll (68), peu comparable aux autres parce qu'elle incluait des SGS secondaires, les autres équipes constatent une prévalence de sérologies d'hépatite C positive au cours du SGS primitif supérieure à celle observée dans la population française (inférieure à 1 p. cent des cas), ceci malgré l'absence d'uniformité dans les critères de SGS choisis. Cependant, les auteurs restent très prudents quant à la signification de cette différence.

1er auteur, année, nb de patients	critères SGS utilisés	fréquence anti-VHC (%)
Mariette, 1993 (n = 20)	Fox et coll	10
Vidal, 1994 (n = 28)	Fox et coll	14
Frisoni, 1994 (n = 26)	NC	3,8
Barrier, 1994 (n = 22)	NC	9
Boscagli, 1995 (n = 23)	Vitali et coll	4,3

Tableau 10 : Prévalence des sérologies d'hépatite C positives au cours du SGS. (NC : non communiqué)

Une seule étude récente réalisée par King et coll. (91) affirme l'absence d'anticorps anti-VHC, et d'ARN viral dans une population de SGS primitif selon les critères de Fox et coll. (63). Cette population n'ayant pas de cryoglobulinémie, a la caractéristique d'avoir obligatoirement des anticorps anti-SSA et anti-SSB positifs. Ces constatations rejoignent celles de Ferri et coll. (52).

C) SYNDROME SEC ET SGS AU COURS DE L'HEPATITE C :

Le syndrome sec a été décrit au cours des hépatopathies (70), en particulier dans sa forme oculaire au cours de la cirrhose biliaire primitive (6). Ayant observé plusieurs cas de SGS au cours de l'hépatite C, Haddad et coll. (76) ont entrepris une étude prospective sur l'aspect histologique des BGSA de malades atteints d'hépatite C, comparé à celui de témoins décédés. La découverte de lésions significatives de sialadénite lymphocytaire, très évocatrices du SGS, de façon plus fréquente chez les sujets infectés par le VHC (57 p. cent des cas) que chez les témoins (5 p. cent des cas) a suscité les mêmes interrogations dans de nombreuses équipes (6, 14, 75, 106, 145, 146).

Existe-t-il réellement un syndrome de Gougerot-Sjögren au cours des hépatites C ?

Peu de travaux, depuis celui de Haddad et coll. (76) ont documenté de façon systématique et complète le syndrome sec oculaire et buccal au cours des hépatites chroniques C (**Tableau 11**).

- Almasio et coll. (6) se sont intéressés uniquement au syndrome sec oculaire, et observent un dysfonctionnement lacrymal dans 45 p. cent des cas.

Tableau 11 : Recherche du syndrome sec au cours de l'hépatite C chronique dans les principales séries de la littérature.

1er auteur, année, nb de patients	Moyenne d'âge (années)	sexe	xérophtalmie nb (%)	Test de Schirmer nb (%)	Rose Bengale nb (%)	xérostomie nb (%)	flux salivaire nb (%)	Scintigraphie nb (%)	BGSA III ou IV Chisolm nb (%)	anti-SSA/SSB nb (%)	syndrome sec nb (%)	SGS nb (%)
Almasio, 1992 (n = 22)	53	19 H	10/22 (45)	3/22 (14)	10/22 (45)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Poet, 1994 (n = 22)	39	17 H	0/22 (0)	5/22 (23)	NC	0/22 (0)	NC	NC	0/10 (0)	NC	NC	NC
Pawlotsky, 1994 (n = 61)	51	35 H	NC	NC	NC	NC	NC	NC	7/49 (14)	0/61 (0)	NC	NC
De Bandt, 1992 (n = 4)	59	0 H	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	4/4 (100)	4/4 (100)
Haddad, 1992 (n = 28)	60	9 H	0/28 (0)	3/6 (50)	1/6 (17)	10/28 (36)	NC	NC	16/28 (57)	NC	NC	NC
Boscagli, 1995 (n = 23)	36	16 H	4/23 (17)	5/20 (25)	3/20 (15)	7/23 (30)	3/21 (14)	NC	4/23 (17)	0/23 (0)	NC	5/23 (17)
Notre série, 1995 (n = 45)	50	23 H	26/45 (58)	15/45 (33)	12/45 (27)	30/45 (67)	27/40 (67)	22/33 (67)	21/45 (47)	0/45 (0)	28/45 (62)	24/45 (53)

(BGSA: biopsie des glandes salivaires; nb: nombre; NC: non communiqué; H: homme; SGS: syndrome de Gougerot-Sjögren)

- De même, Guisset et coll. (75) ont constaté une altération de la sécrétion lacrymale quantitative et/ou qualitative dans 50 p. cent des hépatites C de bas grade histologique (Knodell < 5), alors qu'aucune sialadénite lymphocytaire n'a été remarquée sur l'analyse histologique des glandes salivaires.

- A l'inverse, Poet et coll. (146) ont noté l'absence de xérostomie et de xérophtalmie sur une série constituée en majorité d'hommes jeunes, avec tout de même un test de Schirmer pathologique dans 23 p. cent des cas, mais aucune sialadénite lymphocytaire, la BGSA n'ayant été réalisée que pour 10 patients.

- De Bandt et coll. (29) trouvent un syndrome sec et un syndrome de Gougerot-Sjögren dans 100 p. cent des cas, mais les critères utilisés ne sont pas précisés, et l'étude portait sur seulement quatre patients.

- Pawlotsky et coll. (145) affirment l'absence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, la présence de sialadénite lymphocytaire dans 14 p. cent des cas, et une capillarite lymphocytaire dans 49 p. cent des cas sur l'analyse histologique des glandes salivaires.

- Enfin, plus récemment, Boscagli et coll. (14) ont réalisé une étude plus comparable à la nôtre. Ces auteurs, comme Lobreglio et coll. (102), ne trouvent pas non plus d'anticorps anti-SSA, ni anti-SSB.

La disparité des résultats publiés provient probablement de l'hétérogénéité des populations étudiées, notammant en ce qui concerne l'âge des patients, et l'activité histologique hépatique. En effet, nous avons montré un lien statistiquement significatif entre l'âge, l'activité histologique de la maladie, et la présence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Au total, la recherche systématique du syndrome de Gougerot-Sjögren au cours de l'infection à VHC nous a permis de définir quelques caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques

♦ le syndrome de Gougerot-Sjögren existe avec une fréquence remarquable dans cette population, même si sa prévalence varie en fonction des critères utilisés.

♦ ce syndrome de Gougerot-Sjögren a un profil particulier :
- constance du syndrome sec buccal.
- absence ou rareté des manifestations systémiques classiquement observées au cours du SGS primitif.
- absence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB.

Par ailleurs, le SGS et la sialadénite lymphocytaire des glandes salivaires, représentée par le grade III ou IV de Chisholm et coll. (26) sont statistiquement liés à l'âge et à l'activité histologique hépatique.

D'autres éléments, en particulier l'étude des populations lymphocytaires des glandes salivaires permettront peut être d'apporter des renseignements supplémentaires. La prédominance d'infiltration lymphocytaire de type CD8 et non de CD4, comme le montre l'étude préliminaire de Boscagli et coll. (14) réalisée sur quatre glandes salivaires, nécessite des études aprofondies sur des effectifs plus importants. La confirmation d'infiltration lymphocytaire de type CD8, associée à l'absence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, permettrait de rapprocher la physiopathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren induit par le virus VHC du syndrome sec rencontré au cours de l'infection à VIH (85, 139, 164).

Quel serait le mécanisme physiopathologique induisant le syndrome de Gougerot-Sjögren au cours de l'infection à VHC ?

Nous avons mis en évidence une forte association entre infection à VHC et syndrome de Gougerot-Sjögren mais cela ne prouve pas l'existence d'une relation directe de cause à effet. Les résultats préliminaires de Jorgensen et coll. (88), mettent en évidence, par méthode immuno-histochimique, la présence de protéines virales du VHC dans les glandes salivaires. Ce travail devrait être complété par la recherche du génôme viral par PCR in situ dans les glandes salivaires, ce qui permettrait de progresser dans les connaissances. Restera à prouver la relation directe entre la présence du génome viral dans les glandes salivaires et la survenue de syndrome sec.

On peut seulement émettre plusieurs hypothèses sur la façon dont l'infection à VHC pourrait provoquer le syndrome sec. Actuellement, le mécanisme de l'infiltration lymphocytaire salivaire est inconnu. Il pourrait être dû soit à des phénomènes dysimmunitaires, soit à l'action directe du VHC sur les glandes salivaires, ou à l'infection des cellules mononucléées.

Le mimétisme moléculaire, basé sur l'analogie entre les épitopes du virus et ceux du soi, est évidemment l'hypothèse la plus simple (136). L'infiltration lymphocytaire pourrait s'expliquer par une réaction auto-immune se développant même dans les organes non touchés par le VHC, dès lors qu'ils contiennent un épitope-cible. Les lymphocytes infiltrant ces glandes salivaires sont sélectionnés. Les molécules LFA et ICAM1 sont exprimées à la surface des lymphocytes locaux et des cellules épithéliales (158). Elles opèrent un premier tri. Il existe peut-être un lien de cause à effet entre le présence dans les glandes salivaires, d'une population donnée de lymphocytes T et la dotation de ces cellules en récepteurs d'antigènes. Mais le fait n'a jamais été vérifié.

Cependant, la présence d'ARN viral dans la salive et dans les cellules mononucléées circulantes de sujets infectés par le VHC, et l'existence de protéines virales au sein de la glande salivaire suggèrent des mécanismes plus complexes. Des peptides viraux sont probablement présentés aux lymphocytes CD 4 par des cellules épithéliales salivaires portant de façon aberrante des molécules HLA de classe II. Cette expression serait causée par la présence du virus dans les acini ou dans les canaux salivaires. Dans le modèle expérimental de la souris à qui le gène *tax* du virus HTLV1 a été transfecté, la prolifération épithéliale précède l'infiltration lymphocytaire (73). La chronologie des évènements dans ce modèle expérimental est importante. Néanmoins, il n'a jamais été possible de détecter jusqu'alors le génôme viral dans les glandes salivaires.

VI) EVOLUTION ET TRAITEMENT :

Le traitement des hépatites chroniques C repose aujourd'hui dur l'utilisation de l'interféron alpha, molécule anti-virale et immunomodulatrice.

A) POSOLOGIE ET DUREE DE L'INTERFERON :

Depuis l'autorisation de mise sur le marché, en 1991, dans cette indication, la posologie préconisée est de trois millions d'unités trois fois par semaine, par voie sous-cutanée (38, 143). Aucune indication de durée de traitement n'est donnée, mais elle est habituellement initialement de 6 mois (143). L'efficacité de traitements plus prolongés a été testée. Après 12 mois de traitement, le taux de "réponse complète" ne semble pas différent de celui obtenu aprés 6 mois ; cependant, la "réponse complète" semble plus prolongée (24, 123), ce qui a entrainé une modification récente de l'AMM. L'utilisation de doses plus élevées reste controversée, et les résultats contradictoires (15, 144).

B) EFFETS SECONDAIRES :

La tolérance de l'interféron alpha au long cours est bonne. Un syndrome pseudogrippal immédiatement après l'injection est observé chez la majorité des patients (82 p. cent des cas dans notre série), et souvent contrôlé par la prise de paracétamol. La survenue d'un effet indésirable plus sévère au cours du traitement rend nécessaire une diminution de la posologie dans moins de 14 p. cent des cas, et un arrêt du traitement dans 2 à 7 p. cent des cas (**179**). Dans notre étude, la survenue d'un effet indésirable a nécessité une diminution de la posologie ou un arrêt momentané du traitement dans 28 p. cent des cas, au total.

C) REPONSE AU TRAITEMENT :

Si l'on considère comme critère de réponse au traitement la normalisation sérique des transaminases, à l'arrêt du traitement, les résultats publiés montrent (**143**) :

- 35 p. cent de "non réponse", contre 25 p. cent dans notre série.

Cette différence peut s'expliquer par l'abstention thérapeutique, proposée à 18 p. cent des patients, motivée principalement par l'âge avancé.

- 15 p. cent de "réponse partielle", (14 p. cent dans notre série).
- 50 p. cent de "réponse complète", contre 61 p. cent dans notre série.

Parmi les "réponses complètes" à l'arrêt du traitement, il est clairement établi qu'une **rechute**, caractérisée par une réascension des transaminases, survient chez la moitié des malades au cours des 6 mois suivant l'arrêt du traitement (43 p. cent des cas dans notre série). On estime ainsi à moins de 20 p. cent des cas (11 p. cent dans notre série) le taux de réponse complète prolongée (**160**).

Enfin, des discordances ont été rapportées entre l'effet du traitement sur l'activité des transaminases, et les lésions histologiques hépatiques, ainsi que la virémie. En effet, chez les "répondeurs complets", une diminution significative de la virémie est habituelle (dans 80 p. cent des cas). Cependant, l'arrêt de la réplication, objectivée par l'absence d'ARN viral recherché par PCR, est inconstant (**99**). Chez la plupart des "répondeurs complets" qui gardent une réplication virale, une rechute est observée aprés l'arrêt du traitement (**43, 160**). Toutefois, dans de rares cas, les transaminases peuvent rester strictement normales pendant plusieurs années, malgré une recherche d'ARN viral positive par PCR (**37**). Pour les "non répondeurs" et les "répondeurs partiels", Poynard et coll. (**147**) ont également noté une amélioration des lésions histologiques hépatiques sous traitement.

Quoi qu'il en soit, l'association de transaminases normales à l'absence de virémie détectable à distance de l'arrêt du traitement semblent actuellement indispensables pour parler de réponse soutenue à long terme. Dans l'avenir, pour juger de l'efficacité du traitement, il sera donc nécessaire d'associer plusieurs critères, à la fois biochimiques, histologiques, et virologiques (PCR quantitative et charge virale).

D) FACTEURS PREDICTIFS :

Actuellement, un certain nombre de facteurs prédictifs de "réponse complète" ont été trouvés dans plusieurs travaux. Il s'agit du jeune âge, du sexe féminin, de la courte évolution de la maladie, de l'absence de cirrhose, d'une valeur basse de la gammaglutamyltranspeptidase, et de l'activité histologique hépatique faible (**84, 179**). Dans une analyse multivariée, l'absence de cirrhose et la durée plus courte de la maladie étaient les seules variables indépendantes (**22**).

Plus récemment, il a été suggéré qu' une concentration en fer hépatique plus basse serait un facteur prédictif de réponse au traitement (10, 137, 185). Enfin, d'autres facteurs sont proprement viraux et semblent jouer un rôle prédominant. Il est aujourd'hui bien établi que les malades infectés par le virus de sous-type 1b répondent moins bien au traitement (132). Il a également été montré que les "répondeurs complets " ont une charge virale significativement plus faible que les "non répondeurs", et ce, indépendamment du génotype viral (77, 155, 169).

En dehors de ces facteurs, l'induction d'anticorps neutralisants anti-interféron par le traitement pourrait être à l'origine d'**échappements** (dans 10 p. cent des cas), c'est à dire de réascension des transaminases sous traitement, après une normalisation initiale (43). De même, l'attitude thérapeutique est variable, face aux malades en échappement, en rechute, ou à ceux ayant des transaminases normales et une activité hépatique minime.

Au total, la connaissance de ces différents facteurs prédictifs ne permet pas de définir à priori quels malades doivent être traités ou non. Cependant, elle devrait permettre d'adapter l'indication, la posologie, et la durée du traitement au profil de chaque malade, afin de lui donner la plus forte probabilité de réponse soutenue à long terme.

E) AUTRES TRAITEMENTS :

L'efficacité de l'association de l'interféron à d'autres molécules est en cours d'évaluation. La ribavirine, analogue nucléosidique, est l'alternative la plus séduisante (151). Des études récentes ont suggéré que l'association ribavirine-interféron était responsable d'un taux significativement plus élevé de réponses soutenues à long terme (dans 82 p. cent des cas) que l'interféron seul (dans 28 p. cent des cas) (18, 98).

Par conséquent, le risque de récidiver l'infection à virus C après transplantation n'étant pas négligeable, surtout chez les patients ayant un génotype 1b, on peut espérer disposer, à moyen terme, de différentes solutions thérapeutiques adaptées pour chaque individu.

Au total, l'évolution à moyen terme de l'hépatite C est rarement péjorative. Lorsqu'un choix thérapeutique sera possible, on pourra enfin proposer à chaque malade, en fonction de l'ensemble des facteurs pronostiques qui lui sont propres, le traitement qui lui donnera le plus de chances d'obtenir une "réponse complète" à long terme, caractérisée par l'arrêt définitif de la réplication virale.

CONCLUSIONS

Etablir un lien entre l'infection chronique à virus C et les manifestations extra-hépatiques, les anomalies auto-immunes, les syndromes de Gougerot-Sjögren associés est un exercice très difficile et sujet à controverses. Les parts respectives de l'action cytopathogène directe du virus de l'hépatite C, de la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection virale, ou bien des altérations hépatocytaires dans la physiopathologie de la maladie sont encore mal élucidées.

Dans une population d'hépatites C chroniques clairement définie, nous avons donner des éléments de réponse quant au lien entre le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et le virus C :

- Dans cette population, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif existe avec une fréquence remarquable, même si sa prévalence varie en fonction des critères utilisés. Sa présence est statistiquement liée à l'âge avancé et à l'importance des lésions histologiques hépatiques.

- L'absence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, la rareté des manifestations systémiques classiquement observées au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif lui confèrent un caractère tout particulier.

- La constance du syndrome sec buccal, le parallélisme entre la sialadénite lymphocytaire et l'importance des lésions histologiques hépatiques permettent de s'interroger sur la responsabilité directe ou indirecte de ce virus sialotrope dans la physiopathogénie de cette connectivite.

Afin de mieux comprendre l'implication du virus de l'hépatite C dans le processus conduisant au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, plusieurs champs d'investigations sont ouverts.

En effet, l'étude immunohistologique des glandes salivaires, permettant d'identifier les sous-populations lymphocytaires, ainsi que l'étude des cytokines au sein des glandes salivaires permettraient une meilleure analyse des mécanismes physiopathologiques.

De même, la recherche d'un lien éventuel entre le Gougerot-Sjögren primitif et le génotype viral, ainsi que la détection de génôme viral dans les glandes salivaires seraient des arguments supplémentaires.

Annexes

ANNEXE n°1
SCORE HISTOLOGIQUE DE KNODELL (92)
-1981-

addition de 4 facteurs :

1) Nécrose périportale et Bridging (Piece Meal Necrosis = PMN)

- nulle	0
- PMN discrète	1
- PMN modérée (< 50% de la circonférence de la plupart des espaces portes)	3
- PMN marquée (> 50% de la circonférence de la plupart des espaces portes)	4
- PMN modérée + bridging	5
- PMN marquée + bridging	6
- Nécrose multilobulaire (> 2 lobules contigus)	10

2) Nécrose hépatocytaire et/ou dégénerescence hépatocytaire

- nulle	0
- légère (< 1/3 des lobules)	1
- modérée (entre 1/3 et 2/3 des lobules)	3
- marquée (> 2/3 des lobules)	4

3) Inflammation portale

- nulle	0
- légère (< 1/3 des lobules)	1
- modérée (entre 1/3 et 2/3 des lobules)	3
- marquée (> 2/3 des lobules)	4

4) Fibrose

- nulle	0
- Expansion fibreuse des espaces portes	1
- Fibrose en pont porto-portale ou porto-sus-hépatique (au moins deux)	3
- Cirrhose	4

ANNEXE n°2
GRILLE METAVIR (11)
-1993-

1) **L'activité histopathologique** nulle, minime, modérée, sévère (A0, A1, A2, A3) est quantifiée en fonction de :

♦ L'inflammation portale et/ou septale :

1. La quantification générale est l'intensité moyenne de l'infiltrat inflammatoire appréciée au faible grossissement sur l'ensemble des espaces portes et des septa. Elle est absente (0), minime (1), modérée (2), sévère (3).

2. Les nodules lymphoïdes avec ou sans centre germinatif sont absents (0), présents dans moins de 1/3 des espaces portes (EP) (1), dans 1/3 à 2/3 des EP (2), dans plus de 2/3 des EP (3).

♦ La nécrose :

1. La nécrose parcellaire péri-portale et/ou péri-septale est absente (0), minime (1), modérée (2), ou sévère (3). Cet item inclut aussi bien la nécrose acidophile isolée périportale, la lésion associant lymphocytes et nécrose acidophile, ou l'infiltrat lymphoïde isolé dissociant la lama bordante.

2. La nécrose acidophile intra-lobulaire est absente ou minime (0), modérée (1), ou sévère (2). Cette lésion exclut les nécroses situées à proximité immédiate des espaces portes ; elle inclue les corps acidophiles, les amas lympho-histiocytaires isolés ou l'association d'amas lympho-histiocytaires et de cellules nécrosées ; la présence d'un corps acidophile sur l'ensemble du fragment biopsique n'est pas pathologique ; la présence d'un corps acidophile par lobule est classée 1, la présence de plusieurs corps acidophiles par lobule correspond à une lésion classée 2.

2) **La fibrose** est nulle (F0), portale sans septa (F1) si les EP sont élargis, portale avec quelques septa (F2), septale sans cirrhose (F3), avec cirrhose (F4).

ANNEXE n°3

CRITERES DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN ADMIS PAR LE GROUPE D'ETUDE DE LA COMMUNAUTE EUROPEENNE (188) -1993-

1) SYMPTOMATOLOGIE OCULAIRE :

Réponse positive à au moins une des trois questions suivantes :

- Etes-vous gêné depuis plus de trois mois, par une sécheresse oculaire?
- Avez-vous, de temps en temps, la sensation de grains de sable, ou de graviers dans les yeux ?
- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?

2) SYMPTOMATOLOGIE BUCCALE :

Réponse positive à au moins une des trois questions suivantes :

- Avez-vous déjà eu la bouche sèche, pendant plus de trois mois ?
- Avez-vous eu, depuis votre âge adulte, des épisodes de gonflement des glandes salivaires?
- Est-ce qu'il vous arrive de boire pour avaler des aliments secs ?

3) SIGNES OCULAIRES OBJECTIFS :

déterminés par au moins un résultat positif, à l'un des deux tests suivants :

- Test de Schirmer $\leq$ 5 mm en cinq minutes.
- Test au rose bengale $\geq$ 4 selon le système défini par Van Bijsterveld.

4) ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE DE LA BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES :

$\geq$ 1 foyer par 4 mm^2 de tissu glandulaire.
(foyer : agrégat d'au moins 50 cellules mononucléées)

5) SIGNES SALIVAIRES OBJECTIFS :

déterminés par au moins un résultat positif, à l'un des trois tests suivants :

- scintigraphie salivaire.
- sialographie parotidienne.
- débit salivaire non stimulé $\leq$ 1,5 ml en quinze minutes.

6) AUTO-ANTICORPS :

Résultat positif à l'une des trois recherches suivantes :

- anticorps anti-SSA ou anti-SSB.
- facteurs antinucléaires.
- facteur rhumatoïde.

Le diagnostic est probable, en présence de trois items sur six.

Le diagnostic de certitude est établi, en présence de quatre items, acceptant comme paramètre sérologique uniquement la positivité des anticorps anti-SSA **ET** anti-SSB.

Les critères d'exclusion sont : un lymphome préexistant, une sarcoïdose, un syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA), et une maladie du greffon contre l'hôte.

ANNEXE n°4
CRITERES DE MANTHORPE et coll. (115)
POUR LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN
-1977-

basés sur des tests objectifs, pour chaque organe.

♦ **Kératoconjonctivite sèche :**

Résultats positifs à au moins deux des trois tests suivants :

- test de Schirmer : anormal si ≤ 10 mm en cinq minutes.
- temps de rupture des larmes : anormal si ≤ 10 s.
- score de Van Bijsterned : anormal si ≥ 4 points sur une échelle de zéro à neuf points (étude semi-quantitative par coloration au rose bengale à 1 %).

♦ **Xérostomie :**

Résultats positifs à au moins deux des trois tests suivants :

- débit salivaire non stimulé : anormal si ≤ 1,5 ml en quinze minutes.
- scintigraphie salivaire : anormale si sécrétion diminuée.
- biopsie des glandes salivaires accessoires : anormale si ≥ 1 foyer d'infiltrat lymphoplasmocytaire.

Le diagnostic est probable, si un seul des deux organes est atteint.
Le diagnostic de certitude s'établit, si les deux organes sont atteints.

ANNEXE n°5
CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DE CHISHOLM et coll. (26)
-1968-

Elle se fonde sur la taille et le nombre des follicules lymphoïdes

grade 0 : glande normale.
grade I : infiltrat léger.
grade II : infiltrat moyen à moins d'un foyer par 4 mm^2.
grade III : un foyer par mm^2.
grade IV : plus d'un foyer par 4 mm^2.

en sachant qu'un foyer est défini par l'agrégat de 50 cellules mononucléées.

ANNEXE n°6
CRITERES DE FOX et coll. (63)
POUR LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN
-1977-

basés sur 4 critères.

1) KERATOCONJONCTIVITE SECHE :

Résultats positifs aux deux tests suivants :

- test de Schirmer : anormal si ≤ 10 mm en cinq minutes.
- score de Van Bijsterned : anormal si ≥ 4 points sur une échelle de zéro à neuf points (étude semi-quantitative par coloration au rose bengale à 1 %).

2) XEROSTOMIE :

Résultats positifs aux deux tests suivants :

- sécheresse buccale symptomatique.
- débit salivaire non stimulé : anormal si ≤ 1,5 ml en quinze minutes.

3) ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE DE LA BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES :

≥ 1 foyer par 4 mm^2 de tissu glandulaire.
(foyer : agrégat d'au moins 50 cellules mononucléées)

4) AUTO-ANTICORPS :

Résultat positif à l'une des trois recherches suivantes :

- anticorps anti-SSA ou anti-SSB.
- facteurs antinucléaires > 1/160.
- facteur rhumatoïde > 1/160.

Le diagnostic est probable, en présence de 3 critères.

Le diagnostic de certitude s'établit, si les 4 critères sont réunis.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ABE K, KURATA T, SHIKATA T.
Visualization of virus-like particles in sera of chimpanzees and humans with blood-borne non-A, non-B hepatitis.
Chapt 3. Viral hepatitis C, D and E. Eds SHIKATA, PURCELL, UCHIDA 1991 ; 17-23. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.

(2) ABUAF N, LUNEL F, GIRAL P, BOROTTO E, LAPERCHE S, et al.
Non-Organ specific autoantibodies associated with chronic C virus ihepatitis.
J Hepatol, 1993 ; **18** : 359-364.

(3) ADAMSON TC, FOX RI, FRISMAN DM, HOWEL FV.
Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies.
J Immunol 1983 ; **130** : 203-208.

(4) AGNELLO V, CHUNG RT, KAPLAN LM.
A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia.
N Engl J Med, 1992 ; **19** : 1490-1495.

(5) AKAHANE Y, KOJIMA M, SUGAI Y, SAKAMOTO M, MIYAZAKI Y, et al.
Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease.
Ann. Intern. Med. , 1994 ; **120** : 748-752.

(6) ALMASIO P, PROVENZANO G, SCIMEMI M, CASCIO G, CRAXI A et al.
Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome.
Lancet, 1992 ; **339** : 989-990.

(7) ANDRIEU J, BARNY S, COLARDELLE P, MAISONNEUVE P, GIRAUD V, et al.
Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en Gastroentérologie. Rôle des biopsies per-endoscopiques.
Gastroenterol Clin Biol, 1995 ; **19** : 340-345.

(8) ANTINORI S, ESPOSITO R, ALIPRANDI CA, TADINI G.
Erythema multiforme and hepatitis C.
Lancet, 1991 ; **337** : 428.

(9) BARRIER JH, MAGADUR-JOLY G, GASSIN M.
Le virus de l'hépatite C : un agent étiologique improbable du syndrome de Gougerot-Sjögren.
Presse Med, 1993 ; **22** : 1108.

(10) BARTON A, CABLE E, SMITH L, BANNER B, BONKOVSKY H.
Distribution of iron in the liver predicts the response og chronic hepatitis C infection to interferon therapy.
Hepatology, 1993 ; **18** : 150.

(11) BEDOSSA P, BIOULAC-SAGE P, CALLARD P, CHEVALIER M, DEGOTT C, et al.
Quelle classification pour les hépatites chroniques ? Les leçons du virus de l'hépatite C.
Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 403-406

(12) BEDOSSA P, COHARD M, LAURENT-PUIG P, HOANG C, PASQUIER D, et al.
Corrélation entre les lésions histologiques et le génotype viral dans les hépatites chroniques à virus C (HCVC).
Gastroenterol Clin Biol, 1995 ; **19** : 83.

(13) BOROTTO E, LUNEL F, VALLA D, ABUAF N, PERRIN M, et al
Prévalence et signification des anticorps anti-organites non spécifiques du foie au cours des hépatites chroniques virales C.
Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 813-818.

(14) BOSCAGLI A, HATRON PY, CANVA V, HACHULLA E, JANIN A, et al.
Virus de l'hépatite C et pseudosyndrome de Gougerot-Sjögren.
Rev Med Interne, 1995 ; **16 (S1)** : S 54.

(15) BOSCH O, TAPIA L, QUIROGA JA, CARRENO V.
An escalating dose regimen of interferon alpha-2a in the tretment of chronic hepatitis C.
J Hepatol, 1993 ; **17** : 146-149.

(16) BRECHOT C.
Utilisation de la polymerase chain reaction (PCR) pour le diagnostic des infections par le virus de l'hépatite C.
Ann. Med. Interne, 1992 ; **143** : 379-380.

(17) BRESTERS D, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, REESINK HW, et al.
Sexual transmission of hepatitis C virus.
Lancet, 1993 ; **342** : 210-211.

(18) BRILLANTI S, GARSON J, FOLI M, WHITBY K, DEAVILLE R, et al.
A pilot study of combination therapy ribavirin plus interferon alfa-resistant chronic hepatitis C.
Gastroenterology, 1994 ; **107** : 812-817.

(19) BRONOWICKI JP, BIGARD MA.
Endoscopie digestive et risque de transmission du virus de l'hépatite C.
Gastroenterol Clin Biol, 1995 ; **19** : 337-339.

(20) BUSCARINI E, TANZI E, ZANETTI AR, SAVI E, SBOLLI G, et al.
High prevalence of antibodies to hepatitis C virus among family members of patients with anti-HCV positive chronic liver disease.
Scand J Gastroenterol, 1993 ; **28** : 343-346.

(21) CACOUB P, LUNEL FABIANI F, MUSSET L, PERRIN M, FRANGEUL L et al.
Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus.
Am J Med, 1994 ; **96** : 124-132.

(22) CAMMA C, CRAXI A, TINE F, ALMASIO P, DI MARCO V, et al.
Predictors of response to alpha-interferon (IFN) in chronic hepatitis C : a multivariate analysis on 361 treated patients.
Hepatology, 1992 ; **16** : 131.

(23) CARSON CW, CONN DL, CZAJA AJ, WRIGHT TL, BRECHER ME.
Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa.
J Rheumatol, 1993 ; **20** : 304-309.

(24) CHEMELLO L, PONTISSO P, ROSE KA, SIMMONDS P, BONETTI P, et al.
The long term response (LTR) to interferon alpha-2a (IFN-2a) in chronic hepatitis C is influenced by dose and duration of treatment and by the HCV serotype.
J Hepatol, 1993 ; **18 (suppl)** : S10-11.

(25) CHIARAMONTE M.
Household transmission of hepatitis C.
J Hepatol, 1991 ; **11** : S81.

(26) CHISHOLM DM, MASON DK.
Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease.
J Clin Path, 1968 ; **21** : 656-660.

(27) CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LR, BRADLEY DW, et al.
Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.
Science,1989 ; **244** : 359-362.

(28) DALAVANGA YA, DROSOS AA, MOUTSOPOULOS HM.
Labial salivary gland immunopathology inSjögren's syndrome.
Scand J Rheumatol, 1986 ; **S61** : 67-70.

(29) DE BANDT M.
Rôle du virus de l'hépatite C dans les cryoglobulinémies mixtes "essentielles" et le syndrome de Gougerot-Sjögren.
Presse Med, 1992 ; **21** : 1750-1752.

(30) DE BANDT M, RIBARD P, MEYER O, PALAZZO E, KAHN MF, et al.
Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection.
Arthritis Rheum, 1991 ; **34 (S9)** : S 72, A 41.

(31) DE CLERCK LS, BOURGEOIS N, KRUEGER GRF,STEVENS WJ.
Human Herpesvirus-6 in Sjögren's syndrome.
Chapt 22. Human Herpesvirus 6. Eds ABLASHI, KRUEGER, SALAHUDDIN 1992 ; 303-315. Elsevier Science Publishers BV, Aùsterdam.

(32) DEGROOTE J, DESMET V, GEDIGK P, KORB G, POPPER H, et al.
A classification of chronic hepatitis.
Lancet, 1968 ; **2** : 626-628.

(33) DE MITRI MS, POUSSIN K, BACCARINI P, PONTISSO P, D'ERRICO A, et al.
HCV-associated liver cancer without cirrhosis..
Lancet, 1995 ; **345** : 413-415.

(34) DENIS F, MARTIN P, RANGER S.
Diagnostic virologique des infections par le virus de l'hépatite C.
L'Eurobiologiste, 1992 ; **200** : 231-241.

(35) DE WAAL-MALEFYT R, HAANER J, SPITS H, et al.
Interleukin 10 and viral Il-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via down-regulation of class II major histocompatibility complex expression.
J Exp Med, 1991 ; **174** : 915-924.

(36) DE WILDE PCM, BAAK JPA, VAN HOUWELINGEN JC, KATER L, SLOOTWEG PJ.
Morphometric study of histologic changes in sublabial salivary gland due to aging process.
J Clin Pathol, 1986 ; **39** : 406-417

(37) DI BISCEGLIE AM, HOOFNAGLE JH.
Therapy of chronic hepatitis C with alpha-interferon : the answer ? or more questions ?
Hepatology, 1991 ; **13** : 601-603.

(38) DI BISCEGLIE AM, MARTIN P, KASSIANIDES C, LISSER-MELMAN M, MURRAY L, et al.
Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C : a randomized, double-bind, placebo-controlled trial.
N Engl J Med, 1989 ; **321** : 1506-1510.

(39) DINE G, BRAHIMI S.
Thrombopénie de l'adulte associée à une sérologie VHC positive.
Presse Med, 1993 ; **22** : 269.

(40) DIVANO MC, PARODI A, REBORA A.
Lichen planus, liver kidney microsomal (LKM1) antibodies and hepatitis C virus antibodies.
Dermatology, 1992 ; **185** : 132-133.

(41) DOMINGO P, RIS J, MARTINEZ E, CASAS F.
Erythema nodosum and hepatitis C.
Lancet, 1993 ; **336** : 1377.

(42) DONAHUE JG, MUNOZ A, NESS PM, BROWN DE, YAWN DH, et al.
The declining risk of post-transfusion hepatitis C infection.
N Engl J Med, 1992 ; **327** : 369-373.

(43) DOUGLAS DD, RAKELA J, HSIANG JL, HOLLINGER FB, TASWELL HF, et al.
Randomized controlled trial of recombinant alpha-2a interferon for chronic hepatitis C. Comparaison of alanine aminotransferase normalization versus loss of HCV RNA and anti-HCV IgM.
Dig Dis Sci, 1993 ; **38** : 601-607.

(44) DOUTRELEPONT JM, ADLER M, WILLEMS M, DUREZ P, YAP SH.
Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis.
Lancet, 1993 ; **341** : 317.

(45) DUPONT J, ORGIAZZI J, BURGER A.
Maladies auto-immunes et traitement par l'IFN-alpha : revue de la littérature à propos d'un cas d'hyperthyroïdie.
Rev Med Interne, 1993 ; **14** : 93-99.

(46) DUSHEIKO GM, SMITH M, SHEUER PJ.
Hepatitis C virus transmitted by human bite.
Lancet, 1990 ; **336** : 503-504.

(47) DUSSAIX E.
Le virus de l'hépatite C.
La lettre de l'infectiologue, 1995 ; **4** : 116-120.

(48) EGUSHI K, METSUOKA N, IDA H, NAKASHIMA M, SAKAI M et al.
Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-1 : clinical and laboratory features.
Ann Rheum Dis, 1992 ; **51** : 769-776.

(49) EL-KABIR M, SCULLY C, PORTER S, MACNAMARA E.
Liver function in UK patients with oral lichen planus.
Clin Exp Dermatol, 1992 ; **18** : 12-16.

(50) ESTEBAN JI, VILADOMIU L, GONZALES A, ROGET M, GENESCA J, et al.
Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain.
Lancet, 1989 ; **2** : 294-297.

(51) FARGION S, PIPERNO A, CAPPELLINI MD, SAMPIETRO M, FRACANZANI AL, et al.
Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda : evidence of a strong association.
Hepatology, 1992 ; **16** : 1322-1326.

(52) FERRI C, GRECO F, LONGOMBARDO, et al.
Antibodies against hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia patients.
Infection, 1991 ; **19** : 417-420.

(53) FILLET AM, RAGUIN G, AGUT H, BOISNIC S, AGBO-GODEAU S et al.
Evidence of human herpesvirus 6 in Sjögren's syndrome and sarcoidosis.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992 ; **11** : 564-566.

(54) FIORENTINO DF, BOND MW, MOSMANN TR.
Two types of mouse T helper cells. TH2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by TH1 clones.
J Exp Med, 1989 ; **170** : 2081-2086.

(55) FLAMAND L, GOSSELIN J, ABLASHI DV, D'ADDARIO M, HISCOTT J, et al. *Dual effect of HHV-6 on mononuclear cells : induction of IL-1 b and TNF-a but suppression of IL-6 synthesis.*
Submitted.

(56) FLESCHER E, TALAL N.
Do viruses contribute to the development of Sjögren's syndrome?
Am J Med, 1991 ; **90** : 283-285.

(57) FOSTER H, WALKER D, CHARLES P, KELLY C, CAVANAGH G, et al.
Association of Dr3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndromein a family study.
Br J Rheumatol, 1992 ; **31** : 309-314.

(58) FOX R, CARSTENS S, FONG S, ROBINSON CA, HOWELL F, et al.
Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum 1982 ; **25** : 419-422.

(59) FOX RI, BUMOL T, FANTOZZI R, BONE R, SCHREIBER R.
Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum 1986 ; **29** : 1105-1111.

(60) FOX RI, HUGLI TE, LANIER LL, MORGAN EL, HOWELL F.
Salivary gland lymphocytes in primary Sjögren's syndrome lack lymphocyte subsets defined by Leu 7 and Leu 11 antigens.
J Immunol 1985 ; **135** : 207.

(61) FOX RI, LUPPI MJ.
Reactivation of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome.
Springer Semin Immunopathol, 1991 ; **13** : 1-15.

(62) FOX RI, LUPPI MJ, KANG HO-IL.
Detection of high levels of human herpes virus-6 DNA in a lymphoma of a patient with Sjögren's syndrome.
J Rheum, 1993 ; **20** : 4.

(63) FOX RI, ROBINSON CA, CURD JG, KOZIN F, HOWELL FV.
Sjögren's syndrome proposed criteria for classification.
Arthritis Rheum, 1986 ; **29** : 577-585.

(64) FOX RI, THEOFILOPOLOS AN, ALTOMAN A.
Production of interleukin 2 (IL 2) by salivary gland lymphocytes in Sjögren 's syndrome. Detection of reactive cells by using antibody directed to synthetic peptides of IL 2.
J Immunol 1985 ; **135** : 3109.

(65) FRANCO A, VALESINI G, BARNABA V, SILVAGNI C, TIBERTI A, et al.
Class II MHC antigen expression in epithelial cells of salivary glands from patients with Sjögren's syndrome.
Exp Rheumatol 1987 ; **5** : 199-203.

(66) FRANGEUL L, LUNEL F, MUSSET L, CRESTA P, LOISEAU P, et al.
Analyse multivariée des facteurs impliqués dans la production de cryoglobulines chez les patients atteints d'hépatite C.
Congrès National de la Société Française de Microbiologie, Tours, 2-5 Mai 1995.

(67) FRIED MW, SHINDO M, FONG TS, FOX PC, HOOFNAGLE JH, et al.
Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C.
Gastroenterology, 1992 ; **102** : 1306-1308.

(68) FRISONI M, BAFFONI L, MINIERO R, BONI P, FALASCONI C, et al.
Virus de l'hépatite C et syndrome de Sjögren : quel lien ?
Presse Med, 1994 ; **23** : 1272.

(69) GERMANAUD J, CAUSSE X, DHUMEAUX D.
Transmission de l'hépatite C lors des piqûres accidentelles. Evaluation du risque.
Presse Med, 1994 ; **23** : 1078-1082.

(70) GOLDING PL, BOWN R, MASON AMS, TAYLOR E.
"Sicca complex" in liver disease..
Br Med J, 1970 ; **4** : 340-342.

(71) GORDON SC, ELLOWAY RS, LONG JC, DMUCHOWSKI CF.
The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission, blood transfusion vs. intravenous drug use.
Hepatology, 1993 ; **18** : 1338-1343.

(72) GOREVIC PD, KASSAB HJ, LEVO Y, KOHN R, MELTZER M, et al.
Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long term follow-up of 40 patients.
Am J Med, 1980 ; **69** : 287-308.

(73) GREEN JE, HINRICHS SH, VOGEL J, JAY G.
Exocrinopathy ressembling Sjögren's syndrome in HTLV-1 tax transgenic mice.
Nature, 1989 ; **341** : 72-74.

(74) Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologica (GISED).
Lichen planus and liver disease : a multicenter case control study.
Br Med J, 1990 ; **300** : 227-230.

(75) GUISSET M, KLOTZ F, DEBONNE JM, VITTE S.
Syndrome sec et hepatite virale chronique C de bas grade. A propos d'une série de 50 cas.
Rev Med Interne, 1993 ; **14** : 1006.

(76) HADDAD J, DENY P, MUNZ-GOTHEIL C, AMBROSINI JC, TRINCHET JC et al.
Lymphocytic sialadenitis of Sjögren 's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease.
Lancet, 1992 ; **339** : 321-323.

(77) HAGIWARA H, HAYASHI N, MITA E, TAKEHARA T, KASAHARA A, et al.
Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alpha therapy.
Gastroenterology, 1993 ; **104** : 877-883.

(78) HAYASHI J, et al.
Prevalence of antibody to hepatitis C virus in haemodialysis patients.
Am J Epidemiol, 1991 ; **134** : 651-657.

(79) HERRERO C, VICENTE A, BRUGUERA M, ERCILLA MG, BARRERA JM, et al.
Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda ?
Lancet, 1993 ; **341** : 788-789.

(80) HIROHATA S, INOUE T, ITO K.
Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection.
Intern Med, 1992 ; **31** : 493-495.

(81) HOLSEN DS, HARTHUG S, MYRMEL H.
Prevalence of antibody to hepatitis C virus and association with intravenous drug abuse and tattooning in a national prison in Norway.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1993 ; **12** : 673-676.

(82) HSU HH.
Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction.
Hepatology, 1991 ; **14** : 763-767.

(83) HSU DH, DE WAAL-MALEFYT R, FIORENTINO DF, et al.
Expression of interleukin 10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1.
Science, 1990 ; **250** : 830-832.

(84) II NO S, HINO K, KUROKI T, SUZUKI H, YAMAMOTO S.
Treatment of chronic hepatitis C with high dose interferon alpha-2b : a multicenter study.
Dig Dis Sci, 1993 ; **38** : 612-618.

(85) ITESCU S, BRANCATO LJ, BUXBAUM J, GREGERSEN PK, RIZK CC, et al.
A diffuse infiltrative CD8 lymphocytisis syndrome in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection : a host immune response associated with HLA-DR5.
Ann Intern Med, 1990 ; **112** : 3-10.

(86) IWARSON S, NORKRANS G, WEJSTAL R.
Hepatitis c : natural history of a unique infection.
Clin Infec Dis, 1995 ; **20** : 1361-1370.

(87) JOHNSON RJ, GRETCH DR, YAMABE H, HART J, BACCHI CE, et al.
Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection.
N Engl J Med, 1993 ; **18** : 465-470.

(88) JORGENSEN C, PERNEY P, LEGUFFE MC, BOLOGNA C, SERRE I, et al.
Association between hepatitis C virus and Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum, 1994 ; **37 (S9)** : S 207.

(89) JUBERT C, PAWLOTSKY JM, POUGET F, ANDRE C, DEFORGES L, et al.
Lichen planus and hepatitis C virus - related chronic active hepatitis.
Arch Dermatol, 1994 ; **130** : 73-76.

(90) KARAMERIS A, GORGOULIS V, ILIOPOULOS A, FRANGIA C, KONTOMERKOS T et al.
Detection of the Epstein Barr viral genome by an in situ hybridization method in salivary gland biopsies from patients with secondary Sjögren's syndrome.
Clin Exp Rheumatol, 1992 ; **10** : 327-332.

(91) KING PD, McMURRAY RW, BECHERER PR.
Sjögren's syndrome without mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection.
Am J Gastroenterol, 1994 ; **89** : 1047-1050.

(92) KNODDELL RG, ISHAK KG, BLACK WC, CHEN TS, CRAIG R, et al
Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in assymptomatic chronic active hepatitis.
Hepatology, 1981 ; **1** : 431-435.

(93) KOMIYAMA K.
HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment.
Lancet, 1991 ; **338** : 572-573.

(94) KOWAL GJ, RUSTGI VK, BAROUDY BM.
Detection of hepatitis C virus-specific antigens in semen from non-A, non-B hepatitis patients.
Dig Dis Sci, 1992 ; **35** : 641-644.

(95) KRAWITT EL, RAKELA J.
Antinuclear antibodies (ANA) and antismooth antibodies (ASMA) in hepatitis C virus infection (abstract).
The 8th triennal Congress International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Tokyo : May 10-14 1992 ; **189**.

(96) LACOUR JP, ORTONNE JP.
Manifestations cutanées et muqueuses de l'hépatite C.
Concours Med, 1995 ; **117** : 405-410.

(97) LACOUR JP, BODOKH I, CASTANET J, BEKRI S, ORTONNE JP.
Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C virus.
Br J Dermatol, 1993 ; **128** : 121-123.

(98) LAI MY, YANG PM, KAO JH, WANG JT, LEE HS, et al.
Combination therapy of alpha-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C : an interim report.
Hepatology, 1993 ; **18** : 93.

(99) LAU JYN, DAVIS GL, KNIFFEN J, QIAN KP, URDEA MS, et al.
Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C.
Lancet, 1993 ; **341** : 1501-1504.

(100) LAU JYN, DAVIS GL, ORITO E, QIAN KP, MIZOKAMI M.
Significance of antibody to the host cellular gene derived epitope GOR in chronic hepatitis C virus infection.
J Hepatol, 1993 ; **17** : 253-257.

(101) LINDHAL G, KEDFORS E, KLADRESKOG L, FORSUM U.
Epithelial HLA-DR expression and T lymphocyte subsets in salivary glands in Sjögren's syndrome.
Clin Exp Immunol, 1985 ; **61** : 475-482.

(102) LOBREGLIO G, SALERNO L, CIULIO A, GIODARNO M, GRECO G, et al.
SSA/SSB autoantibodies in patients with chronic HVC liver disease.
J Hepatol, 1993 ; **17** : S 32.

(103) LÖHR HF, GERKEN G, MICHEL G, BRAUN HB, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE KH.
In vitro secretion of anti-GOR protein and anti-hepatitis C virus antibodies in patients with chronic hepatitis C.
Gastroenterology, 1994 ; **107** : 1443-1448.

(104) LOK ASF, CHIEN D, CHOO QL.
Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens : comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients.
Hepatology, 1993 ; **18** : 497-502.

(105) LOPEZ MORANTE AL, SAEZ-ROYUELA F, CASANOVA VALERO F, YUGUERO DEL MORAL L, MARTIN LORENTE JL, et al.
Immune thombocytopenia after α-interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C.
Amm J Gastroenterol, 1992 ; **87** : 809-810.

(106) LOUSTAUD-RATTI V, MITREA L, VIDAL E, DELAIRE L, LABROUSSE F, et al.
Sicca syndrome and HCV chronic liver disease.
Eur J Intern Med, 1994 ; **5** : 181.

(107) LUNEL F.
Hépatite C et anomalies immunologiques.
Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 829-838.

(108) LUNEL F.
Hepatitis C virus and autoimmunity : fortuitus association or reality ?
Gastroenterology, 1994 ; **107** : 1550-1555.

(109) LUNEL F, MUSSET L, CACOUB P, FRANGEUL L, CRESTA P et al.
Cryoglobulinemia in chronic liver diseases : role of hepatitis C virus and liver damage.
Gastroenterology, 1994 ; **106** : 1291-1300.

(110) MACFARLANE BM, BRIDGER C, TIBBS CJ, SALEH MG, FUZIO A, et al.
Virus-induced autoimmunity in hepatitis C virus infections ; a rare event.
J Med Virol, 1994 ; **42** : 66-72.

(111) MACFARLANE IG, SMITH HM, JOHSON PJ, BRAY GP, VERGANI D, et al.
Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis : pathogenic factor or false-positive result ?
Lancet, 1990 ; **335** : 754-757.

(112) MAGRIN S, CRAXI A, FIORENTINO G, FABIANO C, PROVENZANO G et al.
Is autoimmune chronic active hepatitis a HCV-related disease ?
J Hepatol, 1991 ; **13** : 56-60.

(113) MAGRIN S, PINZELLO G, CRAXI A, ALMASIO P, PAGLIARO L.
Anti-HCV, anti-GOR and autoimmunity.
Lancet, 1992 ; **339** : 871.

(114) MANNS MP, GRIFFIN KJ, SULLIVAN KF, JOHNSON EF.
LKM1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IId6, a cytochrome P-450 monooxygenase.
J Clin Invest, 1991 ; **88** : 1370-1378.

(115) MANTHORPE R, OXHOLM P, PRAUSE JU, SCHIODT M.
The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome.
Scand J Rheumatol, 1986 ; **61** : 19-21.

(116) MARCELLIN P, DESCAMPS V, MARTINOT-PEIGNOUX M, LARZUL D, XU L et al.
Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection.
Gastroenterology, 1993 ; **104** : 272-277.

(117) MARCELLIN P, POUTEAU M, MESSIAN O, BOK B, ERLINGER S, et al.
Virus de l'hépatite C, interféron alpha et dysthyroïdie.
Gastroenterol Clin Biol, 1993 ; **17** : 887-891.

(118) MARIETTE X, AGBALIKA F, DANIEL MT, BISSON M, LAGRANGE P et al.
Detection of human T lymphotropic virus type I tax gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum, 1993 ; **36** : 1423-1428.

(119) MARIETTE X, GOZLAN J, CLERC D, BISSON M, MORINET F.
Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome.
Am J Med, 1991 ; **90** : 286-293.

(120) MARIETTE X, ZERBIB M, JACCARD A, SCHENMETZLER C, DANON F, et al.
Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum, 1993 ; **36** : 280-281.

(121) MARSON P, OSTUNI PA, VICARIOTO M, ONGARO G, GAMBARI PF.
Anti-hepatitis C virus serology in primary Sjögren's syndrome : no evidence of cross-reactivity between rhumatoid factor and specific viral proteins.
Clin Exp Rheum, 1992 ; **10** : 661-662.

(122) MATTHEWS JB, DEACON EM, KITAS GD, SALMON M, POTTS AJC, et al. *Primed and native helper T cells in labial glands from patients with Sjögren's syndrome.*
Virchows Archiv A Pathol Anat, 1991 ; **419** : 191-197.

(123) METRAU JM, and the French Group for the study of NANB/C Chronic Hepatitis Treatment.
Results of long term interferon treatment in non-A non-B chronic active hepatitis.
Gut, 1993 ; **34 (suppl)** : S112-113.

(124) MICHITAKA K, DURAZZO M, TILLMANN HL, WALKER D, PHILIPP T, et al.
Analysis of hepatitis C virus genome in patients with autoimmune hepatitis type 2.
Gastroenterology, 1994 ; **106** : 1603-1610.

(125) MITA E, HAYASHI N, HAGIWARA H, UEDA K, KANAZAWA Y, et al.
Predicting interferon therapy efficacy from hepatitis C virus genotype and RNA titer.
Dig Dis Sci, 1994 ; **39** : 977-982.

(126) MITSUI T, IWANO K, MASUKO K, YAMAZAKI C, OKAMOTO H, et al.
Hepatitis C virus infection in medical personnel after needle-stick accident.
Hepatology, 1992 ; **16** : 1109-1114.

(127) MOSMANN TR, CHERWINSKI H, BAND MW, GIEDLIN MA, COFFMAN RI.
Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.
J Immunol, 1986 ; **136** : 2318-2323.

(128) MOUTSOPOULOS HM, HOOKS JJ, CHAN CC, DALAVANGA YA, SKOPOULI FN, et al.
HLA-DR expression in labial salivary gland tissues in Sjögren's syndrome.
Ann Rheum Dis, 1986 ; **45** : 677-683.

(129) MOUTSOPOULOS HM, PAPADOPOULOS GK.
Possible viral implication in the parhogenesis of Sjögren's syndrome.
Eur J Med, 1992 ; **1** : 219-223.

(130) MOUTSOPOULOS HM, PAPADOPOULOS GK, YOUINOU P.
Le syndrome de Gougerot-Sjögren : le virus au banc des accusés.
Ann Med Interne, 1994 ; **145** : 25-31.

(131) MURATORI L, ZAULI D, GIOSTRA F, BALLARDINI G, LENZI M, et al.
LKM1 appearance in a HLA-DR3+ patient with chronic hepatitis C during interferon treatment.
J Hepatol, 1993 ; **17** : 259-260.

(132) NOUSBAUM JB, POL S, GIGOU M.
HCV genotype II is associated to liver cirrhosis, cancer and low response to interferon alpha in European patients.
Hepatology, 1993 ; **18** : 88.

(133) NOUSBAUM JB, POL S, NALPAS B, LANDAIS P, BERTHELOT P, et al.
Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy.
Ann Intern Med, 1995 ; **122** : 161-167.

(134) OGASAWARA S, KAGE M, KOSAI K, SHIMAMATSU K, KOJIRO M.
Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers.
Lancet, 1993 ; **341** : 561.

(135) OHTO H, TERAZAWA S, SASAKI N, HINO K, ISHIWATA C, et al.
Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants.
N Engl J Med, 1994 ; **330** : 744-750.

(136) OLDSTONE MBA.
Molecular mimicry : cross-reactivity between microbe and hosts proteins as a cause of autoimmunity.
Curr Tropics Microbiol Immunol, 1989 ; **145** : 1-135.

(137) OLYNIK J, REDDY R, DI BISCEGLIE AM, JEFFERS LJ, PARKER T, et al.
Hepatic iron concentration as a predictor response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C.
Hepatology, 1993 ; **18** : 90.

(138) OXHOLM P.
Primary Sjögren's syndrome : clinical and laboratory markers of disease activity.
Seminars Arthritis Rheum, 1992 ; **22** : 114-126.

(139) PAPADOPOULOS GK, MOUTSOPOULOS HM.
Slow viruses and the immune system in the pathogenesis of local tissue damage in Sjögren's syndrome.
Ann Rheum Dis, 1992 ; **51** : 136-138.

(140) PAPO T, MARCELLIN P, BERNUAU J, DURAND F, POYNARD T, et al.
Auto-immune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon.
Ann Intern Med, 1992 ; **116** : 51-53.

(141) PAWLOTSKY JM, BEN HAYIA M, ANDRE C, VOISIN MC, INTRATOR L, et al.
Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis ; a prospective case-control study.
Hepatology, 1994 ; **19** : 841-848.

(142) PAWLOTSKY JM, BOUVIER M, FROMONT P, DEFORGES L, DUVAL J, et al.
Virus de l'hépatite C et purpura thrombopénique auto-immun.
Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 33.

(143) PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D.
Le traitement de l'hépatite chronique C.
Presse Med, 1995 ; **24** : 161-163.

(144) PAWLOTSKY JM, MARCELLIN P, TREPO C, DHUMEAUX D.
Traitement des hépatites virales C.
Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 362-373.

(145) PAWLOTSKY JM, ROUDOT-THORAVAL F, SIMMONDS P, MELLOR J, BEN YAHIA M et al.
Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes.
Ann Intern Med, 1995 ; **122** : 169-173.

(146) POET JL, TONOLLI-SCRABIAN I, GARNIER PP.
Chronic hepatitis C and Sjögren 's syndrome.
J Rheumatol, 1994 ; **21** : 1376-1377.

(147) POYNARD T, BEDOSSA P, CHEVALLIER M, MATHURIN P, LEMONNIER C, et al.
A comparaison of three interferon alfa-2b regimen's for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis.
N Engl J Med, 1995 ; **332** : 1457-1462.

(148) POZZATO G, MORETTI M, FRANZIN F.
Severity of liver disease with different hepatitis C viral clones.
Lancet, 1991 ; **338** : 509.

(149) RANGER S, MARTIN P, ROUSSANE MC, DENIS F.
Prevalence of hepatitis C virus antibodies in the general population and in selected groups of patients in Limoges, France.
Gut, 1993 ; **Sup** : S50-S51.

(150) RANGER-ROGEZ S, VIDAL E, LABROUSSE F, RICHE A, VIDAL J, COLLINEAU M, et al.
Large-Scale study suggests no direct link between Human Herpesvirus-6 and primary Sjögren's syndrome.
J Med Virol, 1995 ; (submitted).

(151) REICHARD O, ANDERSSON J, SCHVARCZ R, WEILAND O.
Ribavirin treatment for chronic hepatitis C.
Lancet, 1991 ; **337** : 1058-1061.

(152) REICHEL M, MAURO TM.
Urticaria and hepatitis C.
Lancet, 1990 ; **336** : 822-823.

(153) RICHARDET JP, LONS T, JOHANET C, ABOURACHED A, RAFFOUX C et al.
Prévalence et caractéristiques des anticorps anti-tissus au cours des hépatites chroniques dues au virus de l'hépatite C.
Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 819-823.

(154) ROLACHON A, PASQUIER D, GIRARD M, ARVIEUX J, BICHARD P et al.
Existe-t-il un lien entre la présence d'auto-anticorps ou d'une cryoglobulinémie mixte et les caractères cliniques et histologiques de l'hépatite virale C ?
Br J Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 251-256.

(155) ROMEO R, POL S, BERTHELOT P, BRECHOT C.
Eradication of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy.
Ann Intern Med, 1994 ; **121** : 276-278.

(156) ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D, et le Groupe d'Etude de la Prévelence et de l'Epidémiologie des Hépatites C.
Prévalence, gravité, et facteurs de risque des hépatites chroniques C en France. Gastroenterol Clin Biol, 1994 ; **18** : 1080.

(157) RUBIN RA, FALESTINY M, MALET PF.
Chronic hepatitis C. Advances in diagnosis testing and therapy.
Arch Intern Med, 1994 ; **154** : 387-392.

(158) ST CLAIR EW, ANGELLILO JC, SINGER KH.
Expression of cell-adhesion molecules in the salivary gland microenvironment of Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum 1992 ; **35** : 62-66.

(159) ST CLAIR EW.
Sjögren's syndrome and autoimmunity. Clinical and molecular aspects of autoimmune diseases.
Concepts in Immunopathology. Cruse JM, Lewis RE (eds) 1992 ; **8** : 161-188.

(160) SARACCO G, ROSINA F, ABATE ML, CHIANDUSSI L, GALLO V, et al.
Long term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon alpha-2b.
Hepatology, 1993 ; **18** : 1300-1305.

(161) SARACCO G, TOUSCOZ A, DURAZZO M, ROSINA F, DONEGANI E, et al.
Autoantibodies and response to interferon in patients with chronic viral hepatitis.
J Hepatol, 1990 ; **11** : 339-343.

(162) SASSIGNEUX P, MICHEL P, JOLY P, COLIN R.
Lichen plan cutanéo-muqueux éruptif au cours du traitement d'une hépatite C chronique par interféron alpha.
Gastroenterol Clin Biol, 1993 ; **17** : 764.

(163) SCHEUER PJ.
Classification of chronic viral hepatitis : a need for reassessment.
J Hepatol, 1991 ; **13** : 372-374.

(164) SCHIODT M, GREENSPAN D, LEVY JA, et al.
Does HIV cause salivary gland disease ?
AIDS 1989 ; **3** : 819-822.

(165) SEEF LB, ALTER HJ.
Spousal transmission of hepatitis C virus.
Ann Intern Med, 1994 ; **120** : 807-809.

(166) SEELIG R, RENZ M, BUNGER G, SCHROTER H, SEELIG HP.
Anti-LKM1 antibodies determined by use of recombinant P450 IId6 in ELISA and Western Blot and their association with anti-HCV and HCV-RNA.
Clin Exp Immunol, 1993 ; **92** : 373-380.

(167) SHAPIRO CN.
Transmission of hepatitis viruses.
Ann Intern Med, 1994 ; **120** : 82-84.

(168) SHIM KS, et al.
Characteristics of Hepatitis C virus infection in long-term hemodialysis patients.
Gastroenterology, 1994 ; **106** : 983.

(169) SHINDO M, ARAI K, SOKAWA Y, OKUNO T.
Hepatic hepatitis C virus RNA as a predictor of a long-term response to alpha-interferon therapy.
Ann Intern Med, 1995 ; **122** : 586-591.

(170) SIEGEL LB, COHN L, NASHEL D.
Rheumatic manifestations of hepatitis C infection.
Semin Arthritis Rheum, 1993 ; **23** : 149-154.

(171) SILVA AE, HOSEIN B, BOYLE RW.
Diagnosis of chronic hepatitis C : comparison of immunoassays and the polymerase reaction.
Am J Gastroenterol, 1994 ; **89** : 493-496.

(172) SIMMONDS P, HOLMES EC, CHA TA.
Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region.
J Gen Virol, 1993 ; **74** : 2391-2399.

(173) SJOGREN MH, MACARTHY P, SEE A, PITTMAN P.
Risk of sexual transmission in hepatitis C varies with the clinical and histological diagnosis of sexual contact.
Gastroenterology, 1994 ; **106** : 988.

(174) SUETA T, O'GARRA A, MAC NEIL I, FISCHER M, BOND MW, et al.
Identification of a novel thymocyte growth promoting factor derived from B cell lymphomase.
Cell Immunol, 1990 ; **129** : 228-232.

(175) TAKAMATSU K, KOYANAGI Y, OKITA K, YAMAMOTO N.
Hepatitis C virus RNA in saliva.
Lancet, 1990 ; **336** : 1515.

(176) TALAL N, ASOFSKY R, LIGHTBODY P.
Immunoglobilin synthesis by salivary gland lymphoid cells in Sjögren's syndrome.
J Clin Invest, 1970 ; **49** : 49-54.

(177) TAKEI M, DANG M, DAUPHINEE MJ, TALAL N.
Autostimulation factors produced by B cells lines from patients with Sjögren's syndrome.
J Autoimmunity, 1990 ; **2** : 433-438.

(178) TASSOPOULOS NC, HATZAKIS A, DELLADETSIMA I, KOUTELOU MG, TODOULOS A, et al.
Role of Hepatitis C virus in acute non-A, non-B hepatitis in Greece : a 5-year prospective study.
Gastroenterology, 1992 ; **102** : 969-972.

(179) TINE F, MAGRIN S, CRAXI A, PAGLIARO L.
A meta-analysis of randomized clinical trials.
J Hepatol, 1991 ; **13** : 192-199.

(180) TODROS L, TOUSCOZ G, D'URSO N, DURAZZO M, ALBANO E, et al.
Hepatitis C virus-related chronic liver disease with autoantibodies to liver-kidney microsomes (LKM). Clinical characterization from idiopathic LKM-positive discorders.
J Hepatol, 1991 ; **13** : 128-131.

(181) TRAN A, QUARANTA JF, BENZAKEN S, THIERS V, CHAU HT, et al.
High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy.
Hepatology, 1993 ; **18** : 253-257.

(182) TREPO C, BIZOLLON T.
Limites de la sérologie du virus de l'hépatite C.
Gastroenterol Clin Biol, 1992 ; **16** : 495-497.

(183) VALLA D.
Transmission non transfusionnelle du virus de l'hépatite C.
Med Ther, 1995 ; **1** : 161-169.

(184) VAN DER POEL CL, CUYPERS HT, REESINK HW.
Hepatitis C six years on.
Lancet, 1994 ; **344** : 1475-1479.

(185) VAN THIEL D, FRIEDLANDER L, FAGIUOLI S, WRIGHT HI, IRISH W, et al.
Reponse to interferon α therapy is influenced by the iron content of the liver.
J Hepatol, 1994 ; **20** : 410-415.

(186) VENABLES PJW, TEO CG, BABOONIAN C, GRIFIN BE, HUGUES RA, et al.
Persistance of Epstein-Barr virus in salivary gland biopsies from healthy individuals and patients with Sjögren's syndrome.
Clin Exp Immunol, 1989 ; **75** : 359-364.

(187) VIDAL E, RANGER S, LOUSTAUD V, VERDIER M, LIOZON F, et al.
Suspected multiviral involvement in primary Sjögren's syndrome.
Clin Exp Rheumatol, 1994 ; **12** : 227-233.

(188) VITALI C, BOMBARDIERI S, MOUTSOPOULOS HM, BALESTRIERI G, BENCIVELLI W et al.
Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community.
Arthritis Rheum, 1993 ; **36** : 340-347.

(189) VITALI C, MAVRIDIS AK, SCIUTO M, TSOUFIAS AG, NERI R et al.
Anti-hepatitis C virus antibodies in primary Sjögren's syndrome : false positve results are related to hyper-γ-globulinaemia.
Clin Exp Rheumatol, 1992 ; **10** : 103-104.

(190) VITALI C, TAVONI A, SCIUTO M, MACCHERONI M, MORICONI L, et al.
Renal involvement in primary Sjögren's syndrome : a retrospective-prospective study.
Scand J Rheumatol, 1991 ; **20** : 132-136.

(191) WANG JT, WANG TH, LIN JT, SHEU JC, LIN SM, et al.
Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with post-transfusion hepatitis C infection.
Lancet, 1991 ; **337** : 48.

(192) WARNY M, BERNARD R, CORNU C, TOMASI JP, GEUBEL AP.
Anti-neutrophil antibodies in chronic hepatitis and the effect of alpha-interferon therapy.
J Hepatol, 1993 ; **17** : 294-300.

(193) WEILAND O, SCHVARCZ R.
Hepatitis C : virology, epidemiology, clinical course, and treatment.
Scand J Gastroenterol, 1992 ; **27** : 337-342.

(194) YABU K, KIYOSAWA K, AKO S, USUDA S, YOSHIZAWA K, et al.
Type C chronic hepatitis associated with thrombocytopenia in two patients.
J Gastroenterol Hepatol, 1994 ; **9** : 99-104.

(195) YANNOPOULOS DI, MOUTSOPOULOS HM, RONCIN S, PENNEC YL, YOUINOU P.
Conjunctival epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome express inapropriately major histocompatibility complex molecules, La (SSB) antigens and heat-shock proteins.
J Clin Immunol, 1992 ; **12** : 259-265.

(196) YOUINOU P, MACKENZIE L, LE MASSON G, PAPADOPOULOS NM, JOUQUAN J, et al.
CD5-expressing B lymphocytes in the blood and salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome.
J Autoimmunity, 1988 ; **1** : 185-194.

(197) ZANETTI AR, TANZI E, PACCAGNINI S, PRINCIPI S, PIZZOCOLO G, et al.
Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus.
Lancet, 1995 ; **345** : 289-291.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence de mes maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de le médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à des soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je la viole, et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION..... p16

PATIENTS ET MÉTHODES..... p22
I) CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE..... p23
A) CRITERES D'INCLUSION..... p23
B) CRITERES DE NON INCLUSION..... p25
II) RECUEIL DES DONNEES..... p26
1) Les caractéristiques épidémiologiques..... p26
2) Les éléments diagnostiques virologiques..... p27
3) Les éléments diagnostiques histologiques..... p27
3-1) Classification internationale..... p27
3-2) Index histologique d'activité..... p27
3-3) Grille Métavir..... p28
3-4) Surcharge ferrique..... p28
4) Les anomalies immunologiques associées..... p28
5) Les manifestations extra-hépatiques
en dehors du syndrome sec..... p29
6) La présence ou non d'un syndrome sec associé..... p29
6-1) Définition du syndrome sec..... p29
6-2) BGSA..... p30
6-3)Diagnostic de syndrome de Gougerot -Sjögren..... p30
7) Le traitement..... p30
8) L'évolution..... p30
III) ANALYSE DES DONNEES..... p31
1) Etude déscriptive..... p31
2) Etude statistique..... p31

RESULTATS : ETUDE DESCRIPTIVE..... p32
I) CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES..... p33
II) DIAGNOSTIC..... p35
A) BIOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE..... p35
B) MARQUEURS DE L'ACTIVITE VIRALE..... p36
1) PCR..... p36
2) PBH..... p36
2-1) Analyse histologique..... p36
2-2) Surcharge ferrique..... p37

III) ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES..... p38
A) ANTICORPS ANTI-NOYAU..... p38
B) ANTICORPS ANTI-TISSU NON SPECIFIQUES D'ORGANES..... p38
C) FACTEURS RHUMATOIDES..... p38
D) CRYOGLOBULINEMIE..... p38
E) AUTRES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES..... p39

IV) MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES..... p39
A) ANOMALIES HEMATOLOGIQUES..... p39
B) PREVALENCE DES AUTRES ATTEINTES..... p40
C) NOMBRE DE MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES..... p41
D) TYPES DE MANIFESTATIONS..... p42
1) Manifestations articulaires..... p42
2) Anomalies thyroïdiennes..... p42
3) Neuropathies..... p42
4) Atteintes cutanées..... p43
5) Syndrome de Raynaud..... p43
6) Atteinte rénale..... p43

V) RECHERCHE DU SYNDROME SEC ASSOCIE..... p43
A) PREVALENCE DU SYNDROME SEC..... p43
B) PREVALENCE DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN..... p43
1) Critères de Vitali et coll..... p43
2) Critères de Manthorpe et coll..... p44
3) Critères de Fox et coll..... p44
C) PREVALENCE DES DIFFERENTS CRITERES..... p45
1) Syndrome sec oculaire..... p45
2) Syndrome sec buccal..... p45
3) Biopsie des glandes salivaires accessoires..... p45
4) Critère immunologique..... p46
D) ANALYSE HISTOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES..... p47

VI) EVOLUTION ET TRAITEMENT..... p48
A) POSOLOGIE ET DUREE DU TRAITEMENT..... p49
B) EFFETS SECONDAIRES..... p49
C) REPONSE AU TRAITEMENT..... p50
D) EVOLUTION..... p52
1) Durée du suivi..... p52
2) Perdus de vue et recul aprés traitement..... p52
E) RESULTAT DU TRAITEMENT..... p52

RESULTATS : ETUDE STATISTIQUE..... p54
I) CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES GENERAUX..... p55
1) Existe-t-il une relation entre le sexe et l'âge ?..... p55
2) Existe-t-il une relation entre l'âge et le mode de contamination ?..... p55
3) Existe-t-il une relation entre le sexe et le mode de contamination ?..... p56
4) Existe-t-il une relation entre le mode de contamination et la durée d'évolution..... p56

II) ANALYSE HISTOLOGIQUE HEPATIQUE..... p56
1) Existe-t-il une relation entre le mode de contamination et les lésions histologiques hépatiques ?..... p56
2) Existe-t-il une relation entre la surcharge ferrique et les lésions histologiques hépatiques ?..... p57

III) SYNDROME SEC ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN..... p57
1) Existe-t-il des facteurs épidémiologiques favorisant la survenue de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren ?..... p57
2) L'existence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle liée aux lésions histologiques hépatiques dues au VHC ?. p60
3) La présence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle liée à d'autres manifestations extra-hépatiques ou aux anomalies immunologiques ?..... p60
4) Plus précisément, l'existence de syndrome sec ou de syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle liée à la présence d'arthralgies, de syndrome de Raynaud, de neuropathie, ou de cryoglobulinémie ?..... p61

IV) ANALYSE HISTOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES..... p61
1) L'analyse histologique des glandes salivaires est-elle liée aux facteurs épidémiologiques ?..... p61
2) L'analyse histologique des glandes salivaires est-elle liée aux lésions histologiques hépatiques ?..... p62

DISCUSSION..... p64
I) CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES..... p65
II) ACTIVITE VIRALE..... p68
A) SERODIAGNOSTIC ET PCR..... p68
B) ATTEINTE HISTOLOGIQUE HEPATIQUE..... p69

III) ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES..... p72
A) ANTICORPS ANTI-TISSUS..... p72
B) CRYOGLOBULINEMIE..... p74
1) Rappel..... p74
2) Prévalence des cryoglobulinémies..... p75
3) Lien entre VHC et cryoglobulinémie..... p75
4) Cryoglobulinémie et Facteur rhumatoïde..... p76
5) Cryoglobulinémie et syndrome sec..... p77
C) AUTRES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES..... p77

IV) MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES EN DEHORS DU SYNDROME SEC p78
A) MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES..... p78
B) ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE..... p79
C) ANOMALIES THYROIDIENNES..... p80
D) NEUROPATHIES ET SYNDROME DE RAYNAUD..... p81
E) ATTEINTE CUTANEE ET MUQUEUSE..... p82
F) ATTEINTE RENALE..... p83

V) SYNDROME SEC ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN..... p84
A) PHYSIOPATHOLOGIE DU SGS PRIMITIF..... p84
B) PREVALENCE DU VHC AU COURS DU SGS PRIMITIF..... p86
C) SYNDROME SEC ET SGS AU COURS DE L'INFECTION A VHC..... p88

VI) EVOLUTION ET TRAITEMENT..... p93
A) POSOLOGIE ET DUREE DE L'INTERFERON..... p93
B) EFFETS SECONDAIRES..... p94
C) REPONSE AU TRAITEMENT..... p94
D) FACTEURS PREDICTIFS..... p95
E) AUTRES TRAITEMENTS..... p96

CONCLUSION..... p98
Annexes..... p101
BIBLIOGRAPHIE..... p107
Serment d'Hippocrate..... p124

BON A IMPRIMER N° 78

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
SCD

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

A partir d'une étude prospective de 45 patients atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée, et virémique, la recherche de syndrome sec avec ou sans critères de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif a été systématique.

Les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques, et histopathologiques de ces syndromes secs sont décrites, ainsi que les manifestations extra-hépatiques imputables au virus C.

La fréquence du syndrome sec et du Gougerot-Sjögren au cours de l'hépatite C chronique est remarquable. L'analyse statistique a permis de corréler le syndrome sec à l'activité histologique hépatique.

Le rôle du virus C dans la physiopathogénie de cette affection reste à préciser.

MOTS-CLES : Hépatite chronique C
Virus de l'hépatite C
Syndrome sec
Gougerot-Sjögren (syndrome de)
Manifestations extra-hépatiques
Auto-immunité

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD