

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

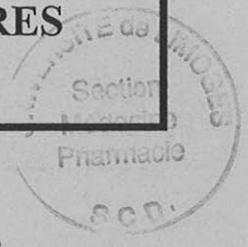
ANNEE 1997



THESE N°

11812

**PREVALENCE DE L'HEPATITE C
DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES**
ETUDE PROSPECTIVE SUR 123 CAS



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 23 mai 1997

PAR

Laurent LACOSTE
né le 05 /01 /1965 à ROCHEFORT SUR MER (17)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Le Professeur TREVES
M. Le Professeur BERTIN
M. Le Professeur LABROUSSE
Mme Le Professeur VIDAL
Mme Le Docteur LOUSTAUD-RATTI
Mme Le Docteur ROGEZ

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997

THESE N° 118

**PREVALENCE DE L'HEPATITE C
DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES
ETUDE PROSPECTIVE SUR 123 CAS**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE



présentée et soutenue publiquement le : 23 mai 1997

PAR

Laurent LACOSTE
né le 05 /01 /1965 à ROCHEFORT SUR MER (17)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Le Professeur TREVES
M. Le Professeur BERTIN
M. Le Professeur LABROUSSE
Mme Le Professeur VIDAL
Mme Le Docteur LOUSTAUD-RATTI
Mme Le Docteur ROGEZ

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

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
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
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
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 Lionel (C.S)	PEDIATRIE
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 ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
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

REMERCIEMENTS

**A NOTRE PRESIDENT DE THESE
A NOTRE DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur Le Professeur TREVES,

Professeur des Universités de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse
Votre culture médicale, votre dynamisme et votre ouverture d'esprit sont communicatives

veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde
reconnaissance pour votre enseignement et votre constante bienveillance

A NOS JUGES,

Monsieur Le Professeur LABROUSSE,

Professeur des Universités de Rééducation fonctionnelle
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous me faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse

Merci de m'avoir chaleureusement reçu dans votre service et
fait partager votre passion pour la Rhumatologie

veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse gratitude

Monsieur le Professeur BERTIN,

Docteur en Médecine
Docteur en sciences
Rhumatologue des Hôpitaux
Professeur des Universités de Thérapeutique

Ta compétence, ton sérieux et ta gentillesse sont des qualités que tout jeune Rhumatologue aime rencontrer tout au long de sa formation

sois en remercier

Madame Le Professeur VIDAL,

Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de service

Vous m'avez accueilli chaleureusement dans le secteur des soins intensifs de votre service
et vous m'avez accordé votre confiance

Votre dynamisme et votre disponibilité sont un exemple
veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance

Madame Le Docteur LOUSTAUD-RATTI

Praticien Hospitalier
Service de Médecine interne

Vous avez su me transmettre le virus de ce virus de l'hépatite C

Ce travail en est le résultat

soyez assurée de mon estime et de ma reconnaissance

Madame Le Docteur ROGÉZ

Praticien Hospitalier
Service de Virologie

Votre gentillesse, votre compétence et votre disponibilité m'ont été précieuses pendant ce travail

soyez en vivement remerciée

A Caroline et Henri,

en témoignage de mon amour et de votre patience

A mon Père,

" tel père tel fils"?

Merci de m'avoir laissé le choix d'embrasser une profession
qui restera toujours ta passion

A ma mère,

en témoignage de mon affection

A ma Famille,

A la Famille de Caroline,

en témoignage de mon affection

A tous mes collègues Internes et Rhumatologues,

en témoignage de mon amitié

Aux secrétaires, surveillantes et infirmières du service de Rhumatologie,

en remerciements du travail effectué ensemble

PLAN

INTRODUCTION :

REVUE DE LA LITTERATURE :

I - GENERALITES SUR L'HEPATITE C :

- A - Virologie et sérologies des infections par le Virus de l'Hépatite C (VHC)
- B - Mode de transmission
- C - Clinique
- D - Dépistage
- E - Hépatite C et Hépatites auto-immunes
- F - Manifestations extra-hépatiques de l'Hépatite C
- G - Traitement de l'Hépatite C

II - IMMUNOLOGIE ET HEPATITE C :

III - DESORDRES IMMUNOLOGIQUES ET HEPATITE C :

IV - RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET HEPATITE C :

- A - Cryoglobulinémie Mixte Essentielle (CME) et Hépatite C
- B - Périartérite Noveuse (PAN) et Hépatite C
- C - Syndrome Sec et Hépatite C
- D - Polyarthrites et Hépatite C
- E - Polymyosites et Hépatite C
- F - Lupus et Hépatite C
- G - Behcet et Hépatite C
- H - Maladie de Still et Hépatite C
- I - Fibromyalgies et Hépatite C

V - TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ASSOCIES AU VHC :

- A - L'Interféron
- B - La Corticothérapie
- C - Les Traitements de fond
- D - Interféron et auto-immunité

PATIENTS, MATERIELS ET METHODES :**I - PATIENTS :****II - MATERIELS ET METHODES :**

- A - Données de la biologie standard
- B - Sérologies de l'hépatite C

III - ANALYSES STATISTIQUES :**RESULTATS****I - ETUDE DE LA POPULATION GLOBALE DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES :**

- A - Sexe
- B - Age
- C - Mode de prise en charge
- D - Durée de la maladie
- E - Bilan biologique
- F - Bilan immunologique
- G - Sérologie de l'hépatite A
- H - Sérologie de l'hépatite B

II - RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET HEPATITE C : RESULTATS

- A - Prévalence des anticorps anti-HCV par méthode ELISA dans les rhumatismes inflammatoires (RI)
- B - Prévalence des hépatites chroniques à virus C (HCC) dans les RI
- C - Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des RI associés à une HCC. Etude comparative à la population de RI non infectée par le VHC (RI non VHC)

DISCUSSION**CONCLUSION****REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES****ANNEXES****ABREVIATIONS****SERMENT D'HIPPOCRATE**

INTRODUCTION

L'Hépatite C est une maladie de découverte récente, mais surtout un véritable problème de santé publique pour les années à venir.

En effet, l'évolution souvent prolongée est responsable d'une morbidité très importante avec pour conséquence un coût élevé.

Les manifestations hépatiques se situent au premier plan, mais depuis quelques années, il est décrit de nombreuses manifestations extra-hépatiques notamment rhumatologiques associées au virus de l'hépatite C.

Il paraît donc important pour nous, rhumatologues, de connaître cette nouvelle entité avec pour corollaire une application à des fins cliniques ou de recherche.

Actuellement, les recherches sur ce virus sont impressionnantes, mais l'étude de sa responsabilité dans certains rhumatismes inflammatoires n'en est qu'à son tout début.

A ce sujet, plusieurs questions essentielles se posent :

Si la Cryoglobulinémie Mixte Essentielle paraît étroitement liée à ce virus, qu'en est il pour les autres associations décrites?

- S'agit il d'une simple association ?

- ou le virus de l'Hépatite C prédispose t' il ou provoque t' il certaines manifestations rhumatologiques ?

Quelle est en définitive la véritable prévalence de l'hépatite C dans les Rhumatismes Inflammatoires?

C' est la question que nous nous sommes posés et à laquelle nous allons tenter de répondre en poursuivant l'étude que nous avons débuté durant le premier semestre de l'année 1995 (LACOSTE et col., 1996).

A ce jour, seule une autre étude du même type a été menée par TANAKA et col. en 1991 ne montrant pas d'association étroite entre maladie rhumatismale et virus de l'hépatite C (3% contre 2,78 % dans la population générale).

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

I - GENERALITES SUR L'HEPATITE C :

Le virus de l'Hépatite C (VHC) a été identifié par CHOO et col. en 1988 comme l'agent causal majeur des Hépatites non-A, non-B. Il s'agit d'un virus enveloppé, de 50 à 60 nm de diamètre, à ARN monocaténaire, de la famille des flavivirus.

C'est seulement en 1991, que ce petit virus a été visualisé en microscopie électronique (ABE et col., 1991) mais les progressions quant à sa connaissance et sa détection ont été rapides (DENIS et col., 1992).

L'ampleur de la population infectée (même si l'incidence est devenue plus faible) et le risque d'évolution grave en 10 à 30 ans font de l'infection à VHC un enjeu important de santé publique.

On estime à 500 à 600 000 sujets infectés en France, dont 80 % sont virémiques.

Ainsi, les tests de dépistage ont permis d'évaluer la prévalence des infections par le VHC de 0,7% à 1% dans la population générale (AYMARD et col., 1993 ; BRECHOT et col., 1992 ; GRABER et col., 1996).

A - VIROLOGIE ET SEROLOGIES DES INFECTIONS PAR LE VHC :

Si la découverte du VHC est davantage une conquête de la biologie moléculaire et plus particulièrement du génie génétique, que de la virologie classique, sa détection reste indirecte.

Initialement elle reposait sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre une protéine non structurale du virus (TREPO et col., 1990 ; BRECHOT et col., 1990). Actuellement, depuis l'amélioration des tests de dépistage (DENIS et col., 1992), il est également possible de reconnaître des protéines structurales ou du core viral.

La loi française fait obligation de réaliser deux tests différents sans autre précision, pour le diagnostic sérologique des infections par le VHC.

Les tests habituellement utilisés sont :

1- des tests immuno-enzymatiques de type ELISA, de troisième génération. Ils sont dits " de dépistage".

2- des tests dits " de validation ", qui sont fondés sur différentes techniques :

- Technique d'immunoblot (RIBA ou recombinant immunoblot assay), permettant la détection semi-quantitative des anticorps.
- Technique immunoenzymatique (DECISCAN), permettant l'individualisation d'anticorps associés à une infection par le VHC.

Parfois, pour affirmer l'évolutivité de l'Hépatite C (DUSSAIX et col., 1995 ; TREPO et col., 1992), il est demandé des techniques permettant la détection du génome viral :

- L'amplification génomique ou PCR (Polymerase Chain Reaction) (GRETCH et col., 1995).
- Le test de l'ADN branché.

Cependant, les modalités du dépistage semblent devoir se modifier depuis la conférence de consensus qui a siégé à PARIS le 16 et 17 Janvier 1997 (BONNAUD et col., 1997).

En effet, la sensibilité et la spécificité des tests ELISA se sont progressivement améliorées (TREPO et col., 1993) permettant aux tests de troisième génération actuellement disponibles de diminuer le nombre de sérums étiquetés "indéterminés", ainsi que le nombre de fausses sérologies positives. Ces tests possèdent à ce jour une sensibilité supérieure à 95% , ainsi qu'une haute spécificité si le ratio est supérieur à 2 (PAWLOTSKY et col., 1996).

Ceci permet en 1997 de recommander la réalisation d'un seul test ELISA en dépistage avec un rapport coût / efficacité acceptable. Un second prélèvement ne sera réalisé que si le premier test est positif, afin d'éliminer une erreur accidentelle.

Si le test ELISA est douteux une recherche de l'ARN du VHC est nécessaire pour valider l'infectiosité (PAWLOTSKY et col., 1996). La confirmation du test ELISA par un test sérologique analytique dit " de validation " est inutile (BONNAUD et col., 1997).

En France, il existe au moins 6 génotypes du VHC (SIMMONDS et col., 1993, 1994, 1995), qui chacun s'assortit de particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Par exemple, le génotype Ib., majoritaire en Europe de l'Ouest, est associé à la transmission transfusionnelle, à une infection évolutive et répond moins bien au traitement, alors que le génotype 3 est associé à la toxicomanie par voie intraveineuse, à une infection moins sévère et à une meilleure réponse au traitement.

B - MODE DE TRANSMISSION DU VHC :

Le mode de transmission n'est actuellement que partiellement connu.

1. La voie parentérale représente le principal mode de contamination (40 à 50 % des patients infectés par le VHC) : toxicomanie, transfusion sanguine ou de ses dérivés (GORDON et col., 1993), mais parfois Injections accidentelles avec un taux de séroconversion de 3 % (DESENCLOS et col., 1995 ; GERMANAUD et col., 1994), hémodialyse, endoscopie (BRONOWICKI et col., 1995), tatouage (SUN et col., 1996), acupuncture ou soins dentaires (KOMIYAMA et col., 1991).

2. La voie sexuelle bien que le taux de séroconversion soit faible (3 à 6 %) (BRESTERS et col., 1993).

3. La voie intrafamiliale (5 % des patients infectés par le VHC) lors du partage des objets de toilette, d'une contamination par la salive (SERFATY et col., 1995 ; BUSCARINI et col., 1993).

4. La transmission verticale mère - enfant, qui semble modeste (inférieure à 6 %) à la différence de ce qui existe pour l'hépatite B (ZANETTI et col., 1995).

La contamination de l'enfant par la mère est extrêmement rare et se voit surtout chez les mères virémiques (ROUDOT-THORAVALE et col., 1993) et le risque s'accroît si les mères sont séropositives pour le VIH.

Cependant, il n'est trouvé aucun facteur de risque évident chez 30 % des malades atteints d'Hépatite Chronique à virus C (HCC). On parle alors "d'Hépatite sporadique" (SERFATY et col., 1995).

C - CLINIQUE :

1 - HEPATITE VIRALE AIGUE C :

L'Hépatite virale C provoque habituellement peu de symptômes, en particulier à la phase aiguë. Après une période d'incubation variant de 5 à 12 semaines (les extrêmes étant de 2 à 26 semaines), les symptômes ne sont pas spécifiques et l'ictère est rarement présent (25 %).

Le profil biologique est plus évocateur car il existe une fluctuation caractéristique des transaminases (TA) avec des périodes de valeur normale.

2 - HEPATITE CHRONIQUE C (HCC) :

Le passage à la chronicité est assez probable lorsque l'élévation des TA persiste plus de 6 mois. L'hépatite chronique virale C n'est symptomatique que dans 25 à 39 % des cas. Les symptômes cliniques sont peu spécifiques et les transaminases sont généralement peu augmentées (ALAT > ASAT) et fluctuantes dans plus de 75 % des cas.

La Ponction Biopsie Hépatique (PBH) est nécessaire pour réaliser le diagnostic et apprécier la sévérité de l'atteinte hépatique. Certaines lésions histologiques sont plus volontiers présentes au stade chronique, en particulier : la stéatose, la présence de nodules lymphoïdes intraportaux et l'atteinte des canaux biliaires.

L'index histologique d'activité le plus largement employé est le score de KNODELL qui est fondé sur l'appréciation de 4 éléments (cf. Annexe n°6) :

- la nécrose périportale (0 à 10),
- la nécrose intralobulaire (0 à 4),
- l'inflammation portale (0 à 4),
- et la fibrose (0 à 4).

Mais ce score est mal adapté à l'hépatite C, et il a donc été proposé par 10 pathologistes français, une grille d'analyse informatisée appelée grille METAVIR (BEDOSSA et col., 1993), prenant en compte les lésions plus spécifiques.

Si le passage à la chronicité survient entre 50 à 70 % des cas, le risque de développer une cirrhose se situe autour de 20 % sur 20 ans et celui de développer un carcinome hépato-cellulaire d'environ 20 % après 10 ans d'évolution de la cirrhose (ZARSKI et col., 1995 : LUNEL et col., 1992).

D - DEPISTAGE DU VHC :

Celui ci est d'actualité car l'on considère qu'un quart seulement des sujets contaminés semble connaître son statut à l'égard du VHC.

Le dépistage "systématique" devrait être proposé dans les groupes à risques suivant (circulaire de Jean François GIRARD, Directeur général de la santé du 05/02/96) :

- Antécédents transfusionnels
- Antécédents de toxicomanie intraveineuse
- Entourage familial d'un sujet atteint d'hépatite C
- Existence d'un antécédent d'acte invasif, diagnostique ou thérapeutique (intervention, endoscopie, exploration endocavitaire)
- Anomalies lors d'un dosage de TA ou de la Gamma GT
- Atteinte inexplicquée de l'état général ou existence d'une asthénie persistante
- Les femmes enceintes.

Mais compte tenu du fort pourcentage d'infection dans les groupes à risques bien identifiés et du coût impossible à supporter par la collectivité d'un dépistage de masse, le jury recommande un dépistage plus ciblé des usagers de drogues par voie intraveineuse et nasale (dépistages itératifs) et des transfusés avant 1991.

Dans l'état actuel des connaissances, les personnels de santé, en dehors d'un accident susceptible d'être contaminant, ne constituent pas un groupe à risque justifiant un dépistage systématique et répété. Par contre la population carcérale mérite un effort tout particulier de dépistage et de prévention.

E - HEPATITE C ET HEPATITES AUTO-IMMUNES :

Ces dernières années, la frontière entre l'Hépatite Auto-Immune (HAI) et l'hépatite chronique C est devenue floue.

En effet, certains patients ayant une hépatite chronique C ont des taux bas d'anticorps antinoyaux, Anti-Muscles Lisses (AML) et anti-microsomes hépatiques et rénaux (LKM 1). Ces mêmes auto-anticorps sont, en général, observés dans les HAI.

Cette constatation fait donc supposer que le VHC peut provoquer une perturbation de l'immunomodulation et, par conséquent la production d'auto-anticorps et le déclenchement d'une réaction auto-immunitaire au niveau du tissu hépatique.

Au sein des hépatites auto-immunes, le VHC a été observé chez quelques patients atteints de l'HAI de type 2b, laquelle se caractérise par un taux bas d'auto-anticorps anti-LKM1 dont la cible est le cytochrome P 450 (MANNS et col. 1991). L'HAI de type 2b touche les adultes des deux sexes et possède une activité modérée. Sa réponse au traitement immunosuppresseur est faible tandis qu'elle est meilleure sous Interféron (INF) (HOMBERG et col., 1987 ; LUNEL et col., 1992).

Le mécanisme physiopathogénique de cette affection serait une cytotoxicité cellulaire dépendante des auto-anticorps (MALAGUARNERA et col., 1996).

La prédisposition génétique de l'hôte pourrait également être impliquée car il a été décrit l'apparition d'anticorps anti-LKM1 chez des sujets HLA DR3 traités par INF alpha (MURATORI et col., 1993).

F - MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES DE L' HEPATITE C :

Les nombreuses manifestations prodromiques des hépatites virales (urticaire, fièvre, arthralgies, céphalées, syndrome de Guillain-Barré...) ne sont habituellement attribuées à l'agent responsable qu'après la survenue de l'ictère, et disparaissent avec lui (CAUSSE et col., 1995).

Les hépatites C, comme les hépatites B, peuvent donner des manifestations extra-hépatiques spectaculaires qui dominent alors le tableau clinique, souvent en l'absence de tout symptôme hépatique.

Cependant, il est possible que certains syndromes extra-hépatiques survenant lors du traitement par INF des HCC soient dus davantage aux effets immunomodulateurs de l'INF qu'au virus C lui même.

1 - MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

Une diminution modérée et transitoire de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes est fréquente aux cours des hépatites virales aiguës (CAUSSE et col., 1995).

Au cours des hépatites virales chroniques C, il a été décrit :

- Anémie réfractaire et anémie hémolytique auto-immune (INF),
- Anémie Hémolytique secondaire à des agglutinines froides (RUIVARD et col., 1996),

- Agranulocytose,
- Thrombocytopénie et purpura thrombocytopénique (INF) (DINE et col., 1993 ; PAWLOTSKY et col., 1994 b),
- Aplasia Médullaire (GUMUCIO et col., 1993),
- Lymphome non hodgkinien. (FERRI et col., 1994 a,c ; POZZATO et col., 1994).

2 - MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES :

■ Porphyrie Cutanée Tardive (PCT) :

La PCT est une maladie métabolique caractérisée par un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase s'exprimant au niveau cutané et hépatique.

Cliniquement, on observe des lésions bulleuses cutanées très photosensibles localisées aux zones découvertes, ou d'autres lésions à type de fragilité cutanée et souvent une hépatomégalie.

La fréquence élevée de la cirrhose et de l'HCC chez les patients ayant une PCT a conduit à étudier la prévalence du virus C dans cette affection. La prévalence des Ac anti-HCV dans la PCT varie de 53 à 82 % dont les deux-tiers sont positifs pour le VHC au moment du diagnostic (ROUX et col., 1996).

L'infection par le VHC chez les patients ayant une PCT est active dans 65 à 100 % des cas, comme le prouve la présence dans le sérum du génome viral détecté par PCR (FARGION et col., 1992).

L'infection virale démasque t'elle le déficit enzymatique ou le crée t'elle ?

Il n y a pas à l'heure actuelle de réponse et il en est de même quant à l'efficacité du traitement par INF alpha sur les lésions cutanées.

■ Lichen cutané-muqueux(LACOUR et col., 1995) :

Il s'agit d'une affection cutanée et/ou des muqueuses 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.

Son étiologie reste discutée, mais un mécanisme immunologique est suggéré. Alors que sa relation avec l'hépatite C non traitée est incertaine, l'apparition de Lichen plan sous traitement par l'INF n'est pas controversée (SASSIGNEUX et col., 1993).

La réponse au traitement est contradictoire avec pour certains cas (DOUTRE et col., 1992) une amélioration clinique et pour d'autres (D'AGAY-ABENSOUR et col., 1992) une aggravation des lésions rendant nécessaire son arrêt.

- vascularite cutanée (DURAND et col., 1993),
- purpura (cf. CME et HEPATITE C),
- urticaire (REICHEL et col., 1990),
- érythème noueux (DOMINGO et col., 1990),
- érythème polymorphe (ANTINORI et col., 1991).

3 - MANIFESTATIONS THYROIDIENNES :

Il a été signalé une prévalence accrue d'hypothyroïdie, de goitre multinodulaire ou de dysfonctionnement thyroïdien avec présence d'auto-anticorps antithyroglobuline et antimicrosome, surtout chez les femmes et notamment sous INF (TRAN et col., 1993 ; MARCELLIN et col., 1993). La prévalence d'anticorps antithyroïdiens varie de 3 à 11 % chez les patients atteints d'HCC (alors que dans la population générale elle est de 5 %). Sur le plan physiopathogénique, la thyroïdite est une maladie à cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (MALAGUARNERA et col., 1996).

4 - MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

- Syndrome de Guillain-Barré pendant la phase prodromique (ZYLBERBERG et col., 1995),
- Myalgies,
- Myasthénie grave,
- Neuropathies sensitivo-motrices(RICHÉ et col., 1995) souvent associées à une cryoglobulinémie (AUTHIER et col., 1993).

Une étude récente a montré que l'ARN du VHC pouvait être trouvé dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients ayant une hépatite C (CHUNG et col., 1994).

5 - MANIFESTATIONS RENALES :

- Protéinurie/24 h, à la phase prodromique notamment,
- Glomérulonéphrite Membrano Proliférative (GMP) :

Elle est observée chez des patients VHC positifs devant l'existence d'une hypertension artérielle et/ou d'un syndrome oedémateux.

La mise en évidence d'une cryoglobulinémie ou de complexes immuns circulants (CIC) avec baisse du complément sérique, l'amélioration des symptômes de la glomérulonéphrite sous INF renforce l'hypothèse du rôle causal de l'hépatite C. (JOHNSON et col., 1993, 1994).

Sur le plan physiopathogénique, il s'agit d'une maladie à CIC où les CIC viennent se déposer dans les glomérules rénaux altérant ainsi la perméabilité de la membrane basale et provoquant la prolifération mésangiale.

Il s'agirait d'une variante de la cryoglobulinémie mixte, d'autant plus que ces deux affections ont un profil sérologique semblable et qu'au cours des cryoglobulinémies mixtes essentielles (CME) on voit fréquemment des lésions de type glomérulonéphritique.

6 - MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES :

- Cryoglobulinémie Mixte Essentielle,
- PériArterite Noueuse (PAN),
- Sialadénite lymphocytaire du Syndrome de Goujerot-Sjögren (SGS) ou pseudo-SGS,
- Polyarthrites séro-négatives et Polyarthrites Rhumatoïdes (PR),
- Lupus Erythémateux Disséminé (LED),
- Associations isolées décrites : Polymyosite, Sclérodémie (CREST syndrome), Maladie de Still, Behcet, Fibromyalgies.

7 - AUTRES MANIFESTATIONS :

- Fibrose rétropéritonéale (HOFBAUER et col., 1996),
- Fibrose pulmonaire idiopathique (UEDA et col., 1992 ; WEIDENSAUL et col., 1995).

G- TRAITEMENT DE L'HEPATITE C :

Parmi les médicaments susceptibles d'avoir une activité antivirale, les différents interférons (alpha, bêta, gamma), par leur inhibition sur la réplication virale, ont fait l'objet de nombreuses études. L'INF alpha semble le plus efficace (HARIA et col. 1995 ; FINTEK et col., 1991).

L'INF alpha est le seul médicament à l'heure actuelle à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM depuis 1991) pour cette indication. Cependant, après des premiers résultats prometteurs, l'efficacité de l'INF apparaît insuffisante.

1 - PRINCIPE DE PRESCRIPTION DE L'INTERFERON ET RESULTATS :

Seule l'étude histologique obtenue par une PBH, permet à l'heure actuelle de quantifier la sévérité d'une hépatite chronique et de poser l'indication d'un traitement par INF (CHASSANY, 1996).

Une PBH est à prévoir si les ALAT sont supérieures ou égales à 1,5 fois la normale, ou si la virémie est positive. Il est recommandé, à ce jour, d'envisager un traitement si le score de KNOVELL est supérieure à 6.

Avant de le débiter, il est important de rechercher la présence d'une virémie et le type de génotype (BOOTH et col., 1995), afin d'évaluer la réponse au traitement.

Le but du traitement est d'obtenir une réponse complète prolongée (association au moins 6 mois après la fin du traitement, d'une normalisation du taux de l'ALAT et d'une négativation de l'ARN viral sérique) (ROMEO et col., 1994), car elle est prédictive du maintien de cette réponse sans rechute chez la majorité des patients, si l'on poursuit le suivi pendant 1 à 2 ans (REICHARD et col., 1995). Il s'avère en effet que le taux de réponse complète prolongée n'est alors que de 10 à 20 % (ROMEO et col., 1994).

Par ailleurs, le traitement par INF améliore les lésions histologiques avec une amélioration qui porte à la fois sur la nécrose et les lésions inflammatoires (VENTO et col., 1996). Par contre, pour la plupart des auteurs, il semblerait que l'INF soit inefficace sur la fibrose. Ainsi, espère t'on diminuer l'incidence de la cirrhose et du carcinome hépato-cellulaire.

2 - INDICATIONS A UN TRAITEMENT PAR INF :

L'indication officielle actuelle (VIDAL 1996) d'un traitement par INF alpha est :

Hépatite chronique C de l'adulte histologiquement prouvée (lésions nécro-inflammatoires modérées ou sévères avec ou sans fibrose) avec élévation des TA et en l'absence de cirrhose décompensée.

Dans l'hépatite C aiguë, le traitement par INF est recommandé jusqu'à la dose de 3 millions d'UI, 3 fois par semaine, pendant au moins 3 mois. Il permet de réduire le risque d'évolution vers la chronicité (POYNARD et col., 1995).

Les critères de bonne réponse sont la transmission par toxicomanie, l'âge jeune, la durée récente de l'infection, la virémie $< 3,5 \cdot 10^5$ copies / ml, l'absence de fibrose et de cirrhose, l'absence de surcharge en fer, et enfin le génotype 2 ou 3 (CHASSANY, 1995).

3 - SCHEMA THERAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE :

Dans l'Hépatite chronique C, le schéma thérapeutique actuel est :

- **Interféron alpha**, 3 Millions d'UI, 3 fois par semaine, en sous cutané ou intramusculaire, pendant 12 mois.

En France, il existe seulement deux INF alpha :

- - INF alpha 2a , **ROFERON*** Laroféron (ROCHE)
- - INF alpha 2b , **INTRONA*** Viraféron (SCHERING PLOUGH)

Associé au traitement médical, il faut y adjoindre un arrêt strict et définitif de l'alcool sans autre régime particulier. La signalisation n'est pas obligatoire, mais l'information du personnel soignant est vivement recommandée.

Les effets secondaires (doses dépendants) sont fréquents mais modérés et la tolérance au long cours est bonne.

Il peut s'agir chez la majorité des patients :

- d'un syndrome pseudogrippal survenant immédiatement après l'injection (contrôlé par la prise de paracétamol),
 - d'une asthénie prolongée,
- mais parfois d'un effet indésirable plus sévère :
- de manifestations psychiatriques et de dysthyroïdies rendant nécessaire la diminution de la posologie, voir un arrêt momentané du traitement (TINE et col., 1991).

Par la suite, la surveillance thérapeutique devra être mensuelle comprenant un examen clinique ainsi qu'un hémogramme, complété par un bilan thyroïdien effectué tous les 3 mois.

4 - PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

S'il est à ce jour reconnu que l'allongement de la durée du traitement de 6 à 12 mois permet d'améliorer le taux de réponse, les modalités d'adaptation posologique de l'INF au cours du traitement restent à définir (augmentation des doses ? titration des doses ?).

L'efficacité de l'INF en monothérapie est de toute façon insuffisante (CHASSANY, 1996). C' est pour remédier à cette carence de résultat que prochainement seront proposées des associations médicamenteuses.

Dans les études préliminaires, l'association :

RIBAVIRINE (analogue de la guanosine) -**INF** semble améliorer le taux de réponse complète prolongée (82 %) par rapport à l'INF seul (28 %) (BRILLANTI et col. 1994).

D'autres molécules ont été étudiées mais sans succès (acide ursodésoxycholique, corticoïdes).

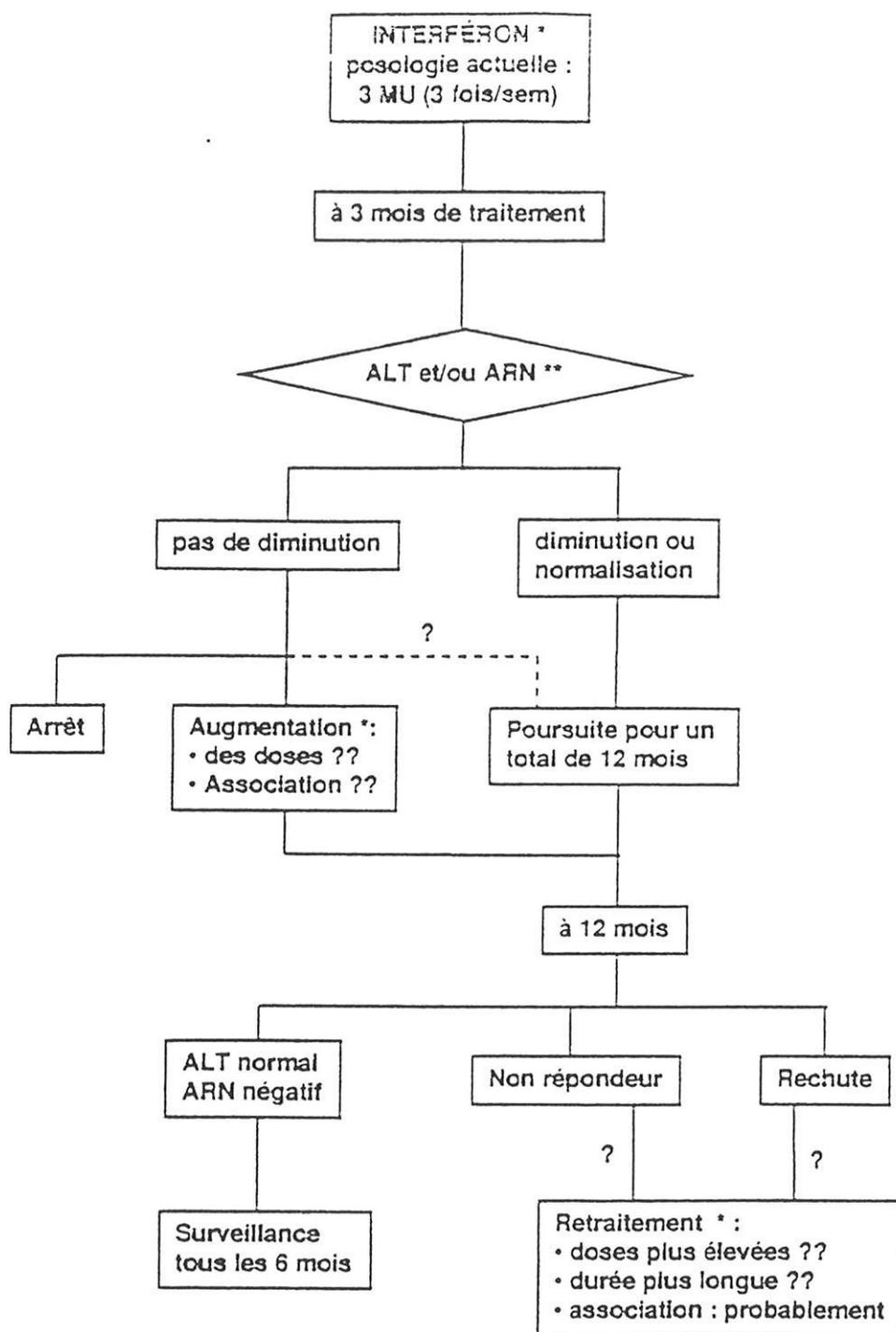
En pratique, qui traiter ?

Selon la **conférence de consensus du 16 et 17 Janvier 1997**, il ne faut "pas traiter les cirrhoses" car le taux de "répondeurs" est faible et "arrêter le traitement par INF après 3 mois en l'absence de normalisation des transaminases" car les chances de réponse ultérieure sont quasi nulles. On peut également imaginer que dans l'avenir, les modalités du traitement soient adaptées en fonction de chaque pathologie, et notamment en fonction du génotype et de la charge virale.

Par ailleurs, ce traitement par INF alpha est contre indiqué :

- Chez les patients transplantés en raison du risque de rejet.
- Chez les sujets infectés par le VIH avec déplétion lymphocytaire majeure.
- Chez les malades ayant des ALAT normales de façon répétée et/ou des lésions hépatiques minimales.

Un espoir existe cependant : celui de découvrir un jour le vaccin anti-VHC (CAHOUR, 1995).



Attitude thérapeutique d'un traitement par interféron au cours de l'hépatite chronique C.

* L'existence de facteurs prédictifs (notamment génotype, charge virale) devront être pris en compte dans les futurs schémas thérapeutiques.

** La charge virale devrait devenir prochainement un élément essentiel de l'évaluation de l'efficacité du traitement.

? = situations pour lesquelles il n'existe actuellement pas de stratégie définie.

II - IMMUNOLOGIE ET HEPATITE C :

A ce jour, le mécanisme des lésions hépatiques dues au VHC n'est pas encore très clair. Ce virus pourrait agir en altérant l'expression des antigènes hépatiques ou en déterminant l'expression de ceux normalement inaccessibles, provoquant ainsi la production d'auto-anticorps.

On a également observé que les cytokines, produites par les lymphocytes T helper ayant migré sur le site de l'infection, déterminent l'expression d'antigènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) à la surface des hépatocytes (MALAGUARNERA et col., 1996).

Ces antigènes, à leur tour, provoquent l'afflux et l'activation d'autres lymphocytes, et par conséquent l'amplification de la réponse immune. Il s'ensuit une autoagression des hépatocytes de la part des lymphocytes T cytotoxiques (VOLPES et col., 1992).

Un tel phénomène indique que le VHC ne provoque pas de lésion directe des hépatocytes, mais induit une toxicité indirecte des cellules par l'intermédiaire du système immunitaire de l'hôte (GARCIA-BUEY et col., 1993). A travers ce mécanisme d'action, le virus pourrait également être responsable des lésions des tissus extra-hépatiques, notamment articulaires.

Par ailleurs, le VHC semblerait capable d'altérer directement les mécanismes cellulaires de l'immunomodulation (STORCH et col., 1992) pouvant infecter à la fois les hépatocytes (SANSONNO et col., 1995) et les lymphocytes T ou B (SALEH et col., 1993 ; TÖX V et col., 1993).

La persistance de l'infection pourrait favoriser le développement de manifestations immunologiques, à travers la stimulation prolongée des lymphocytes B et l'hypergammaglobulinémie qui s'ensuit. Il en découlerait la production d'auto-anticorps spécifiques d'organes ou non, lesquels réagissant avec leurs antigènes-cibles seraient responsables des lésions tissulaires (LUNEL et col., 1994a, b).

Il est possible que des antigènes viraux, mimant la structure d'antigènes cellulaires puissent donc stimuler la production d'auto-anticorps et l'activation de mécanismes cytotoxiques responsables des altérations des tissus hépatiques et extra-hépatiques.

Ceci a permis à MALAGUARNERA et col. de classer les maladies immunologiques survenues au cours des Hépatites Chroniques Actives à virus C (HCAC) :

*** Maladies à complexes antigènes-anticorps :**

- Cryoglobulinémie Mixte Essentielle,
- PAN,
- Glomérulonéphrite membranoproliférative.

*** Maladies à cytotoxicité cellulaire dépendante des auto-anticorps :**

- Hépatite auto-immune (type 2b),
- Thyroïdite de Hashimoto.

*** Maladies auto-immunes :**

- SGS,
- Lichen Plan.

A noter que la prédisposition génétique de l'hôte (ex : HLA DR4 pour la PR) et la variabilité génomique du VHC semblent jouer un rôle important dans la détermination d'une réponse immunitaire anormale.

De manière générale, on a constaté que de nombreuses maladies auto-immunes sont liées au groupe HLA, et plus particulièrement la région DR.

Au cours des HCAC, il a été observé que le développement de maladies auto-immunes prédomine chez les patients qui possèdent les haplotypes HLA A1, B8, DR3, et DR4 (CZAJA et col., 1993). Mais il ne pourrait s'agir que d'une coïncidence, car la prévalence de ces haplotypes est élevée dans la population générale et chez les sujets atteints de maladies systémiques (LUNEL et col., 1994a,b).

En ce qui concerne la variabilité du génome du VHC, on a constaté que ce virus subit un grand nombre de mutations surtout sur le gène qui code pour la protéine d'enveloppe E2 / NS1. Une telle hypervariabilité rend le VHC capable d'esquiver la réponse immune de l'hôte, mais également de provoquer une importante stimulation antigénique. Il s'ensuit une hypergammaglobulinémie, la production d'auto-anticorps et de complexes immuns et une

augmentation du risque de réactions croisées entre antigènes viraux et antigènes de l'hôte (KUROSAKI et col., 1993).

En effet, SIMMONDS et col. ont en 1993 individualisé 6 géotypes majeurs du VHC et 15 sous-types.

En ce qui concerne les maladies immunologiques extra-hépatiques, il n'a pas été relevé d'association particulière avec des géotypes viraux spécifiques.

En conclusion, pour le moment on peut affirmer que la pathogénie des troubles immunitaires, survenant au cours de l'hépatite chronique active à virus C, doit être considérée comme étant multifactorielle.

Des recherches sont nécessaires afin de connaître la capacité du VHC à induire des maladies immunologiques et la manière dont il peut les provoquer. Elles devraient plus particulièrement se concentrer sur la variabilité du génome du virus C, l'homologie entre antigènes viraux et épitopes de l'hôte et la prédisposition génétique de ce dernier.

III - DESORDRES IMMUNOLOGIQUES ET HEPATITE C :

Au cours de quelques études prospectives, il a été montré dans les HCAC une prévalence accrue d'anomalies immunologiques par rapport à d'autres populations témoins.

Dans l'étude prospective effectuée par PAWLOTSKY et col. en 1994 sur 61 patients infectés par le VHC, on dénombre :

- 36 % de cryoglobulinémie (21 / 58).
- 70 % de Facteurs Rhumatoïdes (FR).
- 41 % d'anticorps anti-tissu dont :
 - 21 % de Facteurs AntiNucleaires (FAN),
 - 21 % d'anticorps Anti-Muscle Lisse (AML),
 - 5 % d'anticorps anti-LKM1,
 - 10 % d'anticorps antithyroïdiens.

Selon différentes études, la prévalence des anticorps antinucléaires au cours des hépatites C chroniques est comprise entre **10 et 20 %** (Tableau n ° 1).

AUTEUR	ANNEE	FAN	Ac. AML	Ac. Anti-LKM1	Ac. Anti-Mitochondries
Saracco (n = 60)	1990	12 % (> 20)	2 % (> 20)	3 % (1/20)	0 %
Abuaf (n = 272)	1993	10 % (> 20)	18 % (> 20)	5 % (> 40)	0 %
Borotto (n = 97)	1993	21 % (> 50)	19 % (> 50)	6 % (> 50)	0 %
Rolachon (n = 93)	1993	15 % (> 100)	15 % (> 100)	1,2 % (> 100)	0 %
Krawitt (n = 136)	1993	12 % (> 80)	4 % (> 80)	NF	NF
Pawlotsky (n = 61)	1994	21 % (> 40)	21 % (> 40)	5%	0 %
Mc Farlane (n = 16)	1994	0 %	18 % (> 40)	6 % (> 40)	0 %
Richardet (n = 156)	1994	12 % (> 100)	5 % (> 100)	1,2 % (> 100)	1,2 % (> 100)
Riché (n = 45)	1995	11 % (> 100)	9 % (> 100)	0 %	0 %
Rivéra (n = 56)	1996	23 %	NF	NF	NF

Tableau n° 1 : Prévalence (en %) 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.)

Pour les anticorps anti-muscle lisse, la prévalence est comprise entre **5 et 20 %**, alors que dans la population des donneurs de sang celle ci est de 1 à 4 % (LUNEL F, 1994a).

La prévalence des anticorps anti-LKM1 est de **1 à 5 %**.

Il a également été décrit un autre auto-anticorps de type anti-GOR dont la prévalence dans les HCAC est importante (67 % à 81 %) (MAGRIN et col., 1992 ; Mc FARLANE et col., 1994). Cet anticorps est dirigé contre une protéine codée par un clone ADNc : le GOR 47-1, et a été identifié pour la première fois, par des chercheurs Japonais, dans le plasma d'un chimpanzé de laboratoire infecté par le virus. La protéine GOR présente une certaine homologie, au niveau des acides aminés, avec une protéine du nucléocapside viral, mais elle est différente du point de vue structural. Ceci incite à penser qu'elle soit codée par le genome de l'hépatocyte. A ce propos, on a avancé l'hypothèse selon laquelle la production d'auto-anticorps anti-GOR pourrait être due à une réaction croisée entre des protéines du core viral et des antigènes nucléaires des hépatocytes (MISHIRO et col., 1990).

Il existe d'autres anomalies immunologiques déclenchées par la présence du virus de l'hépatite C :

- Une forte prévalence de FR (70 %) (PAWLOTSKY et col., 1994a) cependant non confirmée par :

- L'étude de RIVERA et col. en 1996, qui ne compte que **16 %** de FR dans sa population de 56 patients VHC positifs.

- La thèse de RICHÉ en 1995, qui sur 45 patients atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée, et virémique, n'observe un Latex positif que dans **20 %** des cas (9 patients), le Waaler-rose dans 11 % des cas (5 patients), mais pour aucun à un taux significatif supérieur à 1/160.

Le mécanisme responsable de la formation de FR après infection par le VHC est obscure. Une infection directe des lymphocytes par le VHC pourrait jouer un rôle (FERRI et col., 1993b ; ZIGNEGO et col., 1992 ; LERAT et col., 1996), et la stimulation chronique par des CIC pourrait influencer la production de FR (FRANZIN et col., 1995 ; AGNELLO, 1995a).

Etant donné la forte prévalence des FR chez les patients infectés par le VHC, on peut dire que leur présence n'est pas nécessairement liée aux manifestations rhumatologiques (WENER et col., 1996).

- Une consommation du complément (ITOH et col., 1994), provoquée par la formation de CIC ou l'association in vitro de cryoglobulines ou d'autres types de complexes immuns (KATAYAMA et col., 1995 ; UEDA et col., 1995).

- Une hypergammaglobulinémie (DE BANDT et col., 1992).

- La présence de CIC (HIJIKATA et col., 1993), d'anticorps anti-muqueuse gastrique (RICHE, 1995), d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (WARNY et col., 1993).

Enfin, PAWLOTSKY et col. en 1995(b) ont montré qu'il n'y a pas de différence significative quant à la prévalence d'un sérotype ou d'un autre par rapport aux anomalies immunologiques.

IV RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET HEPATITE C :

A - CRYOGLOBULINEMIE MIXTE ESSENTIELLE (CME) ET HEPATITE C :

La cryoglobulinémie mixte dite essentielle est la maladie la plus fréquemment rencontrée au cours de l'hépatite chronique à virus C. Il s'agit d'une affection immunologique systémique caractérisée par des complexes immuns qui précipitent quand le sérum se trouve à la température de + 4°C.

1 - RAPPEL :

Les cryoglobulines (CG) sont des immunoglobulines ayant la particularité de précipiter à une température inférieure à 37°C. BROUET et col. en 1974 ont proposé une classification immunochimique en trois types :

1. CG de type I = Ig monoclonale unique (25 %)
2. CG de type II = Ig polyclonale + Ig M monoclonale avec activité rhumatoïde
3. CG de type III = Ig polyclonales Ig G et Ig M

Les CG de type II et III constituent les cryoglobulinémies mixtes et si dans la plupart des cas elles sont associées à des affections diverses (maladies auto-immunes notamment le SGS, syndromes lymphoprolifératifs, infections, glomérulonéphrites primitives et hépatopathies chroniques), dans 30 % des cas aucune cause n'est trouvée et l'on parle de « cryoglobulinémie mixte essentielle » (CME) (DE BANDT et col., 1992).

La notion de CME est ancienne (MELTZER et FRANKLIN, 1966) et se manifeste cliniquement par une asthénie, des arthralgies (50 à 90 %), une vasculite systémique comprenant un purpura (90 à 100 %), des ulcérations cutanées (10 à 30 %) et un syndrome de Raynaud (10 à 35 %), une neuropathie périphérique (3 à 70 %), une glomérulonéphrite (10 à 55 %) et une hépatopathie (60 à 70 %). Des atteintes pulmonaires ont également été décrites correspondant à une alvéolite à lymphocyte T infraclinique, mais qui ne serait pas associée à un risque de détérioration pulmonaire (MANGANELLI et col., 1996). Enfin, la splénomégalie est assez fréquente (50 %) alors qu'une polyadénopathie est rare (AGNELLO, 1995 b).

Les polyarthralgies sont fixes et symétriques et ne s'accompagnent pas de raideur matinale. Les IPP, les MCP et les genoux sont les articulations les plus touchées, puis suivent en fréquence les chevilles et les coudes (AGNELLO 1995 b).

2 - POURQUOI L'ASSOCIATION CME~HEPATITE C EST ELLE FORTE ? :

Cette association est étroite du fait de la grande prévalence des anticorps anti-HCV chez les patients porteurs de CME (Tableau N° 2) et qu'en outre on a observé chez 54 % (69/127) des patients souffrant d'hépatite chronique C, la présence d'une cryoglobulinémie (contre 25 % (25/99) des patients ayant une hépatopathie non C) (LUNEL et col., 1994 d). Cette forte prévalence des cryoglobulinémies au cours des hépatites C a depuis été confirmée à maintes reprises (MARCELLIN et col., 1993 ; PAWLOTSKY et col., 1994 a; ROLACHON et col., 1994). En outre, il existe une similitude des distributions géographiques de ces deux pathologies (PHILLIPS et col., 1991).

La première description de CME associée à l'hépatite C remonte à 1990 par PASCUAL et col. à propos de 3 cas sur 10 patients avec anticorps anti-HCV.

En 1992, AGNELLO et col. ont montré chez 4 de leurs patients un enrichissement (20 à 1000 fois plus élevé) du cryoprécipité en anticorps anti-HCV et en ARN viral par rapport au sérum.

En 1994(c), LUNEL et col. ont mis en évidence une activité anticorps spécifique anti-HCV, ainsi que des protéines de la capsid du virus dans le cryoprécipité.

Ceci suggère la présence d'ARN encapsidé et de particules virales entières dans le cryoprécipité. Les CIC responsables de cette maladie pourraient être constitués de virions et d'anticorps ayant réagi avec des protéines du VHC. Cependant le rôle direct du virus n'a pas encore été prouvé, du fait de l'absence de confirmation en microscopie électronique.

Les cryoglobulines pourraient être constituées de complexes antigènes du VHC-anticorps spécifiques et d'Ig M à activité rhumatoïde, l'ensemble pouvant contribuer "in vivo" à piéger et éventuellement à éliminer le virus.

La majeure production d'Ig. monoclonales et le taux plus élevé des cryoglobulines dépendent de l'ancienneté de l'infection par le VHC (CACOUB et col., 1994 a).

L'observation de la diminution ou de la disparition de la cryoglobuline, chez des malades traités par l'INF alpha, dans plusieurs études, peut représenter une preuve partielle et indirecte du rôle du VHC dans la genèse des cryoglobulines (LUNEL et col., 1994 d; CASATO et col., 1991 ; TAILLAN et col., 1991), même si une publication contradictoire a rapporté l'aggravation de la cryoglobulinémie sous INF (ZIMMERMANN et col., 1993).

Auteurs	Année	Type CG	Ac. Anti-VHC +	PCR +	Biopsie Hépatique +
Casato	91	?	14 / 29 (48%)	NF	NF
Ferri	91	II / III	38 / 42 (90 %)	36 / 42 (85 %)	19 / 19
Misiani	92	II / III	50 / 51 (98 %)	13 / 16 (81 %)	2 / ?
Pechere-Bertschi	92	II	13 / 15 (87 %)	5 / 7 (71 %)	13 / 13
Dammaco	92	II / III	11 / 26 (42 %)	NF	11 / 11
Agnello	92	II	8 / 19 (42 %)	16 / 19 (84 %)	5 / ?
Galli	92	II / III	129 / 161 (80 %)	NF	NF
Lunel	92	II / III	60 / 115 (52 %)	> 80 %	NF
Cacoub	94	II / III	33 / 63 (52 %)	10 / 16 (63 %)	30 / 30

Tableau n° 2 : Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours des CME.

3 - LIEN ENTRE CRYOGLOBULINEMIE ET VHC :

La présence d'une cryoglobuline semble liée à la sévérité de l'atteinte hépatique (en particulier l'existence d'une cirrhose) et à la durée d'évolution de la maladie virale (LUNEL et col., 1994 a, c) et peut être fonction du type du genome du virus (Ib). Cependant, d'autres équipes sont contre la responsabilité de la cirrhose comme facteur favorisant les cryoglobulinémies. En effet, la fréquence de celles-ci au cours des cirrhoses est élevée (40 %), mais il n'a pas été montré de lien statistique entre le score de Knodell et la présence de cryoglobulinémie. Par contre, pour ROLACHON et col. en 1994, la cryoglobulinémie semble liée à l'ancienneté de la maladie uniquement lorsqu'elle est symptomatique. Enfin pour FRANGEUL et col. en 1995, dans une

étude multivariée, seuls l'absence d'immunodépression, le sexe féminin, et la durée de l'infection sont significativement associées aux cryoglobulinémies.

Au total, il semble que la stimulation immunitaire répétée chez les femmes puisse t'être le facteur prépondérant impliqué dans la production de cryoglobulinémies au cours des hépatites C.

Il faut également signaler qu'une cryoglobulinémie peut apparaître après transplantation hépatique effectuée devant une HCAC et une insuffisance hépato-cellulaire, probablement par augmentation de la virémie comme il est souvent observé à ce stade (GOURNAY et col., 1996).

4 - PARTICULARITES DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CME ASSOCIEES AU VHC :

Les patients atteints de CME et infectés par le VHC ont une forme de cryoglobulinémie plus sévère tant clinique (plus d'atteinte cutanée) que biologique (ALAT et cryoglobulinémie plus élevées, consommation du complément plus importante) (CACOUB et col., 1994 a).

Les atteintes vasculaires dépendent non du taux de cryoglobulines circulantes, mais du dépôt localisé des complexes immuns, de leurs caractéristiques et probablement d'autres facteurs locaux et circulants capables de provoquer les lésions vasculaires (SANSONNO et col., 1995).

Les neuropathies périphériques des CME associées au VHC sont plus sévères et sont associées à des lésions inflammatoires neuromusculaires plus fréquentes. Par ailleurs, l'hépatite C doit être recherchée devant toute CME avec neuropathie car la prévalence paraît remarquable (67 % pour ADARTIS et col., 1993).

Parfois, le tableau clinique peut mimer une PAN (PIETTE et col., 1996). Ceci n'est pas surprenant étant donné la similitude de leur physiopathogénie.

Une fibrose rétropéritonéale a été également décrite associée à une CME et une Hépatite C (HOFBAUER et col., 1996).

5 - ETIOLOGIES :

Quand les cryoglobulinémies ont été décrites pour la première fois, il y a plus de 30 ans, il était établi que les constituants des cryoglobulines étaient déposés dans les lésions vasculaires de la peau et des reins. Cependant, la cause précise de ces dépôts et des dommages vasculaires obtenus n'a jamais été précisée.

Actuellement deux hypothèses sont évoquées :

- Le virus de l'hépatite C,
- Le facteur rhumatoïde monoclonal (FRm), et plus précisément le « cross-idiotype » WA :

Les « cross-idiotypes » sur le FRm dans les CM ont été définis plus d'une décennie avant le début des recherches sur les virus hépatotropes. Les « cross-idiotypes » sont des antigènes présents dans le site de combinaison des anticorps avec la même spécificité que le FR.

3 « cross-idiotypes » majeurs ont été identifiés sur le FRm : WA, PO, et BLA.

Le « cross-idiotype » WA, incluant à la fois des chaînes lourdes et des chaînes légères, est retrouvé chez 80 % des CME de type II. Sa présence apparaît être spécifique des CM. Il n'est pas retrouvé dans le FR polyclonal des patients souffrant de PR ou de LED, alors qu'il a été identifié dans des SGS primitifs, dont l'association avec les CM est bien connue (AGNELLO, 1995 b).

6 - THEORIE PATHOGENIQUE DE LA CME :

La question majeure à propos de la pathogénie de la CME est qu'elle apparaît dans un sous groupe de patient infecté par le VHC, et chez ceux pour laquelle l'évolutivité de cette infection est suffisamment longue.

Il semble probable que les cryoglobulinémies de type II sont restreintes à un sous groupe de patients VHC positifs prédisposés à la formation de FRm WA.

A ce sujet, AGNELLO et col. en 1996, pensent qu'un des mécanismes du développement des CME est la circulation prolongée de complexes VLDL-HCV contenant l'Apolipoprotéine E2, qui stimulerait alors la production de FRm WA, directement ou complexé avec l'Ig G.

Le concept actuellement retenu est que le FR dans les CME peut résulter d'une stimulation chronique du système immunitaire, l'un par la formation de complexes composés d'Ig G liés aux antigènes d'un agent infectieux tel que le VHC, et l'autre par action directe de l'agent infectieux.

Pour MUSSET et col. en 1995, l'augmentation des Ig G relèverait de manière sélective et exclusive des Ig G1.

Il est également proposé que les auto-anticorps « cross-reactive » tel que le FRm WA puissent être des anticorps naturellement produits qui ne nécessitent pas de sensibilisation et qui servent à la défense précoce de l'hôte contre les pathogènes communs. En particulier, le « cross-idiotype » WA peut désigner l'anticorps naturel contre le VHC, produit par un contingent spécifique de lymphocytes B qui, stimulés par le VHC, prolifèrent et synthétisent le FRm WA.

En définitive, le FRm produit peut former une cryoglobuline de haut poids moléculaire, soit à travers une association Ag-Ac-FR, soit grâce à une réactivité croisée pour lui permettre de se lier au VHC et l'anticorps anti-HCV (AGNELLO, 1995 b).

La progression vers une transformation maligne, qui apparaît parfois au cours des CME de type II, pourrait alors nécessiter un second événement, jusqu'ici non caractérisé (AGNELLO, 1995 b).

7 - CME, HEPATITE C ET GENOTYPE :

Aucune preuve n'est faite, à l'heure actuelle, du rôle particulier d'un génotype dans la production des cryoglobulines.

Selon LUNEL et col. en 1994(c), les malades atteints d'HCAC avec cryoglobulinémie ont une fréquence plus élevée de génotype I b que le groupe sans cryoglobulinémie. De même FERRI et col. ont montré en 1996 une prédominance du génotype I b dans les HCAC, alors que le génotype II a est plus fréquent pour les cryoglobulinémies sans hépatite chronique et celles compliquées de LMNH.

ZIGNEGO et col. en 1996 ont plutôt décrit le génotype 2a comme facteur de risque à la survenue d'une CME.

Par contre, MUSSET et col. en 1996 pensent que si le VHC est impliqué dans la production des cryoglobulines, il semble l'être indépendamment de son génotype.

8 - CME, HEPATITE C ET LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN (LMNH) :

La responsabilité des CME dans l'apparition de LMNH est encore discutée.

En effet, il a été montré qu'une infection par le VHC était présente dans 30 % des LMNH avec CME de type II (FERRI et col., 1994 a,b,c). L'infection par le VHC pourrait selon ces auteurs favoriser l'émergence d'une maladie lymphoïde en faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux.

En 1996, RIVERA et col. ont observé une prévalence de 8,3 % de LMNH dans les CME associées au VHC. Ils n'ont pas trouvé de caractères démographiques, épidémiologiques, cliniques et immunologiques particuliers favorisant cette néoplasie.

Un lymphome intracérébral apparu sous immunosuppresseur au cours d'une CME a également été décrit par DUREZ et col. en 1996.

9 - CME, HEPATITE C ET SGS :

Il existerait également une relation entre CME, SGS et hépatite C, car on a pu dénombrer 35 % de SGS dans les CME, et 13 à 40 % de CM dans les SGS (DE BANDT et col., 1991 et 1992 ; BOSCAGLI et col., 1996).

10 - TRAITEMENT :

Dans l'arsenal thérapeutique classique des CME symptomatiques (corticoïdes, échanges plasmatiques, immunosuppresseurs), c' est l'INF alpha qui a démontré son efficacité clinique et biologique (MISIANI et col., 1994) avec pour 60 % des patients la disparition de l'ARN-VHC sérique, une diminution du taux sérique de cryoglobuline et une amélioration clinique. En revanche, on observe une réapparition de ces éléments à l'arrêt du traitement (JOHNSON et col., 1993).

CRESTA et col. en 1996 obtiennent les mêmes résultats avec un taux de réponse prolongée de 21 %. Par ailleurs, ils signalent l'échec du traitement sur les neuropathies.

Pour ces auteurs, la disparition de la cryoglobulinémie sous INF alpha paraît corrélée à la négativation de la virémie, ce qui laisserait supposer une action antivirale de ce traitement sur les cryoglobulines.

Les facteurs de bonne réponse au traitement seraient le sexe masculin, l'absence de symptômes cliniques liés à la cryoglobuline, un génotype 2 et 3, une virémie basse avant le traitement. Mais ceci reste à confirmer par des études ultérieures.

Pour SCHILLINGER et col. en 1996, la corticothérapie pourrait cependant être également efficace sur les CG liées au VHC. Ils décrivent le cas d'une femme de 68 ans souffrant d'une CG de type II et d'une HCAC (génotype I b), qui développe une multinévrite sensible à la corticothérapie.

Par contre, elle ne permet pas d'optimiser les résultats obtenus sous INF (WENER et col., 1996).

B - PERIARTERITE NOUEUSE (PAN) et HEPATITE C :

La PAN est une vascularite systémique. Les lésions sont caractérisées par une inflammation et une nécrose des artères de petit et de moyen calibre. Cette vascularite peut être associée à d'autres maladies, telles que la PR et la cryoglobulinémie.

Les facteurs étiologiques de la PAN sont mal connus (LUNEL et col., 1994 a).

Cependant, le virus de l'hépatite B a été reconnu comme l'agent étiologique majeur de la PAN, car 20 à 40 % d'entre elles sont associées à des CIC contenant des complexes Ag HBs-Ac Anti-HBs (TREPO. et col., 1989).

Dans un travail français (CACOUB et col. 1992) des anticorps anti-HCV (Elisa II et Riba II) ont été trouvés chez 12 % des 50 malades avec PAN (selon les critères de l'ACR en 1990), chez seulement un malade des 62 atteints de LED et chez aucun des 11 cas de granulomatose de Wegener. On notait également la présence de 8 % d'Ag HBs dans la série de PAN, pour aucun dans celles du LED et de la granulomatose de Wegener. Ceci pourrait suggérer que le VHC au même titre que le VHB serait un facteur causal des PAN.

D'autres études (DENY et col., 1992 ; CARSON et col., 1993) ont trouvé des fréquences plus faibles d'anticorps anti-HCV ou ARN du VHC (5 %), au cours des PAN.

AUTEURS	Année	Sérologie positive	Tests de confirmation positif
QUINT	1991	Elisa I + = 2/38 (5 %)	NF
DENY	1992	Elisa II + = 3/38 (8 %)	Riba II + = 2/38 (5 %)
CACOUB	1992	Elisa II + = 7/50 (14%)	Riba II + = 6/50(12%)
CARSON	1993	Elisa II + = 11/56 (20 %)	Riba II et PCR + = 3/56 (5 %)

Tableau n° 3 : Prévalence de l'hépatite C au cours de la PAN.

Selon CARSON et col. en 1993, les patients infectés par le VHC auraient plus fréquemment une atteinte hépatique et cutanée, ainsi qu'une baisse du complément sérique.

Le mécanisme invoqué dans la physiopathologie vasculaire des PAN pourrait faire intervenir des dépôts de CIC. Le dépôt de complexes immuns, au niveau des petites et moyennes artères, est responsable d'une artérite nécrosante à caractère segmentaire. Elle est suivie d'une thrombose, de la formation d'anévrismes multiples et d'une grave détérioration de la perfusion des tissus (MALAGUARNERA et col., 1996).

Le VHC pourrait également agir directement en altérant les fonctions des cellules endothéliales et leur antigénicité, ce qui pourrait entraîner une réaction de l'hôte et une atteinte de la paroi vasculaire. La recherche d'antigènes viraux ou de complexes immuns Ag-Ac ou d'ARN viral dans les biopsies cutanées des malades atteints de PAN permettrait de clarifier la relation entre le VHC et la PAN.

Sur le plan thérapeutique, l'efficacité de l'INF alpha n'a pas encore été documentée. Il en est de même pour la Vidarabine *, les plasmaphèreses et la corticothérapie (TREPO et col. 1989).

C - SYNDROME SEC ET HEPATITE C :

1 - PHYSIOPATHOLOGIE :

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire et par la production d'auto-anticorps (FR, FAN, et plus spécifiquement d'anticorps Anti-SSA, Anti-SSB) par activation polyclonale des lymphocytes B.

Son diagnostic repose depuis 1993 sur les critères de classification proposés par la communauté européenne (VITALI et col., 1993) (annexe n°5).

Sa distinction du SGS secondaire (PR, LED, Polymyosite...) est reconnue depuis 1980.

Comme pour toutes les connectivites, l'étiopathogénie de ce syndrome reste inconnue.

C'est à partir de 1991, que le virus de l'hépatite C a été pressenti comme l'agent (ou l'un des agents) responsable du SGSp. En effet la similitude des symptomatologies cliniques et biologiques, la fréquence du SGS au cours des CME (35 % selon FERRI) et la fréquence des CME au cours des SGS (13 à 40 %) autorisent à formuler cette hypothèse (DE BANDT et col., 1992).

L'hypothèse actuellement la plus retenue consiste en l'intervention d'un agent extérieur sur un terrain génétiquement prédéterminé. A ce sujet, le SGSp, la plus fréquente des connectivites, est lié à un terrain génétique HLA DR3, B8, DRw52 dans la plupart des populations (FOSTER et col., 1992).

De surcroît, ce sont principalement les virus qui ont été incriminés comme possibles agents extérieurs (MARIETTE et col., 1994 b). Après la mise en cause des Herpès virus avec le cytomégalovirus et l'Epstein-Barr virus, ce fut au tour des rétrovirus d'être impliqués avec le virus de l'immunodéficience humaine et le HTLV1 (PAPADOPOULOS et col., 1992)

C'est à HADDAD et col. en 1992, que reviennent le mérite d'avoir les premiers mis en évidence une atteinte des glandes salivaires chez les malades porteurs d'HCC, confirmée par la suite par PAWLOTSKY et col. en 1994.

Ainsi, la responsabilité d'un virus à tropisme salivaire, comme le VHC, a été proposée et recherchée.

Depuis, de nombreuses études ont été publiées s'intéressant soit aux patients avec SGS (Tableau n° 4), soit aux patients avec HCAC (Tableau n° 5).

2 - PREVALENCE DU VHC AU COURS DU SGSp :

Les premiers résultats publiés montraient une prévalence élevée (faux positifs), surestimée par des tests Elisa peu spécifiques, non confirmée par les tests de validation, liée à l'hypergammaglobulinémie (VITALI et col., 1992).

Depuis 1992, avec l'arrivée de nouveaux tests diagnostiques, les résultats sont plus homogènes.

AUTEURS	ANNEE	Nbre PATIENTS	CRITERES	HCV + (%) °
DE BANDT	91	20	NC	10 (2)
FERRI	91	20	NC	5 (1)
MARSON	91	20	FOX	0
ACETI	92	26	FOX	0
LOUSTAUD- RATTI	92	26	COPENHAGUE	7,6 (2)
VITALI	92	66	VITALI (89)	4,5 (3)
BARRIER	93	22	Personnels	9 (2)
MARIETTE	93	20	FOX	10 (2)
CLERC	94	11	Personnels	0
FRISONI °°°	94	26	Personnels	3,8 (1)
KING	94	48	FOX°°	0
VIDAL	94	28	FOX	14 (4)
WATTIAUX	95	109	VITALI	2,75 (3)
BOSCAGLI	96	23	VITALI	4,35 (1)
GARCIA- CARRASCO	96	90	VITALI	14 (13)
JORGENSEN	96	62	VITALI	19 (12)

Tableau n °4 : Prévalence de sérologies Hépatite C positives au cours du SGSp.

(Remarques : ° Elisa II + tests de validation ;

°° SGSp avec anticorps Anti SSA et SSB positif et cryoglobuline négative ;

°°° SGSp et secondaires).

Si l'on regarde avec attention les résultats des 4 dernières études effectuées en 1995 et 1996, la prévalence moyenne des anticorps anti-HCV dans le SGSp selon les critères européen est de **10,2 %** (29/284).

A l'inverse, CLERC et col. en 1996 n'ont pas eu de résultats positifs quant aux PCR sériques et salivaires effectuées chez 15 de leurs patientes avec SGSp.

Pour MARSON et col. en 1993, le SGSp avec cryoglobulinémie ne serait pas associé au VHC.

Pour GARCIA-CARRASCO et col. en 1996, un SGSp avec atteinte hépatique est très étroitement associé avec l'hépatite C.

3 - SYNDROME SEC AU COURS DE L'HEPATITE C :

Le syndrome sec au cours des hépatopathies est connu depuis les années 1970 (GOLDING et col. 1970).

HADDAD et col. en 1992, les premiers, décrivent des lésions significatives de sialadénite lymphocytaire, très évocatrices du SGS, au cours de l'HCC, avec une prévalence remarquable (57 %) et supérieure à celle des témoins (5 %).

Cependant, les résultats publiés à ce jour sont disparates car les populations étudiées sont hétérogènes (surtout par l'âge et l'activité histologique hépatique) et peu importantes (Tableau n° 5).

AUTEURS	HADDAD	POET	Pawlotsky	RICHE`	BOSGAGLI
nb. de patients	(n = 28)	(n = 22)	(n = 61)	(n = 45)	(n = 23)
âge moyen	60	39	51	50	36
ANNEE	1992	1994	1994	1995	1996
xérophtalmie	0/28 (0%)	0/22 (0%)	NC	26/45 (58%)	4/23 (17%)
Schirmer°	3/6 (50%)	5/22 (23%)	NC	15/45 (33%)	5/20 (25%)
Rose Bengale°	1/6 (17%)	NC	NC	12/45 (27%)	3/20 (15%)
xérostomie	10/28 (36%)	0/22 (0%)	NC	30/45 (67%)	7/23 (30%)
Flux salivaire°	NC	NC	NC	27/40 (67%)	3/21 (14%)
Scintigraphie	NC	NC	NC	22/33 (67%)	NC
BGSA°	16/28 (57%)	0/10 (0%)	7/49 (14%)	21/45 (47%)	4/23 (17%)
Anti SSA/SSB	NC	NC	0/61 (0%)	0/45 (0%)	0/23 (0%)
Syndrome Sec	NC	NC	NC	28/45 (62%)	NC
SGS	NC	NC	NC	24/45 (53%)	4/23 (17%)

Tableau n° 5 : Recherche du syndrome sec au cours de l'HCC dans les principales séries publiées.

(Remarques :° Le test de Schirmer est positif si < 5 mm à 5mn ;

Rose Bengale est positif si > 4 ;

Flux salivaire est positif si < 1,5 cc à 15mn ;

BGSA est positive si stade III ou IV selon Chisholm)

Le syndrome sec au cours de l'HCC présente quelques caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques.

Sur le plan épidémiologique, le SGS existe avec une fréquence élevée dans cette population (RICHÉ, 1995 ; CHAMY et col., 1996), même si la prévalence varie en fonction des critères utilisées. Sa présence est statistiquement liée à l'âge avancé et à l'importance des lésions histologiques hépatiques (RICHÉ, 1995). Pour LOUSTAUD-RATTI et col. en 1992 la présence du syndrome sec semble liée à l'ancienneté de l'atteinte hépatique.

Cliniquement, on note la constance du syndrome sec buccal (RICHÉ, 1995), l'absence ou la rareté des manifestations systémiques classiquement observées au cours du SGSp (sauf peut être les atteintes neurologiques, JORGENSEN 1996).

Selon GUISSET et col. en 1993, la xérophtalmie pourrait précéder l'atteinte histologique salivaire.

Une PR peu destructrice peut y être associée assez fréquemment. En effet, CHAMY et col. en 1996 constatent 40 % de SGS dans leur population d'HCC, et 45 % de PR au cours des SGS.

Les anomalies biologiques consistent essentiellement en une augmentation des TA, alors que les désordres immunologiques sont caractéristiques. En effet, on peut remarquer au cours du syndrome sec de l'hépatite C, l'absence d'anticorps anti-SSA/SSB (Tableau n° 5), un faible taux de positivité pour les FAN, alors que le FR et les cryoglobulines paraissent plus fréquentes (BOSCAGLI et col., 1996 ; GARCIA-CARRASCO et col., 1996 ; JORGENSEN et col., 1996)

Il existe un taux bas d'Ig A sérique et de CIC contenant des Ig A par rapport au SGS non lié au VHC (WATTIAUX et col., 1995). Ceci est concordant avec l'étude de BENDAOUUD et col. en 1991 où, dans les SGSp avec manifestations extraglandulaires, on trouve des taux élevés d'Ig A et de CIC avec Ig A.

Il n'y a pas de différence significative quant au typage HLA selon JORGENSEN et col. en 1996 (même si le HLA DR3 est moins fréquent dans le groupe VHC positif : 18,5 % contre 44 %) ni de typage particulier. Concernant le génotype du VHC, LEGOUFFE et col. en 1995 n'ont pas mis en évidence de sous-type particulier favorisant l'apparition du SGS (étude sur 14 patients avec SGSp et secondaires).

PAWLOTSKY et col. en 1994 et 1995 ont montré à la BGSA la présence d'un infiltrat lymphocytaire péripapillaire, non péricanalaire et l'absence de destruction des canaux glandulaires. Cependant, ce tableau pourrait représenter un stade initial du SGS.

L'étude des populations lymphocytaires des glandes salivaires effectuée par BOSCAGLI et col. en 1996 montre une prédominance d'infiltration lymphocytaire de type CD 8 et non de type CD 4, ce qui est l'inverse du SGSp. Ceci mériterait d'ailleurs une confirmation à plus grande échelle avec une étude immunohistologique des glandes salivaires et une recherche des sous-populations lymphocytaires et de cytokines.

Tout ceci permettrait de rapprocher la physiopathogénie du SS associé au VHC, du SS rencontré au cours de l'infection à VIH (SCHIODT et col., 1989 ; ITESCU et col., 1990).

Quel serait alors le mécanisme physiopathologique induisant le syndrome sec au cours de l'infection par le VHC ?

Le rôle du virus n'a pas encore entièrement été précisé, mais JORGENSEN et col. en 1994 et 1996 ont mis en évidence par méthode immuno-histochemique la présence de protéines virales du VHC dans les glandes salivaires de SGSp. 83 % de leurs patients avaient de l'ARN viral dans la salive. TAKAMATSU et col. en 1990 objectivaient déjà dans la salive de l'ARN du VHC par PCR. Il reste à rechercher du génome viral dans la salive par PCR.

Ceci ne permettrait pourtant pas de prouver une relation directe entre la présence du génome viral dans les glandes salivaires et l'obtention d'un syndrome sec.

Un titre élevé d'ARN du VHC dans le sérum représente le facteur de risque principal du dépistage du VHC dans la salive (MARIETTE et col., 1994 a).

Par ailleurs, le VHC pourrait déterminer une altération immunologique, avec production d'auto-anticorps dirigés contre les glandes. La recherche des auto-anticorps RO/SSA, présents dans certains cas de SGSp, a toutefois été négative chez ces patients. On ne peut en outre exclure la responsabilité de CIC, fixant le complément et formés d'ARN du VHC et d'anticorps anti-HCV (MALAGUARNERA et col., 1996). Enfin, des processus immunologiques médiés par l'activation des lymphocytes B produite par la présence du VHC dans les glandes salivaires pourraient exister. N'a-t-on pas suggéré l'association lymphome à cellules B et infection chronique par le VHC (FERRI et col., 1994 b).

En conclusion, l'association Hépatite C et SGSp est peut être fortuite. Si le syndrome sec dans l'Hépatite C est actuellement reconnu, peut-il être une forme de début d'un véritable SGSp apparaissant sur un terrain génétique prédisposé ?

D - POLYARTHRISES ET HEPATITE C :

1 - POLYARTHRISES ET HEPATITES :

Des arthrites ont été décrites chez des patients avec maladies hépatiques.

Déjà en 1967, PACHAS et col. ont décrit 13 patients avec polyarthrites inflammatoires mimant une PR non érosive et non évolutive associée à une cirrhose de Laennec.

De façon plus commune, il a été décrit des arthrites et des arthralgies apparaissant au début de l'hépatite et disparaissant lors du début de l'ictère (ALARCON et col., 1973).

La présence de facteurs rhumatoïdes dans les maladies virales et les hépatites est bien établie (BARTFIELD et col., 1969).

Plus récemment, l'hépatite B a été associée à des polyarthralgies et des polyarthrites précédant l'hépatite clinique, qui disparaissent après l'apparition de l'ictère (DUFFY et col., 1976).

D'ailleurs l'hépatite B a été décrite associée à la PAN, la cryoglobulinémie mixte de type II, la glomérulonéphrite, et l'urticaire à complexes immuns (YTTERBERG et col., 1993).

2 - MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET HEPATITE C :

a - Arthralgies et polyarthralgies :

Les arthralgies seraient fréquentes au cours de l'hépatite C, mais les résultats manquent d'homogénéité. En effet, PARIENTE et col. en 1994 observent dans une population de 70 patients HVC positifs 21 % d'arthralgies, comme RICHE, 1995 (22 %) et PERROT, 1995 (20%), alors que RIVERA et col. 1996 en retrouvent chez 29 de leurs 56 patients (52 %).

Au cours des hépatites C aiguës, les polyarthralgies sont souvent transitoires, peu typiques, et contemporaines du début de l'hépatite.

Par contre, au cours des hépatites chroniques, les polyarthralgies sont plus rares, survenant de façon récurrente (PERROT et col., 1995). Les arthralgies sont plus souvent multiples (>2 dans 90 % des cas), touchant avec prédilection les articulations distales (90 %), IPP > poignets > coudes > genoux. Elles ne seraient pas liées à la présence de cryoglobulines (RICHE, 1995).

De même, MODER et col. en 1996 décrivent une fréquence élevée de manifestations musculo-squelettiques dans une étude rétrospective sur 42 patients VHC positifs (69 %), que ce soient des arthralgies et/ou myalgies (29 %), des tendinites et/ou bursites (9 %), des synovites (3 %). Ils remarquent également chez ces patients des taux de TA plus élevés correspondant probablement au degré d'activité de l'hépatite chronique, mais ceci reste à confirmer.

b - Arthrites et Polyarthrites :

Les polyarthrites seraient plus rares, **6 à 10 %** selon PERROT (1994) en dehors des tableaux proches du SGS, **1,8 %** pour RIVERA et col. (1996), **2,8 %** pour Mc GONAGLE et col. (1996), mais une fréquence plus élevée a été proposée par GRISOT et col. (1995) avec 20 % de polyarthrite chez 63 patients VHC positifs.

Il pourrait s'agir pour une bonne part de polyarthrites non destructrices et non évolutives répondant dans la majorité des cas aux critères de la PR selon l'ACR (92 % = 12/13 pour GRISOT et col., 1995 ; 80 % = 15/19 pour LOVY et col., 1996), parfois asymétriques (SIEGEL et col., 1993), touchant avec prédilection mains et poignets (PERROT et col., 1995).

Le tableau clinique peut parfois mimer une Pseudo Polyarthrite Rhizomélique (PPR) (ROSNER et col., 1995).

Des monoarthrites seraient également associées au VHC (LOVY et col., 1996 ; Mc GONAGLE et col., 1996).

L'intervalle entre la contamination présumée et les premières manifestations articulaires serait très large (3 mois à 10 ans).

Les atteintes articulaires seraient par ordre de fréquence : MCP > Poignets > IPP > Chevilles > MTP > Epaulles > Genoux > Rachis cervical > Coudes.

Associés à ces manifestations articulaires, on observe fréquemment un syndrome du canal carpien (42 %), une ténosynovite palmaire (36 %), une fibromyalgie (31 %) et même parfois une vascularite cutanée (15 %) (LOVY et col., 1996).

Le bilan immunologique au cours des arthrites associées au VHC est souvent perturbé comme le montre l'étude de LOVY et col. en 1996. En effet, ils objectivent 26% de FAN positifs, 84 % de FR positifs , et 5 % de cryoglobulinémie.

Au stade initial d'une PR survenue au décours d'une hépatite aiguë post transfusionnelle secondaire au VHC, un Ac Anti-GOR a été mis en évidence par HIROHATA et col. en 1993.

3 - PR ET HEPATITE C :

a - PR et virus :

L'hypothèse étiopathogénique de la PR la plus communément admise envisage une réponse immunitaire particulière à un ou des antigènes viraux. En effet certains virus s'incorporent aux structures cellulaires de telle sorte que leur identification devient très difficile. Ils peuvent persister dans les cellules pendant des années et susciter ensuite, par des mécanismes divers, immunologiques notamment, des inflammations locales ou générales (FORD et col., 1993).

Jusqu'à ces dernières années, toutes les recherches virales dans la PR ont été infructueuses ou n'ont pas été confirmées :

- EBV (DEPPER et col., 1981 ; LEMAIRE, 1982 ; VAUGHAN, et col. 1983),
- HTLV1 (NISHIOKA et col., 1989)
- Parvovirus B 19 (KERR JR et col., 1995).

C'est en 1991 que SAWADA et col. décrivent le premier cas d'association PR-HEPATITE C, provoquant de ce fait de nombreuses études.

b - Etiopathogénie :

La PR apparaît sur un terrain génétique particulier, prédisposé (JAPON : HLA DR4-BW54) et serait déclenchée par le virus de l'hépatite C (SAWADA et col., 1991)

GRISOT et col. en 1995 retrouvent dans 5 cas sur 9 le phénotype de classe I A2, et dans 6 cas sur 9 le phénotype de classe II DR4 (KARR et col., 1980) dans leur population de PR.

LOVY et col. en 1996 décrivent pour leur part une forte prévalence d'antécédents familiaux de PR dans leur population de polyarthrites VHC positives étudiées (8/19 soit 42 %).

c- Prévalence des anticorps anti-HCV dans la PR :

Celle-ci s'est modifiée et a diminué avec l'amélioration des techniques de dépistage. En effet, lors des premiers tests ELISA effectués, il a été montré une interférence avec les taux d'Ig G, responsable alors de faux positifs (BORQUE et col., 1991).

NOM	ANNEE	Anticorps anti-HCV	Sérologies
THEILMANN	90	25 / 41 (61%)	ELISA (ortho diagnostics)
BORQUE	91	12 / 36 (33%)	ELISA Abott
MARSON	91	2 / 79 (2,5%)	ELISA II + RIBA II
BAFFONI	92	5 / 100 (5%)	ELISA II + RIBA II
RIVERA	96	17 / 252 (6,75%)	NC
D'AMICO	96	7 / 49 (14)	ELISA II + RIBA II/III
VAZ PATTO	96	6 / 71 (8,5%)	ELISA + PCR
LACOSTE	95	0 / 54 (0%)	ELISA III (2 tests)

Tableau n°6 : Prévalence de l'hépatite C dans la PR.

d - Clinique :

Ces polyarthrites répondant aux critères de l'ACR de 1987 seraient selon GRISOT et col. (1995) peu destructrices.

Les perturbations du bilan immunologique sont fréquentes avec présence de FR, de FAN, ou de cryoglobulinémie (type II ou III).

L'étude du liquide articulaire a été effectuée par UENO et col. en 1995. L'ARN du VHC a été détecté par technique RT-PCR (reverse transcription - polymérase chain reaction) et a été trouvé en plus grande quantité dans le sérum (10^4 copies/50 μ l) que dans le liquide synovial (10^3 copies/50 μ l). Ainsi, l'articulation ne serait pas le site de prédilection pour la persistance et la réplication du virus. Comme dans un liquide de PR (DE VRIES et col., 1984), on note une

diminution du rapport CD4/CD8 (par augmentation des CD8) et une augmentation des cellules HLA DR positives en comparaison avec le sérum. Cependant la relation entre ces modifications et la présence dans le liquide synovial du VHC reste encore à préciser.

En définitive, il est actuellement suggéré que le VHC pourrait exacerber les arthralgies, la production de FR, et d'autres signes de l'inflammation, et potentiellement accélérer la survenue d'une PR chez quelques patients. Cependant, certaines équipes pensent que ces PR sont peu évolutives et peu érosives à la différence des PR classiquement décrites (WENER et col., 1996).

4 - QUANT FAUT IL RECHERCHER UNE HEPATITE C AU COURS D'UNE POLYARTHRITE AIGUE OU CHRONIQUE ?

D'après D'AMICO et col. (1996), il est préférable de rechercher systématiquement l'hépatite C dans le bilan d'une PR, ceci avant de débiter notamment un traitement hépatotoxique (comme le Méthotrexate). Ces directives ont également été recommandées par l'ACR (KREMER et col., 1994).

Pour d'autres (PERROT et col. 1994) il faut y penser devant :

- Des facteurs de risque : transfusions et usage de drogues,
- Une histoire d'hépatite ou d'ictère,
- La clinique : polyarthrite asymétrique, syndrome sec, myalgies et/ou fibromyalgies, Hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune,
- Un bilan biologique perturbé : ASAT et/ou ALAT augmentées, hypergamma-globulinémie polyclonale,
- Un bilan immunologique perturbé : FR positif inexpliqué, complément diminué, cryoglobulinémie de type II ou III.

E - POLYMYOSITES ET HEPATITE C :

Le rôle de l'hépatite C dans la polymyosite est évoqué.

Le premier cas décrit est celui de WEIDENSAUL et col. en 1995, associant polymyosite, HCAC et fibrose pulmonaire. A noter que cette dernière pathologie est étroitement liée à l'hépatite C car la prévalence des anticorps anti-HCV au cours de la Fibrose Pulmonaire Idiopathique est estimée à 29 % selon UEDA et col. en 1992.

BLASINI et col. en 1996 décrivent le cas d'une patiente de 63 ans souffrant d'une polymyosite selon les critères de TANIMOTO et col. 1995 et infectée par le virus de l'hépatite C. Alors qu'un traitement par corticoïdes s'avérait bénéfique (normalisation des fractions C3 et C4, ainsi que des CPK), un traitement par INF alpha (INTRON-A*) est débuté devant la découverte d'une HCAC. Ce traitement est dans un premier temps efficace (TA se normalisent et la virémie se négative), mais il se produit dans un second temps une aggravation de la polymyosite avec exacerbation de l'auto-immunité (apparition de FAN et réapparition de l'ARN viral).

Deux questions se posent :

1. L'INF alpha a-t'il exacerbé la symptomatologie sachant que le terrain immunologique de la patiente existait (Latex positif et anticorps anti-SSA/SSB positif)?

2. La responsabilité du virus de l'hépatite C dans la polymyosite peut elle être évoquée devant la réapparition de la polymyosite avec celle de l'ARN viral sérique?

Le virus de l'hépatite C devrait donc être recherché devant toute polymyosite associée à des facteurs de risque, une augmentation des TA et une fibrose pulmonaire idiopathique.

NISHIKAI et col. décrivent en 1994 la cas d'une dermatomyosite apparue à la suite d'une infection par le VHC.

F - LUPUS ET HEPATITE C :

Il est rapporté au cours des infections par le VHC des atteintes cliniques et paracliniques proche du LUPUS (TAN et col., 1982) (annexe n°14) pouvant faire évoquer dans quelques cas ce diagnostic (FAVARETTO et col., 1990 ; MARCHESONI et col., 1995 ; PERROT, 1995 ; BON et col., 1994).

En effet, il a été décrit au cours de l'hépatite C :

1 - CLINIQUE :

- Polyarthrites non érosives,
- Eruptions cutanées type lupique,
- Syndrome de Raynaud,
- Alopécie.

2 - PARACLINIQUE :

- Anémie Hémolytique,
- Thrombopénie,
- FAN positif,
- ACAN positif,
- Hypocomplémentémie.

NEPVEU et col. en 1996 proposent de rechercher systématiquement l'hépatite C devant un LUPUS avec des transaminases augmentées et/ou une maladie hépatique.

G - BEHCET ET HEPATITE C :

MUNKE et col. en 1995 décrivent une possible association de ces deux maladies.

H - MALADIES DE STILL ET HEPATITE C :

Il a été suggéré une cause infectieuse provoquant la maladie de STILL sur un terrain génétique prédisposé (Parvovirus B19, Echovirus 7, CMV, Rubéole, Parainfluenzae, EBV).

CASTANET et col. en 1994 relatent cette première association chez une femme de 56 ans sans antécédents transfusionnels.

L'augmentation des TA est fréquente (70 % des cas même sans atteinte hépatique) au cours cette maladie et ne peut donc à elle seule motiver la demande systématique d'une sérologie de l'hépatite C.

LIOTE et col. en 1996 décrivent le cas d'un patient avec une maladie de STILL coinfecté par le HIV et le VHC.

I - FIBROMYALGIES ET HEPATITE C :

La tentation est grande d'inclure les fibromyalgies dans les rhumatismes inflammatoires, même si cela est inexact, car en pratique courante nous sommes de temps en temps confrontés à cette pathologie en ce qui concerne le diagnostic différentiel de certaines pathologies rhumatismales.

La fibromyalgie (FM) est une maladie chronique caractérisée par des douleurs musculo-squelettiques diffuses et des points douloureux tendineux multiples (WOLFE et col., 1990). L'étiologie reste inconnue mais les infections virales peuvent jouer un rôle chez quelques patients (GOLDENBERG et col., 1993).

RIVERA et col. en 1996 signalent une prévalence importante du VHC dans cette pathologie (17/112 patients soit **15 %**) ainsi qu'une prévalence de FM significative mais moindre au cours des HCAC (**10 %**).

LOVY et col. en 1996 objectivent 31,5 % de FM au sein de ses 19 PR-VHC positives.

Selon BARKHUIZEN et col. en 1996, la FM apparaîtrait plus fréquemment à distance de la contamination. Dans l'anamnèse, il existe souvent des facteurs de risque de contamination par le VHC. Il y aurait dans tous les cas une asthénie associée, souvent des arthrites épisodiques, une vascularite leucocytoclasique, et parfois un syndrome sec, une cryoglobulinémie ou un syndrome de Raynaud.

Sur le plan biologique, les ALAT sont souvent modérément élevées (inférieures à 3,5 fois la normale).

A la lumière de ces résultats, il semble utile de tester le VHC chez les fibromyalgiques, même en l'absence d'anomalies du bilan hépatique, le VHC comme de nombreux autres virus pouvant induire des états de fatigue et de myalgies chroniques.

V - TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ASSOCIES AU VHC :

Nous ne reparlerons pas du traitement des CME, qui a été évoqué dans un chapitre précédent, mais nous nous attacherons à observer les effets des différents traitements sur les manifestations articulaires.

En 1997, la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VHC et souffrant de rhumatismes inflammatoires n'est toujours pas codifiée. Différents traitements ont été essayés dans quelques cas isolés, mais aucune étude sérieuse n'a à ce jour été effectuée.

A - L'INTERFERON :

Le traitement de référence pourrait être l'INF alpha qui n'a pas l'AMM dans cette indication.

BON et col. en 1994 ont traité par INF alpha 2b 4 rhumatismes inflammatoires (3 Mui, 3 fois par semaine pendant 6 mois) avec de bons résultats chez 3 d'entre eux. En effet, ils ont pu observer la normalisation du bilan hépatique ainsi qu'une disparition des arthralgies.

Pour d'autres auteurs les résultats sont partiels :

→ROSNER et col., 1995 :

- une PR améliorée sous INF alpha avec persistances d'arthralgies,
- une PR avec vascularite où les arthrites et la cryoglobuline disparaissent, mais où la fibromyalgie persiste.

→VAZ PATTO et col., 1996 :

Ils traitent 3 PR par de l'INF alpha pendant plus de 6 mois et obtiennent des résultats très différents :

- 2 patients sont améliorés, mais l'un des deux rechute à l'arrêt du traitement,

■ 1 patient s'aggrave. On observe une exacerbation de ses synovites, qui surviennent cependant après l'arrêt du Méthotrexate et sous INF.

Cependant, les bénéfices d'un tel traitement sur les rhumatismes inflammatoires restent inconnus. De plus, il faut prendre ces premiers résultats avec beaucoup de prudence, car certains auteurs ont décrit des polyarthrites séro-négatives et de véritables PR déclenchées ou révélées sous INF (CHAZERAIN et col., 1992).

Pour d'autres le risque n'est pas systématique :

KURIHARA et col. en 1994 décrivent le cas d'un patient souffrant de PR et de pneumopathie interstitielle associée à une HCAC qui ne s'est pas aggravé cliniquement sous INF bêta.

B - CORTICOTHERAPIE :

L'inquiétude est légitime quand on évoque la corticothérapie dans le traitement des rhumatismes inflammatoires associés au VHC. En effet, celle ci a été accusée à juste titre d'aggraver l'hépatite B alors que le patient n'avait pas de traitement antiviral (LAM et col., 1981 ; HOOFNAGLE et col., 1986).

Cependant, au cours de l'hépatite C, on note une augmentation de la virémie après une courte corticothérapie, mais cette ascension est réversible sous corticothérapie discontinuée, et l'hépatite clinique n'est pas exacerbée (FONG et col., 1994 ; MAGRIN et col., 1994).

Ainsi, il semble judicieux, afin de contrôler les manifestations articulaires, de prescrire une corticothérapie courte à doses faibles (WENER et col., 1996).

C - TRAITEMENTS DE FOND :

Des traitements de fond ont été tentés dans quelques cas isolés :

1 - Le PLAQUENIL* :

Pour LOVY et col. en 1996 , les arthrites répondent bien à un traitement associant de l'Hydroxychloroquine et de petites doses de prednisone (sauf pour 1 cas/19 avec arthrite érosive) avec un suivi de 3 à 48 mois. Par contre BON et col. en 1994, dans une PR, n'ont pas eu de résultat sous ce traitement à la dose de 400mg / jour pendant 4 mois.

2 - Les SELS D'OR :

On observe avec les Sels d'or une amélioration partielle (SAWADA et col., 1991), alors qu'associés aux corticoïdes on obtient un bon contrôle des synovites (UENO et col., 1995). Cependant les deux patients de VAZ PATTO et col., 1996 (dont l'un est sous corticoïdes) ne sont pas améliorés, l'un souffrant d'une vascularite cutanée et l'autre d'arthrites aiguës.

3 - Le METHOTREXATE :

Ce traitement, bien connu pour sa potentielle toxicité hépatique, est habituellement arrêté quand est découvert une infection par le VHC au cours d'un rhumatisme inflammatoire (VAZ PATTO et col., 1996). Mais la suspension d'un tel traitement n'est parfois pas sans conséquence avec possibilité d'une aggravation clinique justifiant pour certains auteurs (SIEGEL et col., 1993) sa réintroduction.

D - INTERFERON ET AUTOIMMUNITE :

Chez des patients traités par INF alpha, le plus souvent en l'absence de symptômes cliniques, il a été constaté l'apparition fréquente (supérieure à 80 % des cas) d'auto-anticorps de spécificité variée (dont 30 à 60 % de FAN et 67 % anticorps AML) (SARRACO et col., 1990 ; CHAZERAIN et col., 1992).

L'existence de manifestations auto-immunes cliniques aggravées ou induites par l'INF alpha est probablement plus fréquente que ne le suggèrent les descriptions parcellaires de la littérature (PAPO TH et col., 1993). En effet, bon nombre de rhumatismes inflammatoires peuvent surgir sous INF :

1-PR (CONLON et col., 1990 ; CHAZERAIN et col., 1992 ; UENO et col., 1992 ; NADIR et col., 1994).

2-LED (RONNBLOM et col., 1990 ; SCHILLING et col., 1991 ; CHAZERAIN et col., 1992)

3-RHUMATISME PSORIASIQUE (JUCGLA et col., 1991 ; MAKINO et col., 1994)

4-POLYMYOSITE (BLASINI et col., 1996)

5-SGS (CONLON et col., 1990)

Il faut également signaler la possibilité d'apparition sous INF de VASCULARITES cutanées leucocytoclasiques isolées (PAPO et col., 1993), d'hépatites auto-immunes (PAPO et col., 1992), de thyroïdites, d'anémies hémolytiques et de lichens plans (CONLON et col., 1990).

Les manifestations articulaires peuvent survenir à tout moment au cours du traitement (de 3 semaines à 39 mois).

L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du traitement par INF, mais le passage à la chronicité est malheureusement possible (CHAZERAIN et col., 1992).

Un des mécanismes pourrait être une augmentation non contrôlée des complexes HLA à la surface des cellules et une expression aberrante des autoantigènes (MALAGUARNERA et col., 1996).

**PATIENTS,
MATERIELS
ET
METHODES**

I - PATIENTS

Il s'agit d'une étude prospective effectuée sur 12 mois, du 01 / 01 / 95 au 31 / 12 / 95, portant sur 123 patients atteints de Rhumatismes Inflammatoires dont l'évolution est aussi bien récente (< 6 semaines) que prolongée.

Ces patients ont été sélectionnés au hasard par les rhumatologues du service, pour certains en consultation, et pour d'autres en hospitalisation de jour ou hospitalisation classique.

Il faut par contre signaler que quelques patients ont dû être exclus de l'étude (10), et ceci de façon rétrospective, car ils ne souffraient pas de rhumatismes inflammatoires mais d'autres pathologies (polyarthrite goutteuse, polyarthrite post-vaccinale, polyarthrose, fibromyalgie...).

En définitive le relevé des rhumatismes inflammatoires comprend :

- 54 polyarthrites rhumatoïdes° (PR), répondant dans tous les cas aux critères de l'ACR 1987 (American college of rheumatology 1987) (ARNETT et col., 1988) (annexe n°1).
- 21 spondylarthropathies , retenus devant les critères d'AMOR 1989 (annexe n°2) et les critères proposés par l'European Spondylarthropathy Group 1991 (annexe n°3), dont 2 rhumatismes psoriasiques et 1 syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.
- 19 polyarthrites ou polyarthralgies inflammatoires indéterminées.
- 6 syndromes de Goujerot-Sjögren primitifs (SGSp) selon les critères de classification proposés par la communauté Européenne 1993 (VITALI et col., 1993) (annexe n°5), mais également 9 syndromes de Goujerot-Sjögren secondaires (7 PR, 1 LED, 1 Cirrhose Biliaire primitive).
- 6 lupus érythémateux disséminés°° (LED), répondant aux critères de l'ACR 1982 (TAN et col., 1982) (annexe n°14).
- 1 syndrome primaire des antiphospholipides (APLA Syndrome).
- 4 pseudo polyarthrites rhizoméliques (PPR).
- 3 maladies de HORTON (critères de l'ACR 1990) (HUNDER et col., 1990) (annexe n°13).
- 2 maladies de STILL (critères de YAMAGUCHI et col., 1992) (annexe n°10).

- 2 périartérites noueuses (PAN) (critères de l'ACR 1990) (LIGHTFOOT et col., 1990) (annexe n°8).
- 1 rhumatisme palindromique.
- 3 sclérodermies (dont 2 connectivites intriquées avec PR° pour l'une et LED°° pour l'autre) (critères de l'ACR 1989) (MASI et col. 1980) (annexe n°11).
- 1 syndrome de Sharp (critères de KAHN et APPELBOOM 1990) (annexe n°12).
- 1 polymyosite (critères de TANIMOTO et col. 1995) (annexe n°9).

Les critères démographiques et cliniques recueillis ont été les suivants :

- l'âge et le sexe,
- la date et le mode d'hospitalisation,
- l'évolution et les critères de la maladie.

II - MATERIELS ET METHODES :

A - DONNEES DE LA BIOLOGIE STANDARD :

Pour la majorité des patients, les critères biologiques suivants ont été mesurés et étudiés rétrospectivement :

- la vitesse de sédimentation (VS) en mm à la première heure,
- la protéine C réactive (CRP) en mg / l,
- les ASAT et les ALAT en UI / l,
- une électrophorèse des protéines à la recherche d'une hypergammaglobulinémie en g / l (supérieure à 12 g/l),
- les facteurs rhumatoïdes (Latex dosé par méthode néphélométrique et waaler-rose par hémagglutination en microplaque),
- les facteurs antinucléaires (FAN) par immunofluorescence indirecte sur foie de rat,
- le complément (C3, C4 par néphélométrie et CH50 par technique de Vargues),
- une cryoglobulinémie,
- une sérologie de l'hépatite A (Ig M et Ig G) et de l'hépatite B (Ag HBs, anti-HBc, anti-HBs).

B - SEROLOGIE DE L'HEPATITE C :

Tous les tests ont été faits sur sérum non congelé.

Dans un premier temps, le dépistage des anticorps anti-HCV s'est effectué par double méthode ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay), confirmé si nécessaire dans un second temps par un test dit de validation : DECISCAN et / ou par amplification par PCR.

1 - LES TECHNIQUES ELISA :

Il s'agit en fait de deux tests ELISA dits de 3^{ème} génération :

- MONOLISA* anti-HCV (*SANOFI - PASTEUR*),
- IMX HCV (*ABBOTT*).

De manière générale, 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.

a - MONOLISA* anti-HCV :

Principe :

Il s'agit d'une technique immunoenzymatique de type indirect, dont la phase solide est préparée avec des antigènes purifiés :

→ deux protéines recombinantes produites par *E. Coli* à partir de clones sélectionnés dans la région non structurale du génome du virus C (NS 3 et NS 4).

→ deux peptides codés par la région capside du génome du virus de l'hépatite C.

L'absorbance mesurée permet de conclure quant à la présence ou l'absence d'anticorps anti-HCV. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-HCV liés sur la phase solide.

La sensibilité de cette technique est égale à 100 % (263 échantillons) et la spécificité de 99,9 % (3 échantillons / 3014 négatifs en RIBA).

Résultats :

La présence ou l'absence des anticorps anti-HCV est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée (DO) à celle de la valeur seuil calculée (Vs).

Les échantillons dont la DO est supérieure ou égale au seuil sont considérés comme initialement **positifs** et doivent être retestés en double avant l'interprétation finale.

Les échantillons dont la DO est inférieure à la valeur seuil sont considérés comme **négatifs**.

Toutefois, les résultats situés juste au dessous de la valeur seuil ($Vs - 10 \% < DO$) doivent être interprétés avec prudence et les échantillons correspondants retestés en double.

b - IMX HCV :Principe :

Il s'agit d'une technique immunoenzymatique microparticulaire qui détecte les anticorps dirigés contre 4 protéines recombinantes du VHC :

→ C 200 (levure) = protéine recombinante codant pour les régions NS 3 et NS 4 du genome du VHC.

→ C 22-3 (levure) = protéine recombinante codant pour la région structurale du core.

→ HC 34 (*E. Coli*) = protéine de fusion recombinante codant pour la région structurale du core.

→ HC-31 (*E. Coli*) = protéine de fusion recombinante codant pour les régions NS 3 et NS 4 du génome du VHC.

La sensibilité pour cette technique est de 99,26% (403 échantillons) et la spécificité de 99,53 % (6020 échantillons).

Résultats :

Les échantillons sont considérés comme **positifs** lorsque la valeur S / N est supérieure ou égale à 2,00 (S / N = valeur de l'échantillon / valeur du calibre MODE 1)

S'il y a un doute lors de la première analyse, ils doivent être centrifugés et réanalysés en double.

Ils sont considérés comme **négatifs** si le taux est inférieure à la valeur seuil.

2 - LE TEST DECISCAN (SANOFI DIAGNOSTIC, PASTEUR*) :

Il s'agit d'un test unitaire sur membrane utilisant une technique immuno-enzymatique, permettant l'individualisation dans le sérum humain d'anticorps associés à une infection causée par le VHC.

La caractérisation de ces anticorps détectés est une étape supplémentaire indispensable pour une meilleure compréhension de la sérologie HCV et permet ainsi un suivi de la cinétique d'évolution des anticorps.

* Principe du test :

DECISCAN HCV utilise comme support solide une membrane fixée sur une bandelette plastique, où sont coatés successivement :

→ un témoin anti-IgG humaines :

Ce témoin permet simultanément,

- la validation de l'addition de l'échantillon,
- le contrôle des réactifs (conjugué, substrat),
- la lecture des résultats au regard de l'intensité du signal.

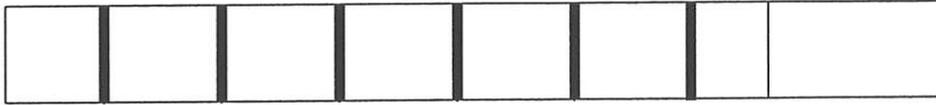
→ une protéine de fusion : GST

Les gènes codant pour les protéines NC450 (capside) et 409. 1. 1 (NS3) ont été fusionnés au gène de la Glutathion S Transférase (GST).

La protéine GST permet ainsi de contrôler la présence d'anticorps anti-GST qui pourraient induire de fausses réactions positives.

→ les antigènes HCV :

- des protéines recombinantes produites par *E. Coli* à partir de clones sélectionnés :
 - dans la région structurale : NC450 = C1
 - dans la région non structurale : 409. 1. 1 = NS3
- des peptides sélectionnés par leur haute immunogénicité :
 - dans la région structurale = C2
 - dans la région non structurale = NS4



Anti IgG
humaines
témoin

GST	C1	C2	NS3	NS4	Numéro
protéine					d'identification
de fusion					de la bandelette
					Support plastique

La mise en œuvre du test comprend les étapes réactionnelles suivantes :

- le sérum à étudier est incubé avec la bandelette. Si des anticorps anti-HCV sont présents, ils se lient aux antigènes fixés sur la phase solide.

- les anticorps anti-IgG humaines marqués à la phosphatase alcaline sont ajoutés après le lavage. Ils se fixent à leur tour aux anticorps spécifiques retenus sur la phase solide.

- Après l'élimination du conjugué enzymatique non lié, le complexe antigène-anticorps est révélé par l'addition du substrat.

- après l'arrêt de la réaction, les bandes colorées sont lues et le résultat interprété.

* Résultats :

Pour que le test soit validé, il faut que la bande témoin anti-IgG soit bien visible.

L'intensité du signal pour chaque bande d'antigène est déterminé par comparaison avec l'intensité du signal de cette bande de contrôle anti-IgG humaines.

Si le signal est plus intense, on note 3 +.

S'il est équivalent, on marque 2 +.

S'il est moins intense, on marque 1 +.

Le test est **positif** s'il y a une réactivité vis-à-vis de 2 peptides au minimum.

Le test est **indéterminé** s'il réagit avec un seul antigène, nécessitant de ce fait un nouveau contrôle sur un prélèvement ultérieur.

Le test est **négatif** si seulement la bande de contrôle est visible.

Cependant, si la bande GST est visualisée, seules les bandes d'antigènes HCV C2 et NS4 (peptides synthétiques) seront interprétées.

3 - LA PCR :

Cette technique, utilisée au CHU de LIMOGES depuis 1992, permet la recherche qualitative d'ARN viral par amplification génique.

A partir du sérum, on réalise tout d'abord une extraction des acides nucléiques au sein desquels se trouve l'ARN viral. Puis grâce à une rétro-transcription à l'aide d'une enzyme (transcriptase reverse de virus aviaire ou murin) et d'une amorce ou primer (sorin, Biomedica), on obtient un premier brin d'ADN ou ADN complémentaire (cADN).

Cet ADNc est ensuite amplifié pendant 35 cycles à l'aide d'un premier couple d'amorces externes, et de la Taq polymérase, suivi d'une seconde phase d'amplification à l'aide d'un second couple d'amorces internes.

Enfin une technique d'hybridation est effectuée permettant de vérifier la spécificité du produit amplifié et d'augmenter la sensibilité.

III - ANALYSES STATISTIQUES :

Dans le calcul statistique sur l'étude de la prévalence de l'hépatite C dans les Rhumatismes Inflammatoires nous avons utilisé le test exact de FISHER.

Nous nous sommes basés sur la prévalence de l'hépatite C (0,3 %) dans une population de donneurs de sang (32556) sélectionnée à LIMOGES entre 1985 et 1992 (RANGER et col., 1993).

RESULTATS

Cette étude prospective effectuée au cours de l'année 1995 regroupe une population de 123 Rhumatismes Inflammatoires (RI).

I - ETUDE DE LA POPULATION GLOBALE DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES :

Les caractéristiques suivantes ont été relevées :

A - SEXE :

Dans l'ensemble de la population, on note une majorité de femme (85) soit 69 % pour seulement 38 hommes soit 31 %.

B - AGE :

L'âge moyen dans cette population est de 55,81 (extrêmes : 19 ans - 84 ans).

C - MODE DE PRISE EN CHARGE :

79 patients ont été hospitalisés (64 %), 37 sont venus en hospitalisation de jour (30 %) et 7 ont simplement consultés (6 %).

D - DUREE DE LA MALADIE :

La durée moyenne de la maladie est de 6,6 années (extrêmes : 0 à 38 ans).

E - BILAN BIOLOGIQUE :

1. SYNDROME INFLAMMATOIRE :

La VS moyenne est de 34, 83 mm à la première heure (extrêmes : 1 à 150).

La CRP moyenne est de 33,21 mg / l (extrêmes : <5 à 235).

2. TRANSAMINASES :

Les transaminases ont été demandées chez 100 patients, soit 81, 5 % de la population de RI étudiée.

Le taux d'ASAT moyen est de 24,48 UI / l (extrêmes : 7 à 93).

Il est pathologique, c'est à dire supérieur à 35 UI / l, chez 15 % (15 / 100) des patients.

Le taux d'ALAT moyen est de 29,71 UI / l (extrêmes : 7 à 123).

Il est pathologique, c'est à dire supérieur à 40 UI / l, chez 20 % (20 / 100) des patients.

F - BILAN IMMUNOLOGIQUE :

1. LWR :

La sérologie rhumatoïde a été recherchée chez 110 patients (90 % de la population de RI étudiée).

Elle est trouvée positive dans 26,5 % des cas (29 patients / 110), alors qu'elle est négative dans 73,5 % des cas (81 patients / 110).

2. FAN :

Les Facteurs antinucléaires ont été recherchés chez 99 patients (80 % de la population de RI étudiée).

Ils sont positifs dans 56,5 % (56 / 99 patients) des cas, mais à un taux supérieur à 100 dans 37,5 % des cas (37 / 99 patients).

Ils sont négatifs chez 43,5 % (43 / 99) des patients.

3. ETUDE DU COMPLEMENT :

Une faible population des RI étudiés présente une baisse ou une chute du complément.

En effet, seulement 6 patients sur les 78 patients prélevés (7,7 %) ont une diminution d'au moins une de leur fraction du complément.

4. RECHERCHE D'UNE CRYOGLOBULINEMIE :

Elle a été faite chez 16 patients et elle est revenue dans tous les cas négative.

5. RECHERCHE D'UNE HYPERGAMMAGLOBULINEMIE POLYCLONALE :

Elle a été mise en évidence dans 20 % des cas (21 patients sur 105).

G - SEROLOGIE DE L'HEPATITE A :

La recherche d'une infection par le virus de l'hépatite A a été rarement faite (31 % de la population de RI étudiée).

Des antécédents d'hépatite A sont relevés deux fois plus souvent (25 / 38) qu'une non contamination par le virus A (13 / 38).

H - SEROLOGIE DE L'HEPATITE B :

La recherche d'une contamination ancienne par le virus de l'hépatite B a été effectuée chez 63 % des patients de la population de RI étudiée.

Elle s'est avérée négative dans la plupart des cas (57 / 65) et positive dans seulement 8 cas (12,3 %).

II - RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET HEPATITE C :

RESULTATS

Sur les 123 sérums recueillis entre les mois de Janvier et Décembre 1995 et étudiés par le service de Virologie du CHU de LIMOGES :

→ 5 sérums sont revenus positifs en **ELISA** dont un prélèvement dissocié.

→ sur ces 5 sérums positifs, seulement 3 prélèvements ont été confirmés **positifs**, soit par **DECISCAN**, soit par **PCR**.

RI - VHC	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5
Date HOSPI	JANVIER 95	JANVIER 95	AVRIL 95	AOUT 95	NOVEMBRE 95
SEXE	H	F	F	F	F
AGE	37	27	77	63	62
TYPE de RI	SPA	Spondylarthro pathie	PAN	Polymyosite	RI indéterminé
ELISA pasteur	⊕ 7,28	⊕ 1.16	⊕ > 6,39	⊕ 4,28	⊕ 1,3
ELISA abbott	⊕ > 5,94	⊕ 2,29	⊕ 12,2	⊕ 32,90	Neg
DECISCAN C 1r	⊕⊕⊕	Neg	⊕	⊕	Neg
DECISCAN C 2p	⊕⊕⊕	Neg	⊕⊕	⊕⊕⊕	Neg
DECISCAN NS 3	⊕⊕⊕	⊕	⊕⊕⊕	Neg	Neg
DECISCAN N 4p	traces	Neg	⊕	Neg	Neg
PCR	⊕	Neg	⊕	⊕	NF

Tableau n°7 : Rhumatismes inflammatoires avec anticorps anti-VHC.

(SPA : Spondylarthrite ankylosante

Neg : négatif)

A - PREVALENCE DES ANTICORPS ANTI-HCV PAR METHODE ELISA DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES :

Si l'on considère qu'il faut deux tests positifs pour reconnaître un sérum anti-HCV positif en ELISA, il y a dans notre étude **4 patients** dépistés positifs par méthode ELISA sur 123 patients testés, soit une prévalence de **3,17 % (p < 0,001)**.

Pour le cinquième patient (n° 5), on doit considérer qu'il s'agit d'un faux positif.

Leurs caractéristiques sont :

■ Sexe : Il s'agit d'un homme pour trois femmes.

■ Age moyen : 51 ans (extrêmes de 27 à 77 ans).

■ Date d'hospitalisation : 3 patients ont été dépistés pendant les 6 premiers mois dont 2 le premier mois et 1 patient seulement au cours des 6 derniers mois.

■ Mode de prise en charge : Les 4 patients sont venus en hospitalisation traditionnelle.

■ Types de rhumatismes inflammatoires :

Il s'agit de : → 2 Spondylarthropathies,
 → 1 PAN,
 → 1 POLYMYOSITE

■ Durée de la maladie :

La symptomatologie rhumatismale évolue en moyenne depuis 2,75 ans.

■ Bilan biologique, immunologique et sérologique (cf. tableau) :

Patients	1 - SPA	2 - SPONDYL.	3 - PAN	4 - POLYMYOS.
VS	12	20	20	16
CRP	8	6	59	5
ASAT	45	13	49	93
ALAT	96	16	86	92
LWR	NF	négatif	positif	négatif
FAN	NF	négatif	positif < 100	positif < 100
Complément	NF	C3 normal C4 élevé	normal Cryo négative	C4 diminuée Cryo négative
HEP A	NF	NF	négative	positive
HEP B	positive	négative	négative	négative

Tableau n°8 : Patients atteints de RI avec anticorps anti-HCV en ELISA.

B - PREVALENCE DES HEPATITES CHRONIQUES A VIRUS C (HCC) DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES :

Grâce aux tests de validation, DECISCAN et PCR, il nous est possible de déterminer la prévalence d'HCC dans notre population de 123 RI.

Ainsi, seulement **3 patients** souffrant de RI sont positifs en DECISCAN ou PCR et donc la prévalence d'HCC est de **2,38 % (p < 0,01)**.

Les résultats chez le quatrième patient (n° 2) doivent être plutôt considérés comme témoignant d'une infection ancienne et guérie, car les transaminases sont normales et la PCR est négative. Cependant, par prudence, une nouvelle PCR avec dosage des transaminases devrait être refaite 6 mois plus tard pour écarter la possibilité d'une virémie fluctuante (MARCELLIN P, 1994).

A noter qu'un Ratio ELISA élevé (supérieur ou égal à 4) est dans notre étude associé dans tous les cas à un DECISCAN positif et qu'un Ratio ELISA faible (inférieur à 2) est associé au cas de DECISCAN négatif.

Quand le DECISCAN est positif, la PCR est dans tous les cas positive témoignant de l'activité de la maladie hépatique. Il n'est donc pas surprenant d'observer chez nos 3 patients une légère cytolyse (cf. tableau n°8).

C - CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES RI ASSOCIES A UNE HEPATITE CHRONIQUE A VIRUS C (HCC). ETUDE COMPARATIVE A LA POPULATION DE RI NON INFECTE PAR LE VHC :

■ Sexe :

HCC : Il s'agit d'un homme (33 %) et de deux femmes (66 %).

RI non VHC : On compte 37 hommes (31 %) pour 82 femmes (69 %).

■ Age moyen :

HCC : Il est de **59 ans**,

alors qu'il est de **56 ans** dans les RI non VHC.

■ Date d'hospitalisation :

2 patients ont été dépistés au cours des 6 premiers mois (Janvier et Avril), alors que le troisième l'a été au mois d'Août.

■ Mode de prise en charge :

Les trois patients atteints d'HCC ont été dépistés en **hospitalisation** alors que la demande de sérologie VHC s'est faite en hospitalisation dans 63 % des cas, en HDJ dans 31 % des cas et en consultation seulement dans 6 % des cas.

■ Types de Rhumatisme Inflammatoire :

Il s'agit :→ une SPA

→ une PAN

→ une POLYMYOSITE

■ Durée de la maladie :

La durée de la maladie chez les patients atteints d'HCC est plus courte, en moyenne **3,33** ans, alors qu'elle est de **6,8** ans au cours des RI non VHC.

■ Bilan biologique :

HCC :

On note la quasi absence de syndrome inflammatoire (VS moyenne = 16, CRP moyenne = 24).

Par contre la constance de la cytolysse même modérée est remarquable :

- ASAT moyenne : **62,3**.

- ALAT moyenne : **91,3**.

RI non VHC :

Il existe un syndrome inflammatoire modéré (VS moyenne = 35, CRP moyenne = 33,75), alors que le bilan hépatique est souvent normal :

-ASAT moyenne : **23,4**.

-ALAT moyenne : **27,9**.

■ Bilan immunologique :

HCC :

La sérologie rhumatoïde est positive une fois sur deux (**50 %**)(non faite dans un cas).

Les facteurs antinucléaires sont positifs à deux reprises mais à un taux non significatif (**0 %**).

Le complément est diminué dans un cas (**50 %**).

La cryoglobulinémie recherchée chez deux patients est dans les deux cas négative.

A noter chez le patient n° 4, la présence d'un anticorps AML positif.

RI non VHC :

Le LWR est positif dans **26 %** (28/107) des cas.

Les FAN sont positifs dans **56,25 %** (54/96) des cas, mais significatifs (supérieurs ou égal à 100) dans seulement **38,5 %** (37/96) des cas.

■ Sérologies :

HCC :

La sérologie de l'hépatite A est positive chez un des deux patients testés (**50 %**).

La sérologie de l'hépatite B est positive chez un patient sur trois (**33,3 %**).

RI non VHC :

La sérologie de l'hépatite A est positive dans **66,6 %** (24/36) des cas.

La sérologie de l'hépatite B est positive dans **11,6 %** (7/60) des cas.

DISCUSSION

La recherche du virus de l'hépatite C a été réalisée au cours de l'année 1995 chez 123 patients souffrant de Rhumatismes inflammatoires.

Le choix des patients par les rhumatologues du service s'est normalement fait au hasard, mais il peut cependant exister dans notre étude quelques biais de sélection.

En effet, quel médecin ne serait pas enclin à prescrire une sérologie des hépatites et notamment de l'hépatite C pour son patient, alors que son bilan biologique montre une cytolyse hépatique ?

Ainsi dans cette population de rhumatismes inflammatoires étudiée, la fréquence d'une cytolyse même modérée est de 20 %. Il est également vrai que ce type de patient est souvent soumis à de nombreux traitements hépatotoxiques, en commençant par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou certains traitements de fond (surtout le Méthotrexate).

L'autre biais serait celui de la population de rhumatisme inflammatoire étudiée.

En effet, il paraît difficile voir impossible de définir une population rhumatismale type.

Pourtant en reprenant l'inventaire de ces 123 patients, on compte:

- 44 % de PR,
- 17 % de Spondylarthropathies,
- 15 % de Rhumatismes inflammatoires indéterminés,
- 6 % de PPR et Horton,
- 5 % de LED,
- 5 % de SGSp,
- autres: 8 %.

Ceci paraît être globalement représentatif des RI rencontrés dans le service de Rhumatologie du CHU de Limoges.

Un autre biais, apparemment moins gênant, pourrait être le manque d'homogénéité dans la réalisation des sérologies au cours de l'année 1995.

En effet, 65 % (83) des prélèvements ont été effectués au cours des 6 premiers mois, 44 % (54) au cours des 3 premiers mois, avec un pic à 19,5 % (24) au mois de Janvier 1995.

Ceci pourtant pourrait expliquer la découverte de 2 sérums positifs en anticorps anti-HCV au cours de ce même mois.

Les résultats des sérologies ELISA ont permis d'isoler dans notre population de rhumatismes inflammatoires 5 sérums positifs.

Pour un patient (n° 5), il s'agit d'un faux positif car un seul des deux tests ELISA est positif et en plus à un taux bas (< 2).

Il reste donc 4 patients avec des anticorps anti-HCV positifs.

Il s'agit de 2 Spondylarthropathies, d'une PAN et d'une Polymyosite.

Par la suite, les tests de validation n'ont permis de retenir que 3 patients avec Hépatite Chronique à virus C.

Ainsi, dans notre étude prospective sur 123 patients et sur 1 an, la prévalence de l'Hépatite C dans les rhumatismes inflammatoires est de **2,38 %**.

Il nous est donc possible de dire que la prévalence de l'Hépatite C dans les Rhumatismes inflammatoires suivis au CHU de LIMOGES est supérieure à celle observée dans la population générale (0,3 % selon RANGER et col., 1993).

Ainsi, nous ne retenons que 3 patients avec HCC, dont le rhumatisme inflammatoire est susceptible d'avoir été déclenché et entretenu par le virus de l'hépatite C.

Il s'agit :

→ une SPA B27 positive,

→ une PAN,

→ une POLYMYOSITE.

Si le virus de l'hépatite C paraît fortement lié aux CME, son association avec les autres rhumatismes inflammatoires est encore discutée.

Les études effectuées jusqu'alors sont surtout épidémiologiques.

*Au cours de la PAN, même si les recherches sont peu nombreuses, la prévalence du VHC se situe autour de 5 %, c'est à dire bien loin du virus de l'hépatite B.

Pourtant sur les deux PAN testées dans le service, une avait des anticorps anti-HCV.

Cette patiente avait également une cytolysé hépatique et une PCR positive témoignant très probablement d'une HCC (pas de PBH réalisée).

Il s'agit d'une femme de 79 ans pour laquelle le diagnostic de PAN avait été retenu dans le service de Neurologie en 1992 devant l'association :

- 1- Altération de l'état général avec amaigrissement de plus de 4 kg,
- 2- myalgies diffuses prédominants aux deux mollets,
- 3- polyneuropathie avec atteinte axonale sévère,
- 4- discret infiltrat vasculaire à la biopsie neuromusculaire.

Elle avait été traitée par Azathioprine (arrêté pour allergie cutanée) puis par corticothérapie.

Par ailleurs, elle était atteinte d'une pneumopathie interstitielle bilatérale avec fibrose pulmonaire (Hypoxie de repos à 50 mm Hg et altération du DLCO à 51 %) sous cordarone* et de polyarthralgies inflammatoires qui nous ont amené à la prendre en charge en février 1995.

Le bilan biologique montrait une légère cytolysé hépatique (ASAT = 81 et ALAT = 97), une thrombopénie (70 000 plaquettes) et une anémie à 10 g/dl, alors que le bilan rénal était normal et la protéinurie absente.

Le bilan immunologique était négatif à l'exception du Latex et du Waaler Rose, respectivement à 252 UI et 512 UI.

Alors qu'un traitement par Cyclophosphamide est entrepris associé à une corticothérapie, elle est réhospitalisée pour une infection à Listéria.

Le bilan biologique montre une cytolysé hépatique stable (ASAT = 49 et ALAT = 86) et la sérologie de l'hépatite C est demandée. Elle est positive.

A notre connaissance, cette patiente n'a pas eu de biopsie hépatique et l'origine de sa contamination par le VHC reste inconnue.

Le traitement par Cyclophosphamide a été arrêté et la corticothérapie poursuivie à 30 mg/j.

D'autres études épidémiologiques, notamment en France, sont nécessaires afin de connaître avec plus de précision la fréquence de l'association PAN-VHC.

*La prévalence du VHC dans le **SGSp** est estimée autour de **10 %**. Notre étude sur une très faible population (6) ne nous a pas permis d'observer une association SGSp-VHC.

*La prévalence du VHC dans la **PR** selon les critères de l'ACR 1987 reste encore insuffisamment étudiée, mais on peut estimer celle-ci autour de **6 %** (Moyenne des études utilisant un test de validation).

Cependant, notre étude comportant 54 PR n'observe aucune association avec le VHC.

Peut-être s'agit-il d'une population de PR bien établie (moyenne des critères = 5,38), dont l'évolution de la maladie est plus ancienne (≈ 10 ans) et où l'atteinte érosive est plus fréquente (81,5%) que dans les autres études.

En effet, il semble que le VHC soit plus souvent associé à des polyarthrites non érosives, avec parfois une sérologie rhumatoïde positive, pouvant ainsi mimer une "véritable PR".

*A ce jour, il a été décrit seulement deux cas de **Polymyosite** associés au VHC.

Dans la publication de BLASINI et col. 1996, la question de la responsabilité du virus est clairement posée.

Pour notre part, nous décrivons également un cas d'association Polymyosite-Hépatite C.

Il s'agit d'une patiente de 63 ans, pour laquelle le diagnostic de Polymyosite a été retenu au décours d'un bilan pour troubles de la déglutition en Juillet 1992 devant l'association:

1. Faiblesse musculaire proximale,
2. Elévation du taux sérique des CPK ou aldolases,
3. Douleur musculaire à la pression ou douleur spontanée,
4. EMG avec atteinte myogène et neurogène,
5. Arthralgies,
6. Biopsies Neuromusculaire et du sphincter supérieur de l'oesophage avec un aspect évocateur d'une myosite aiguë sévère.

A ce tableau de Polymyosite s'associe également une neuropathie périphérique.

Par ailleurs, le bilan biologique montrait déjà une légère cytolyse (ASAT et ALAT à 2 fois la normale) isolée.

Le bilan immunologique n'objectivait pas d'anticorps anti-Jo1, mais un anticorps AML positif et une fraction C4 du complément abaissée.

Différents traitements par corticothérapie, immunosuppresseurs (Azathioprine, Chlorambucil, Cyclophosphamide IV) n'ont pas amélioré la patiente.

Alors qu'un nouveau traitement (Veinoglobulines) est débuté, la sérologie de l'Hépatite C est demandée et revient positive. Par contre la cryoglobuline demandée est négative.

L'origine est probablement transfusionnelle, car cette patiente a été transfusée au cours d'une hystérectomie effectuée devant la découverte d'un adénocarcinome utérin.

La Biopsie hépatique montrait une légère portite avec intégrité de la lame bordante hépatocyttaire, en faveur d'une hépatite chronique persistante non ou peu active.

Ainsi, un traitement par INF a été récusé.

Depuis, la corticothérapie a été poursuivie à des posologies variables, responsable d'une corticodépendance (sans aggravation de la cytolyse : ASAT = 62 et ALAT = 71 en 04/96).

Différents traitements de fond ont été instaurés :

- Méthotrexate, arrêté pour pneumopathie interstitielle fébrile d'origine immunoallergique,
- puis Cyclophosphamide per os.

*A notre étonnement, nous décrivons deux associations **Spondylarthropathies-Hépatite C**

Le premier patient âgé de 37 ans, toxicomane, est connu pour une SPA B 27 positive (9 critères selon la classification de AMOR 1989) évoluant depuis 1991. Il s'agit probablement d'une simple association SPA-HCC, évoluant chacune pour leur propre compte.

Depuis, ce patient a été perdu de vue.

La seconde patiente âgée de 27 ans souffre d'une Spondylarthropathie B 27 négative (7 critères selon la classification de AMOR 1989) évoluant depuis 1 an et apparue dans le mois suivant une urétrite à chlamydiae. Cependant, chez cette jeune femme les tests de validation sont négatifs et les transaminases sont normales éliminant pratiquement la chronicité de l'hépatite C.

Il s'agit donc d'une probable association Spondylarthropathie-Hépatite C ancienne et guérie.

*Dans notre série de **rhumatismes inflammatoires indéterminés**, de **PPR et Horton** ainsi que pour les **autres connectivites** à l'exception de celles décrites auparavant, l'association avec le VHC n'a pas été relevée

En comparant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de la population avec (3) et sans hépatite chronique C (119)(en excluant l'hépatite C ancienne et guérie), il n'existe pas de grandes différences, si ce n'est :

- la durée de la maladie, plus courte dans les RI avec VHC,
- l'absence de syndrome inflammatoire et surtout la constance d'une cytolyse modérée autour de 2 fois la normale dans les RI avec VHC,
- la possible présence plus fréquente de baisse du complément et de contamination ancienne par le virus de l'hépatite B.

Plusieurs questions se posent dans la relation entre l'Hépatite C et les Rhumatismes inflammatoires :

1. Quand doit on demander une sérologie de l' hépatite C devant un RI ?

Nous pensons qu'une sérologie de l'Hépatite C peut être prescrite devant :

- des facteurs de risque : Transfusions (surtout avant 03/90) et usage de drogues
- une histoire d'hépatite ou d'ictère
- la clinique : Une polyarthrite asymétrique, un RI associé à un syndrome sec, des myalgies, une hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune ou des manifestations cutanées (vascularite +++)
- un bilan biologique : ASAT et/ou ALAT augmentées, hypergammaglobulinémie polyclonale, présence d'une protéinurie/24h.
- un bilan immunologique : FR positif inexpliqué, complément diminué, cryoglobulinémie de type II ou III.
- un traitement : avant de débiter un traitement de fond potentiellement hépatotoxique comme le Méthotrexate.

2. Y a t'il une relation entre la sévérité de l'hépatite et le mode d'expression d'un rhumatisme ?

A notre connaissance, ceci n'a jusqu'alors jamais été étudié.

3. Une hépatite virale C ancienne et guérie peut elle être au même titre qu'une HCC responsable de RI ?

Il n'existe aucun argument en faveur de cette hypothèse.

4. Quelle est la part du terrain génétique dans la responsabilité de l'apparition d'un RI ?

Il semble que le terrain génétique favoriserait la survenue de certains types de RI, comme la PR (HLA DR4 et DR1), le SGSp (HLA DR3).

5. Un génotype viral particulier du VHC est-il capable de favoriser tel ou tel RI ?

Pour l'instant, il ne semble pas exister d'association étroite entre un génotype spécifique et un RI.

6. Une fois l'Hépatite C diagnostiquée, quel traitement débiter ?

Actuellement, c'est l'INF alpha qui doit être privilégié, car il possède un double impact potentiel comme antiviral et comme immunomodulateur. En effet, il provoque une diminution de la production d'Immunoglobulines et donc de cryoglobulines par les plasmocytes (CACOUB et col., 1994 b).

Cependant deux problèmes se posent :

- celui de l'absence d'AMM pour ce traitement s'il n'existe pas d'HCC histologiquement prouvée,
- et la possibilité d'avoir des résultats inverses à ceux désirés, à savoir une exacerbation de la maladie rhumatismale (quels en sont les facteurs de risque ?).

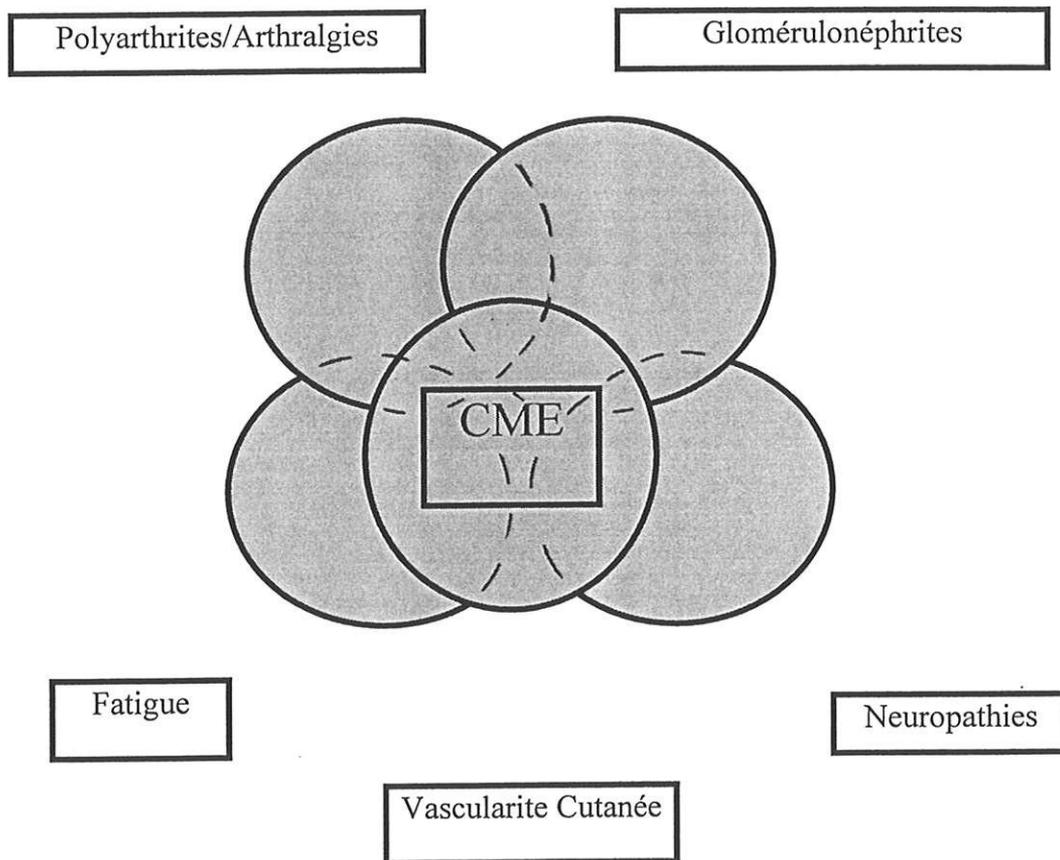
Ce traitement pourrait être proposé dans les rhumatismes inflammatoires sévères, même en l'absence d'indication hépatique.

Dans des atteintes modérées l'on peut proposer l'association PLAQUENIL*-corticothérapies courtes et à doses minimales efficaces (sous surveillance hépatique).

Par contre, il paraît justifié d'éviter la prescription de Méthotrexate.

Pour conclure nous proposons les CME comme concept central des manifestations rhumatologiques liées au VHC et nous pensons que bons nombres des manifestations rhumatologiques peuvent être comprises comme appartenant à un syndrome de cryoglobulinémie mixte incomplet.

Ainsi, le schéma suivant peut être retenu :



CARACTERISTIQUES RHUMATOLOGIQUES du VHC

En 1997, il est donc possible d'établir une relation plus ou moins étroite entre manifestations extra-hépatiques et VHC :

<u>ASSOCIATIONS ETABLIES</u>	<u>ASSOCIATIONS PROBABLES</u>	<u>ASSOCIATIONS POSSIBLES</u>
<i>CME</i>	Syndrome incomplet de	Rhumatismes inflammatoires :
Syndrome incomplet de	cryoglobulinémie mixte :	• <i>PAN</i>
cryoglobulinémie mixte :		• <i>Poly/dermatomyosite</i>
	• <i>SGS</i>	• <i>LED</i>
• Glomérulonéphrite	• <i>Polyarthrites non érosives</i>	• <i>PR</i>
membranoproliférative	• Glomérulonéphrites	
	membraneuses	Ulcérations cornéennes
• <i>Production d'auto-</i>	• Lymphome Non-Hodgkinien	chroniques
<i>anticorps :</i>	• Neuropathie périphérique	Thyroïdites auto-immunes
<i>FR</i>	• Pneumopathie inflammatoire	
<i>FAN</i>		
<i>Cryoglobulinémie</i>	Lichen Plan	
Porphyrie Cutanée tardive		

Relations entre les Manifestations extra-hépatiques et le VHC (WENER et col., 1996)

CONCLUSION

Le virus de l'Hépatite C paraît être impliqué dans la genèse de nombreuses manifestations auto-immunes et/ou l'apparition d'auto-anticorps ou de maladies dysimmunitaires.

Notre étude prospective sur 123 patients et sur 1 an tend également à le démontrer puisqu'elle confirme que la prévalence de l'hépatite C dans les rhumatismes inflammatoires est supérieure à celle observée dans la population générale

Les mécanismes de son action ne sont pas encore clairement identifiés :

Existe-t'il une action cytopathique directe du virus ou une action indirecte par le biais de la réaction immunitaire ?

Peut être l'utilisation plus large des outils de la biologie moléculaire permettra sans doute dans l'avenir de préciser le rôle direct ou indirect du virus de l'Hépatite C dans ces manifestations.

Quant au traitement des manifestations rhumatologiques liées à l'hépatite C et notamment à l'Interféron, ceci n'a été évalué qu'avec les CME et les résultats restent décevants.

L'ère de l'Interféron et de l'hépatite C semble ressembler à celle de l'AZT et de l'infection liée au VIH avant l'arrivée des nouvelles associations de molécules antivirales.

ABBREVIATIONS

ACR : american college of rheumatology
ADN : acide désoxyribonucléique.
ALAT : alanine aminotransferase.
anticorps AML : anticorps anti-muscle lisse.
AMM : autorisation de mise sur le marché.
ARN : acide ribonucléique.
ASAT : aspartate aminotransférase.
BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires.
CIC : complexes immuns circulants.
CG : cryoglobuline.
CM : cryoglobulinémie mixte.
CME : cryoglobulinémie mixte essentielle.
ELISA : enzyme-linked immunoabsorbent assay.
FAN : facteur antinucléaire.
FR : facteurs rhumatoïdes.
GMP : glomérulonéphrite membranoproliférative.
HAI : hépatite auto-immune.
HCA : hépatite chronique active
HCAC :hépatite chronique active à virus C.
HCP : hépatite chronique persistante.
HLA : antigène leucocytaire humain.
HCC : hépatite chronique à virus C.
Anticorps anti-HCV : anticorps anti-virus de l'hépatite C.
HTLV 1 : virus à tropisme lymphocytaire humain de type 1.
INF : interféron.
LCR : liquide céphalo-rachidien.
LED : lupus érythémateux disséminé.
Anticorps anti-LKM 1: anticorps anti-liver kidney microsome.
LMNH : lymphome malin non hodgkinien.
LWR : latex waaler rose.
PAN : périartérite noueuse.
PBH : ponction-biopsie hépatique.
PCR : réaction de polymérisation en chaîne (amplification génique).
PCT : porphyrie cutanée tardive.
PR : polyarthrite rhumatoïde.
SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.
SGSp : syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.
SPA : spondylarthrite ankylosante.
TA : transaminases.
Taq polymerase : polymérase de Thermus Aquaticus.
VHC : virus de l'hépatite C.
VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

BIBLIOGRAPHIE

- **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. *Chap. 3. Viral hepatitis C, DAND E. Eds. SHIKATA, PURCELL, UCHIDA 1991* ; 17-23. ELSEVIER Science Publishers BV, Amsterdam.
- **ABUAF N, LUNEL F, GIRAL P, BOROTTO E, LAPERCHE S, et al** : Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J. Hepatol. 1993* ; 18 : 359-64.
- **ACETI A, TALIANI G, SORICE M, AMENDOLEA MA** : HCV and Sjögren's syndrome. *LANCET 1992* ; 339 : 1425-6.
- **ADARTIS E, CACOUB P, MUSSET L, LUNEL FABIANI P et al** : Neuropathies périphériques des cryoglobulinémies mixtes essentielles : influence d'une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C. *Rev. Med. Interne 1993* ; 14 : 1008.
- **AGNELLO V, BARNES JL** : Human rheumatoid factor crossidiotypes.I.WA and BLA are heat-labile conformational antigens requiring both heavy and light chains. *J. Exp. Med. 1986* ; 164 : 1809.
- **AGNELLO V, CHUNG RT, KAPLAN LM** : A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl. J. Med. 1992* ; 327 : 1490-5.
- **AGNELLO V** : The etiology of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Scand. J. Immunol. 1995* ; 42 : 179-84.
- **AGNELLO V** : Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Hospital Practice 1995* ; 30 : 35-42.
- **AGNELLO V, ABEL G, ZHANG QX, ELFAHAL M, KNIGHT GB** : The etiology of mixed cryoglobulinemia : the role of the LDL receptor and apolipoprotein (APO) E2. *Arthritis Rheum. 1996* ; 39 : S315.
- **ALARCON G, TOWNES A** : Arthritis and viral hepatitis. Report of two cases and review of the literature. *Johns Hopkins Med. J. 1973* ; 132 : 1-15.
- **ALMASIO P, PROVENZANO G, SCIMENI M, CASCIO G, CRAXI A et al** : Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *LANCET 1992* ; 339 : 989-90.
- **AMOR B** : Le concept des spondylarthropathies. *Rev. Rhum. 1990* ; 57 : 85-9.
- **ANTINORI S, ESPOSITO R, ALIPANDRI CA, TADINI G** : Erythema multiforme and hepatitis C. *LANCET 1991* ; 337 : 428.

- **ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al**: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 ; 31 : 315-24.
- **AUGHAN JH, CARSON DA et FOX RI** : The Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1983 ; 1 : 265-72.
- **AUTHIER FJ, PAWLOTSKY JM, VIARD JP, GUILLEVIN L, DEGOS JD, GHERARDI RK** : High incidence of hepatitis C virus infection in patient with cryoglobulinemic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1993 ; 34 : 749-50.
- **AYMARD JP, BOTTE C, CONTAL P, JANOT C, STREIFF F** : Séro-prévalence des anticorps contre le virus de l'hépatite C chez les donneurs de sang. Etude des tests Elisa et Riba de 2^{ème} génération et des marqueurs indirects. *Pathol. Biol.* 1993 ; 41 : 149-53.
- **BAFFONI L, FRISONI M, MINIERO R, RIGHETTI F et al** : True positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1992 ; 32 : 349-50.
- **BARKHUIZEN A, SCHOEPFLIN GS, BENNETT RM** : Fibromyalgia : A prominent feature in patients with musculoskeletal problems in chronic hepatitis C. A report of 12 patients. *J. Clin. Rheumatol.* 1996 ; 2 : 180-4.
- **BARRIER JH, MAGADUR-JOLY G, GASSIN M** : Le virus de l'hépatite C : Un agent improbable du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Presse Med.* 1993 ; 22 : 1108.
- **BARTFIELD H** : Distribution of rheumatoid factor activity in non-rheumatic states. *Ann. NY Acad. Sci.* 1969 ; 168 : 30-40.
- **BENDAOU B, PENNEC YL, LELONG A et al** : IgA-containing immune complexes in the circulation of patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 1991 ; 4 : 177-84.
- **BEDOSSA P** : Présentation d'une grille d'analyse informatisée pour le recueil des lésions histopathologiques dans l'hépatite chronique virale C. *Ann. Pathol.* ; 1993 ; 13 : 260-5.
- **BEDOSSA P, POYNARD T, and the METAVIR Cooperative Study Group** : An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996 ; 24 : 289-93.
- **BLANCHE P, N'GUYEN TB, GALEZOWSKI N, HERREMAN G** : Traitement par la ribavirine d'une cryoglobulinémie et d'une thrombopénie liées au virus de l'hépatite C. *Rev. Rhum.* 1996 ; 63 : 827 (abstract).
- **BLASINI AM, ALONSO EJ, STEKMAN IL, PUJOL FH, TORO F, BEKER S, RODRIGUEZ MA** : Treatment with alpha-interferon for hepatitis C virus infection in a patient with Polymyositis. *J. Clin. Rheumatol.* 1996 ; 2 : 236-7.

- **BON E, CANTAGREL A, MOULINIER L, LAROCHE M, DUFFAUT M, ARLET PH, MAZIERES B** : Manifestations rhumatologiques des hépatites C chroniques et réponse au traitement par interféron alpha-2b. *Rev. Rhum.* **1994** ; 61 : 497-504.
- **BONINO F, BRUNETTO MR, NEGRO F, et al** : Hepatitis C virus infection and disease. Diagnostic problems. *J. Hepatol.* **1993** ; 17 (suppl. 3) : 578-82.
- **BONNAUD G** : Hépatite C : espoirs et incertitudes thérapeutiques. *Presse Med.* **1997** ; 26 : 123-4.
- **BOOTH JCL, FOSTER GR, KUMAR U, et al** : Chronic hepatitis C virus infections : predictive value of genotype and level of viraemia on disease progression and response to interferon alpha. *Gut.* **1995** ; 36 : 427-32.
- **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 : 813-8.
- **BORQUE L, ELENA A, MASIDE C, RUS A, DEL CURA J** : Rheumatoid arthritis and hepatitis C virus antibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.* **1991** ; 9 : 617-9.
- **BOSCAGLI A, HATRON PY, CANVA-DELCAMBRE 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.
- **BOSCAGLI A, HATRON PY, CANVA-DELCAMBRE V, HACHULLA E, JANIN A, PARIS C, DEVULDER B** : Syndrome sec et infection par le virus C de l'hépatite : un pseudosyndrome de Gougerot-Sjögren ? *Rev. Med. Interne* **1996** ; 17 : 375-380.
- **BRECHOT C** : Le virus de l'hépatite C : une découverte de la biologie moléculaire . *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1990** ; 14 : 54-5.
- **BRECHOT C** : Utilisation de la polymérase chain reaction (PCR) pour le diagnostic des infections par le virus de l'hépatite C. *Ann. Med. Interne* **1992** ; 143 : 379-80.
- **BRESTERS D, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, REESINK HW, et al** : Sexual transmission of hepatitis C virus. *LANCET* **1993** ; 342 : 210-1.
- **BRILLANTI S, GARSON J, FOLI M, et al** : A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alpha for interferon alpha-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **1994** ; 107 : 812-17.
- **BRONOWICKI JP, BIGARD MA** : Endoscopie digestive et risque de transmission du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1995** ; 19 : 337-9.

- **BROUET JC, CLAUVEL JP, DANON F, KLEIN M, SELIGMANN M** : Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974 ; 57 : 775-88.
- **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 : 343-6.
- **CACOUB P, LUNEL-FABIANI F et al** : Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.* 1992 ; 116 : 605-6.
- **CACOUB P, LUNEL-FABIANI F, MUSSET L, et al** : Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C Virus. *Am. J. Med.* 1994 ; 96 : 124-32. (a)
- **CACOUB P, PIETTE JC, VEYSSIER C, WECHSLER B, GODEAU P** : Traitement des vascularites systémiques. *Rev. Méd. Interne* 1994 ; 15 : 62-71. (b)
- **CAHOUR A** : Les perspectives d'un vaccin contre l'hépatite C, quelle stratégie adoptée ? *Medecine / Sciences* 1995 ; 11 : 81-91.
- **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 : 304-9.
- **CASATO M, PUCILLO LP, LAGANA B, TALIANI B, GOFFREDO F, BONOMO L** : Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *LANCET* 1991 ; 337 : 1047-8.
- **CASTANET J, LACOUR JP, FUZIBET JG, PERRIN C, RODOT S, ORTONNE JP** : Adult Still' s disease associated with hepatitis C virus infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 ; 31 : 807-8.
- **CAUSSE X, GERMANAUD J, LEGOUX A, LEGOUX JL** : Manifestations extra-hépatiques des hépatites virales. *La Revue du Praticien (Paris)* 1995 ; 45 : 185-9.
- **CHAMI H, GRISOT C, BREUIL V, TRAN A, BROCCO O et col.** : Syndrome de Gougerot-Sjögren et hépatite virale C. *Rev. Rhum.* 1996 ; 63 : 839 (abstract).
- **CHASSANY O** : Traitement de l'hépatite C. *Presse Med.* 1996 ; 25 : 1945-51.
- **CHAZERAIN P, MEYER O, KAHN MF** : Rheumatoid arthritis-like disease after alpha-interferon therapy. *Ann. Intern. Med.* 1992 ; 116 : 427.
- **CHAZERAIN P, MEYER O, RIBARD P, DE BANDT M, MECHELANY C, MARCELLIN P, BERNARD JF, GROSSIN M, KAHN MF** : Trois cas de polyarthrite survenant au cours d'un traitement par interféron-alpha recombinant. *Rev. Rhum.* 1992 , 59 (5) : 303-9.

- **CHISHOLM DM, MASON DK** : Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J. Clin. Path.* 1968 ; 21 : 656-60.
- **CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LR, BRADLEY DW, HOUGHTON M** : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359-62.
- **CHUNG RT, NEW TN, DIENSTAG JN, KAPLAN LM** : Hepatitis C virus circulates in the cerebrospinal fluid of infected individuals but does not cause meningitis. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : A876 (abstract).
- **CLERC D, DUSSAIX E, CARIOU D, LAVABRE C, BISSON M** : Sérologie de l'hépatite C au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev. Rhum.* 1994 ; 62 : 687 (abstract).
- **CLERC D, CLAUDEPIERRE P, CHEVALIER X, CAPLANNE D, DUSSAIX E, BISSON M** : Recherche du virus de l'hépatite C dans la salive et le sérum de 15 patientes atteintes de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev. Rhum.* 1996 ; 63 : 838.
- **CLIFFORD BD, DONAHUE D, SMITH L, et al** : High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995 ; 21 : 613-9.
- **CONFERENCE DE CONSENSUS (PARIS, 16 et 17 Janvier 1997) - TEXTE COURT** : Hépatite C : dépistage et traitement. *Presse Med.* 1997 ; 26 : 126-8.
- **CONLON KC, URBA WJ, SMITH JW, STEIS RG, LONGO DL, CLARK JW** : Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990 ; 65 : 2237-42.
- **CRESTA P, CACOUB P, FRANGEUL L, MUSSET L, OPOLON P, GODEAU P, PIETTE JC, HURAUX JM, LUNEL F** : Efficiency of interferon alpha in patients with cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Predictive factors of response to treatment. *Arthritis Rheum.* 1996 ; 39 : S 147 (abstract).
- **CZAJA AJ, CARPENTER HA, SANTRACH PJ, BREANN DAN MOORE S** : Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993 ; 18 : 816-22.
- **D'AGAY-ABENSOUR L, BENAMOUIZIG R, BELILOVSKY C** : Lichen plan au cours d'une hépatite virale chronique C traitée par interféron alpha (letter). *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1992 ; 16 : 610.
- **D'AMICO E, PALAZZI C, FRATELLI V, DI MATTEO L, DI GIROLAMO G, CONSOLI G** : High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 1996 ; 2 : 233-4.

- **DAMMACO F, SANSONNO D** : Antibodies to hepatitis C virus in essential mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Immunol.* **1992** ; 87 : 352-6.
- **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.
- **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 : 1750-2.
- **DENIS F, MARTIN P, RANGER S** : Diagnostic virologique des infections par le virus de l'hépatite C. *L'Eurobiologiste.* **1992** ; 200 : 231-41.
- **DENY P, GUILLEVIN L, BONACORSI S, QUINT L** : Association between hepatitis C virus and polyarteritis nodosa (letter). *Clin. Exp. Rheumatol.* **1992** ; 10 : 319.
- **DEPPER JM, ZVAIFLER NJ** : Epstein-Barr virus. Its relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1981** ; 24 : 755-761.
- **DESENCLOS JC, DRUCKER J** : Transmission du virus de l'hépatite C : certitudes et hypothèses. *Presse Med.* **1995** ; 24 : 7-9.
- **DE VRIES E, MEIJER CJLM, LAFEVER GJM, CNOSSEN J, CATS A** : Lymphocyte subpopulations in rheumatoid arthritis. An immunological, enzyme histochemical and morphological study. *Rheumatol. Int.* **1984** ; 4 : 91-4.
- **DINE G, BRAHIMI S** : Thrombopénie de l'adulte associée à une sérologie VHC positive. *Presse Med.* **1993** ; 22 : 269.
- **DOMINGO P, RIS J, MARTINEZ E, CASAS F** : Erythema nodosum and hepatitis C. *LANCET* **1993** ; 336 : 1377.
- **DOUTRE MS, BEYLOT C, COUZIGOU P, BEYLOT J** : Lichen planus and hepatitis C virus : disappearance of the lichen under interferon alpha therapy (letter). *Dermatology* **1992** ; 184 : 229.
- **DUFFY J, LIDSKY MD, SHARP JT, et al** : Polyarthritides , polyarteritides , and hepatitis B . *Medicine* **1976** ; 55 : 19.
- **DURAND JM, KAPLANSKI G, RICHARD MA, et al** : Cutaneous vasculitis in a patient infected with hepatitis C virus . Detection of hepatitis C virus RNA in the skin by polymerase chain reaction (letter). *Br. J. Dermatol.* **1993** ; 128 : 359-60.
- **DURAND JM, LEFEVRE P, KAPLANSKI G, et al** : Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Clin. Rheumatol.* **1995** ; 14 : 570-1.

- **DUREZ P, PADUART O, STEINFELD S, ADLER M, DEDOBELEER G, APPELBOOM T** : Lymphome intracérébral au cours d'une cryoglobulinémie associée au virus de l'hépatite C. *Rev. Rhum.* 1996 ; 63 : 838 (abstract).
- **DUSSAIX E** : Le virus de l'hépatite C. *La lettre de l'infectiologue* 1995 ; 4 : 116-20.
- **EUROPEAN SPONDYLARTHROPATHY GROUP** : Preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 ; 34 : 1218-27.
- **FARGION S, PIPERNO A, CAPELLINI MD, SAMPIETRO M, FRACANZANI AL, et al** : Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda : evidence of a strong association. *Hepatology* 1992 ; 16 : 1322-6.
- **FAVARETTO M, MARSON P, DORIA A et al** : Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *European conference on systemic lupus erythematosus. Amsterdam, The Netherlands, November 15-17, 1990* ; 94 (abstract).
- **FERRACCIOLI GF, DE VITA S, PEGORARO I, CASATTA L, DAMATO R** : Immunological features of patients with primary Sjögren's syndrome and patients HCV positive with sicca syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 1996 ; 35 (1S) : 15 (abstract).
- **FERRI C, GRECO F, LONGOMBARDO G** : Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991 ; 9 : 621-4.
- **FERRI C, GRECO F, LONGOMBARDO G, et al** : Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia . *Arthritis Rheumatism* 1991 ; 34 : 1606-10.
- **FERRI C, MARZO E, LONGOMBARDO G, et al** : Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients : a randomized , crossover-controlled trial. *Blood* 1993 ; 81 : 1132-6.
- **FERRI C, MONTI M, LA CIVITA L, et al** : Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993 ; 82 : 3701-4.
- **FERRI C, CARRACIOLO F, ZIGNEGO AL et al** : Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 1994 ; 88 : 392-4.(a)
- **FERRI C, LA CIVITA L, LONGOMBARDO G, et al** : Hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia and B cell lymphoma (letter). *Clin Exp. Rheumatol* 1994 ; 12 : 89-90.(b)
- **FERRI C, LA CIVITA L, CARACCILO F, ZIGNEGO AL** : Non Hodgkin's lymphoma : possible role of hepatitis C virus (letter). *JAMA* 1994 ; 272 : 355-6.(c)
- **FERRI C, LA CIVITA L, MONTI M, LOMBARDINI F et al** : Mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus genotypes. *Br. J. Rheum.* 1996 ; 35 (1S) : 50 (abstract).

- **FINTER N, CHAPMAN S, DOWD P, et al** : The use of interferon-alpha in virus infections. *Drugs* 1991 ; 42 : 749-65.
- **FONG TL, VALINLUCK B, GOVINDARAJAN S, CHARBONEAU F, ADKINS RH, REDEKER AG** : Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C . *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 196-9.
- **FORD DK**: Synovial lymphocytes can indicate specific microbiologic causes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993 ; 36 : 1350-2.
- **FOSTER H, WALKER D, CHARLES P, KELLY C et al** : Association of Dr3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *Br. J. Rheumatol.* 1992 ; 31 : 309-14.
- **FOX RI, THEOFILOPOLOS AN, ALTOMAN A** : Sjögren's syndrome proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986 ; 29 : 577-85.
- **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.*
- **FRANZIN F, EFREMOV DG, POZZATO G, TULISSI P, BATISTA F, BURRONE OR** : Clonal B-cell expansions in peripheral blood of HCV-infected patients . *Br J Haematol* 1995 ; 90 : 548-52.
- **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.
- **GABRIELLI A, MANZIN A, CANDELA M** : Active hepatitis C virus infection in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells from patients with mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Immunol.* 1994 ; 97 : 87-93.
- **GALLI M, MONTI G, MONTEVERDE A et al**: Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemias. *LANCET* 1992 ; 339 : 989.
- **GARCIA-BUEY L, LOPEZ-BOTET M, GARCIA-SANCHEZ A et al.** : Variability in the expression of a β 2-microglobulin epitope on hepatocytes in chronic type C hepatitis on treatment with interferon. *Hepatology* 1993 ; 17 : 372-82.
- **GARCIA-CARRASCO M, RAMOS M, CERVERA R, FONT J et al** : Liver involvement and hepatitis C virus infection in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 1996 ; 35 (1S) : 15 (abstract).

- **GARCIA-CARRASCO M, RAMOS M, CERVERA R, VIDAL J et al** : Hepatitis C virus infection in primary Sjögren's syndrome : prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Arthritis Rheum.* **1996** ; 39 : S 199 (abstract).
- **GERMANAUD J, CAUSSE X, DHUMEAUX D** : Transmission de l'hépatite C lors des piqûres accidentelles. Evaluation du risque. *Presse Med.* **1994** ; 23 : 1078-82.
- **GOLDENBERG D** : Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum.* **1993** ; 36 : 1489-92.
- **GOLDING PL, BOWN R, MASON AMS, TAYLOR E** : "Sicca complex" in liver disease. *Br. Med. J.* **1970** ; 4 : 340-2.
- **GORDON SC, ELLOWARY RS, LONG JC, DMUCHOVSKI CF** : The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission, blood transfusion vs. Intravenous drug use. *Hepatology* **1993** ; 18 : 1338-43.
- **GOREVIC PD, KASSAB HJ, LEVO Y, et al** : Mixed cryoglobulinemia : clinical aspects and long term follow-up of 40 patients. *Am. J. Med.* **1980** ; 69 : 287-308.
- **GOURNAY J, et al** : Cryoglobulinémie après transplantation pour une cirrhose due au VHC. *Gastroenterology* **1996** ; 110 : 265-70.
- **GRABER S** : Hépatite C et "disease management". *Presse Med.* **1996** ; 25 : 1564.
- **GRETCH DR, DE LA ROSA C, CARITHERS RLJ, WILLSON RA, WILLIAMS B, COREY L** : Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies : Correlations and clinical implications. *Ann. Intern. Med.* **1995** ; 123 : 321-9.
- **GRISOT C, CHAMI H, FLORY P, BERNARD G, TRAN A et col.** : Polyarthrite rhumatoïde et virus de l'hépatite C (VHC). *Rev. Rhum.* **1995** ; 62 : 715 (abstract).
- **GUISSET M, KLOTZ F, DEBONNE JM, VITTE S** : Syndrome sec et hépatite virale chronique C de bas grade. A propos d'une série de 50 cas. *Rev. Med. Interne* **1993** ; 14 : 1006.
- **GUMBER SC, CHOPRA S** : Hepatitis C : a multifaceted disease . Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern. Med.* **1995** ; 123 : 615-20.
- **GUMUCIO JJ** : Aplastic anemia and hepatitis C : molecular biology exonerates another suspect. *Hepatology* **1993** ; 17 : 340-2.
- **HADDAD J, DENY P, MUNZ-GOTHEIL C, et al** : Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *LANCET* **1992** ; 339 : 321-3.
- **HARIA M, BENFIELD P** : Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis. *Drugs* **1995** ; 50 : 873-96.

- **HARLE JR, DISDIER P, DURAND JM, ALESSI MC, BOUCRAUT J, ROUSEAU J, KAPLANSKI G, WEILLER PJ** : Cryoglobulinémie mixte au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C . Dix cas. *Presse Med.* **1991** ; 20 : 1233.
- **HIJIKATA M, SHIMIZU YK, KATO H, IWAMOTO A, SHIH JW, ALTER HJ, et al** : Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus : evidence for circulating immune complexes. *J. Virol.* **1993** ; 67 : 1953-8.
- **HIROATA S, INOUE T, ITO K** : Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection. *Intern. Med.* **1992** ; 31 : 493-5.
- **HIROATA S, INOUE T, ITO K** : Hepatitis C virus infection and rheumatoid arthritis : differential expression of anti-c 100-3 and anti-GOR antibodies. *J. Rheumatol.* **1993** ; 20 (1) : 204-5.
- **HOFBAUER LC, MAGERSTÄDT RA, HEUFELDER AE** : Hepatitis C related cryoglobulinemia associated with retroperitoneal fibrosis. *J. Rheumatol.* **1996** ; 23 : 554-7.
- **HOMBERG JC, ABUAF N, BERNARD O et al** : Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1 : a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* **1987** ; 7 :1333-9.
- **HOOFNAGLE JH, DAVIS GL, PAPPAS SC, et al** : A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **1986** ; 104 : 12-17.
- **HUNDER GG, BLOCH BA, MICHEL BA, et al** : The American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* **1990** ; 33 : 1122-28.
- **ITESCU S, BRANCATO LJ, BUXBAUM J, GREGERSEN PK et al** : A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection : a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann. Intern. Med.* **1990** ; 112 : 3-10.
- **ITOH K, TANAKA H, SHIGA J, et al** : Hypocomplementemie associated with hepatitis C viremia in sera from voluntary blood donors. *Am. J. Gastroenterol.* **1994** ; 89 : 2019-24.
- **JOHNSON RJ, GRETCH DR, YAMABE H, et al** : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* **1993** ; 328 : 465-70.
- **JOHNSON RJ, GRETCH DR, COUSER WG, et al** : Hepatitis C virus associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Intl.* **1994** ; 46 : 1700-4.
- **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 (abstract).

- **JORGENSEN C, LEGOUFFE MC, PERNEY P, COSTE J et al** : Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 1996 ; 39 : 1166-71.
- **JUCGLA A, MARCOVAL J, CURCO N, SERVITJE O** : Psoriasis with articular involvement induced by interferon alpha. *Arch. Dermatol.* 1991 ; 127 : 910-1.
- **KAHN MF, APPELBOOM T** : Syndrome de SHARP, pp. 545-556. In KAHN MF, PELTIER AP, MEYER O, PIETTE JC. Les maladies systémiques, 3^o éd. Flammarion Ed, 1 vol., 1273 p. Paris, 1991.
- **KARR RW, RODEY GE, LEE T, SCHWARTZ BD** : Association of HLA-DRw4 with rheumatoid arthritis in black and white patients. *Arthritis Rheum.* 1980 ; 23 : 1241.
- **KATAYAMA I, KIMURA K, NISHIOKA K** : Cold induced complement activation in hepatitis C virus associated vasculopathy (letter). *J. Rheumatol.* 1995 ; 22 : 1806-7.
- **KERR JR, CARTRON JP, CURRAN MD, MOORE JE, ELLIOTT JRM, MOLLAN RAB** : A study of the role of Parvovirus B19 in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1995 ; 34 : 809-13.
- **KING P, McMURRAY RW, BECHERER PR** : Sjögren's syndrome without mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1994 ; 89 : 1047-50.
- **KNODELL RG, ISHAK KG, BLACK WC, CHEN TS, CRAIG R, et al** : Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981 ; 1 : 431-35.
- **KOMIYAMA K, MORO I, MASTUDA Y, et al** : HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *LANCET* 1991 ; 338 : 572-3.
- **KRAWITT EL, RAKELA J** : Antinuclear antibodies (ANA) and antismooth antibodies (ASMA) in hepatitis C virus infection. *The 8th triennial Congress International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Tokyo : May 10 14 1992* ; 189 (abstract).
- **KREMER JM, ALARCON GS, LIGHTFOOT RWJ, et al** : Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum.* 1994 ; 37 : 316-328.
- **KURIHARA T et al** : Effect of interferon therapy in a patient with chronic active hepatitis type C associated with interstitial pneumonia and rheumatoid arthritis : a case report. *Clinical Therapeutics.* 1994 ; 16 (6) : 1028-35.
- **KUROSAKI M, ENEMOTO N, MARUMO F, SATO C** : Rapid sequence variation of the hypervariable region of hepatitis C virus during the course of chronic infection. *Hepatology* 1993 ; 18 : 816-22.

- **LACOSTE L, VERGNE P, MESSICA O, BONNET C, ROGEZ S, BERTIN P, TREVES R** : Prévalence des anticorps anti-HCV dans les rhumatismes inflammatoires. *Rev. Rhum.* **1996** ; 63 (10) : 835 (abstract).
- **LACOUR JP, ORTONNE JP** : Manifestations cutanées et muqueuses de l'hépatite C. *Concours Med.* **1995** ; 117 : 405-10.
- **LAM KC, LAI CL, TREPO C, WU PC** : Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *N. Engl. J. Med.* **1981** ; 304 : 380-6.
- **LEGOUFFE MC, JORGENSEN C, COSTE J, BLANC F, LARREY D, SANY J** : Etude du genotype viral chez 14 patients présentant un syndrome sec infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). *Rev. Rhum.* **1995** ; 62 : 745 (abstract).
- **LEMAIRE V** : Y a-t'il une relation entre le virus d'Epstein-Barr et la polyarthrite rhumatoïde? *Nouv. Presse Méd.* **1982** ; 11 : 1945-7.
- **LERAT H, BERBY F, TRABAUD MA, et al** : Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J. Clin. Invest.* **1996** ; 97 : 845-51.
- **LIGHTFOOT RW Jr., MICHEL BA, BLOCH DA, et al** : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis Rheum.* **1990** ; 33 : 1088-93.
- **LIN RY, CAREN CB, MENIKOFF H** : Hypocomplementaemic urticarial vasculitis, interstitial lung disease and hepatitis C. *Br. J. Dermatol.* **1995** ; 132 : 821-3.
- **LIOTE F, LE MOËL G, GILQUIN J, WEISS L, KUNTZ D** : Maladies de Still de l'adulte chez un patient co-infecté par les virus du VIH et de l'hépatite C. Valeur diagnostique de la ferritine glycosylée. *Rev. Rhum.* **1996** ; 63 : 837 (abstract).
- **LOUSTAUD-RATTI V, VIDAL E, DELAIRE L, RANGER S, LABROUSSE F, GACHES F, BERDAH JF, DENIS F, LIOZON F** : Gougerot-Sjögren, syndrome sec et hépatite C. *Rev. Méd. Interne* **1992** ; 13 : S 346.
- **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.
- **LOVY MR, STARKEBAUM G, UBEROI S** : Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations : a mimic of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **1996** ; 23 : 979-83.
- **LUNEL F** : Virus de l'hépatite C : le virus responsable de la plupart des hépatites non-A non-B. Première partie : Biologie du virus et aspects cliniques et sérologiques des hépatites C. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1992** ; 16 : 518-25.

- **LUNEL F** : Hepatite C et anomalies immunologiques. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1994** ; 18 : 829-38. (a)
- **LUNEL F** : Hepatitis C virus and autoimmunity : Fortuitous association or reality ? *Gastroenterology*, **1994** ; 107 : 1550-5. (b)
- **LUNEL F, LOISEAU P, CRESTA P et al** : Symptomatic cryoglobulinemia in patients with hepatitis C : role of HCV genotypes and viremia. *Hepatology* **1994** ; 20 : 253A (abstract). (c)
- **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. (d)
- **Mac FARLANE IG, SMITH HM, JOHNSON PJ, BRAY GP, VERGANI D, et al** : Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis : Pathogenic factor or false-positive result ? *LANCET* **1990** ; 335 : 754-7.
- **Mac FARLANE 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.
- **Mac GONAGLE D, TODD A, FARRELL R, ORMOND P et al** : Rheumatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Br. J. Rheum.* **1996** ; 35 (S1) : 168 (abstract).
- **MAGRIN S, CRAXI A, FIORENTINO G, FABIANO C, PROVENZANO C, et al** : Anti HCV, anti-GOR and autoimmunity. *LANCET* **1992** ; 339 : 871.
- **MAGRIN S, CRAXI A, FABIANO C, et al** : Hepatitis C viremia in chronic liver disease : Relationship to interferon-alpha or corticosteroid treatment. *Hepatology* **1994** ; 19 : 273-9.
- **MAKINO Y, TANAKA H, NAKAMURA K, FUJITA M, AKIYAMA K, MAKINO I** : Arthritis in a patient with psoriasis after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J. Rheumatol.* **1994** ; 21 : 1771-2.
- **MALAGUARNERA M, RESTUCCIA N, LAURINO A, GIUGNO I, TROVATO BA, MOTTA M** : Maladies immunologiques et virus de l'hépatite C. *Rev. Méd. Interne* **1996** ; 17 : 305-12.
- **MANGANELLI P, SALAFFI F, SUBIACO S, CAROTTI M et al** : Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus. *Br. J. Rheumatol.* **1996** ; 35 : 978-82.
- **MANNS MP, GRIFFIN KJ, SULLIVAN KF, JOHNSON EF** : LKM1 autoantibodies recognise a short linear sequence in P450IId6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J. Clin. Invest.* **1991** ; 88 : 1370-8.

- **MANTHORPE R, OXHOLM P, PRAUSE JU, SCHIODT M** : The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* **1986** ; 61 : 19-21.
- **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 : 272-7.
- **MARCELLIN P** : Que faire lorsque la sérologie pour l'hépatite C est positive ? Le plus souvent une infection chronique. *La Revue du Praticien-Médecine générale.* **1994** ; 274 : 25-7.
- **MARCHESONI A, BATTAFARANO N, PODICO M, TOSI S** : Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus (letter). *Clin. Exp. Rheumatol.* **1995** ; 13 : 267.
- **MARIETTE X, ZERBIB M, JACCARD A, SCHENMETZLER C, DANON F, CLAUVEL JP** : Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* **1993** ; 36 : 280-1.
- **MARIETTE X, LOISEAU P, RAVERA N, BRUNET M, BENBUNAN M, BROUET JC** : Fifty percent of patients with HCV viremia exhibit HCV RNA in their saliva. *Arthritis Rheum.* **1994** ; 37 (suppl 9) : S234. (a)
- **MARIETTE X** : Syndrome de Sjögren et virus. *Rev. Med. Interne* **1994** ; 15 : 601-6. (b)
- **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 rheumatoid factor and specific viral proteins (letter). *Clin. Exp. Rheumatol.* **1991** ; 9 : 661-2.
- **MARSON P, VICARIOTO M, CAVASIN F, VOLANTE D, DE SILVESTRO G** : Prevalence of anti-hepatitis C antibody in rheumatoid arthritis : an appraisal using the 2nd generation tests. *Recenti Progressi in Med.* **1991** ; 82 (12) : 679-81.
- **MARSON P, SANDINI A, DE SILVESTRO G, OSTUNI PA, GAMBARI PF, ONGARO G** : Nosographic classification of type II cryoglobulinemia with the aid of anti-HCV serology. *Clin. Exp. Rheum.* **1993** ; 11 (2) : 218-9.
- **MASI AT, RODNAN GP, MEDSGER TA, et al** : Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* **1980** ; 23 : 581.
- **MELTZER M, FRANKLIN EC** : Cryoglobulinemia - a study of 29 patients. *Am. J. Med.* **1966** ; 40 : 828-36.
- **MISIANI R, BELLAVITA P, FENILI D et al** : Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.* **1992** ; 117 : 573-7.

- **MISIANI R, BELLAVITA P, FENILI D, et al** : Interferon alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N. Engl. J. Med.* **1994** ; 330 : 751-6.
- **MISHIRO S, HOSHI Y, TAKEDA K et al** : Non-A, non-B hepatitis specific antibodies directed at a host-derived epitope : implication for an autoimmune process. *LANCET* **1990** ; 336 : 1400-3.
- **MODER KG, LINDOR K** : Musculoskeletal symptoms in patients with hepatitis C. *J. Clin. Rheumatol.* **1996** ; 2 : 234-6.
- **MONTI G, GALLI M, INVERNIZZI F, et al** : Cryoglobulinaemias : A multicentre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC . Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJ Med.* **1995** ; 88 : 115-26.
- **MUNKE H, STOCKMANN F, ROMADORI G** : Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* **1995** ; 332 : 400-1.
- **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 : 259-60.
- **MUSSET L, LUNEL F, CACOUB P et al** : Increased serum Ig G1 levels in hepatitis C virus infection. *Hepatology* **1995** ; 21 : 1755-7.
- **MUSSET L, LUNEL F, CACOUB P, OPOLON P** : Cryoglobulinémies mixtes lors de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Presse Med.* **1996** ; 25 : 595-8.
- **NADIR F, FAGIUOLI S, WRIGHT HI, NADIR A et al** : Rheumatoid arthritis : a complication of interferon therapy. *J. Okla. State Med. Assoc.* **1994** ; 87 (5) : 228-30.
- **NEPVEU K, LIBMAN B** : Hepatitis C as another possible cause of porphyria cutanea tarda and systemic lupus erythematosus : comment on the article by Kutz and Bridges (Letter). *Arthritis Rheum.* **1996** ; 39 : 352-3.
- **NISHIKAI M, MIYAIRI M, KOSAKA S** : Dermatomyositis following infection with hepatitis C virus (letter). *J. Rheumatol.* **1994** ; 21 : 1584-5.
- **NISHIOKA K, MARUYAMA I, SATO K, KITAJIMA I, NAKAJIMA Y, OSAME M** : Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV 1. *LANCET* **1989** ; i :441.
- **PACHAS W, PINALS R** : A rheumatic syndrome with Laennec's cirrhosis. *Arthritis Rheum.* **1967** ; 10 : 343-7.
- **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 : 136-8.

- **PAPOT, MARCELLIN P, BERNUAU J, DURAND F, POYNARD T, et al :** Auto-immune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann. Intern. Med.* **1992** ; 116 : 51-3.
- **PAPOT, PIETTE JC, LE THI HUONG DU, GODEAU P :** Interféron alpha et auto-immunité. *Ann. Med. Intern.* **1993** ; 144 : 357-366.
- **PARIENTE D, MARCELLI C, LARREY D, BOUSSAGOL B, MICHEL H, SIMON L :** Manifestations rhumatologiques et infection par le virus de l'hépatite C. *Rev. Rhum.* **1994** ; 62 : 670 (abstract).
- **PASCUAL M, PERRIN L, GIOSTRA E, SCHIFFERLI JA :** HCV in patients with cryoglobulinemia type II. *J. Infect. Dis.* **1990** ; 162 : 569-70.
- **PAWLOTSKY JM, BEN YAHIA M, ANDRE C, et al :** Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : A prospective case control study. *Hepatology* **1994** ; 19 : 841-8. (a)
- **PAWLOTSKY JM, BOUVIER M, FROMONT P, DESFORGES L, DUVAL J, et al :** Virus de l'hépatite C et purpura thrombopénique auto-immun. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1994** ; 18 : 33. (b)
- **PAWLOTSKY JM, REMIRE J, DARTHUY F, et al :** Is the detection of anti-hepatitis C virus core IgM influenced by the presence of serum rheumatoid factor ? *J. Med. Virol.* **1995** ; 45 : 68-70.
- **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 : 169-73.
- **PAWLOTSKY JM, LUNEL F, ZARSKI JP, LAURENT-PUIG P, BRECHOT C :** Diagnostic biologique des infections par le virus de l'hépatite C. Place des tests sérologiques et moléculaires. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1996** ; 20 : 146-61.
- **PECHERE-BERTSCHI A, PERRIN L, DE SAUSSURE P, WIDMANN JJ, GIOSTRA E, SCHIFFERLI JA :** Hepatitis C : a possible etiology for cryoglobulinemia type II. *Clin. Exp. Immunol.* **1992** ; 89 : 419-22.
- **PERROT S, JOB-DESLANDRE C, PEUCHAL X, MENKES C :** Hepatitis C virus related polyarthritis : 11 cases. *Arthritis Rheum.* **1994** ; (suppl) 37 : S234 (abstract).
- **PERROT S, JOB-DESLANDRE C, PEUCHAL X, MENKES C :** Polyarthrites liées à l'hépatite C ; à propos de 10 cas. *Rev. Rhum.* **1994** ; 62 : 687 (abstract).
- **PHILLIPS PE, DOUGHERTY RM :** Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **1991** ; 9 : 551-5.

- **PIETTE AM, GARRAIT V, GODMER P, BLETRY O** : Une fièvre très prolongée. *Rev. Med. Interne* 1996 ; 17 (Suppl 2) : 292s-294s.
- **POET JL, GARNIER PP, TONOLLI-SERABIAN, MATTEI JP, GAUTHIER A, ROUX H** : Hépatite chronique C et syndrome de Gougerot-Sjögren. A propos d'un cas. *Rev. Rhum.* 1993 ; 60 (4) : 305-7.
- **POET JL, TONOLLI SERABIAN I, GARNIER PP** : Chronic hepatitis C and Sjögren's syndrome (letter). *J. Rheumatol* 1994 ; 21 : 1376-7.
- **POYNARD T, LEROY V, COHARD M, MATHURIN P, OPOLON P, ZARSKI JP** : Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C. Effects of dose and duration. *Hepatology* 1995 ; 22 (suppl. 2) : A113.
- **POZZATO G, MAZZARO C, CROVATTO M** : Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994 ; 84 : 3047-53.
- **QUINT L, DENY P, GUILLEVIN L, et al** : Hepatitis C virus in patients with polyarteritis nodosa. Prevalence in 38 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991 ; 9 : 253-7.
- **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.
- **REICHARD O, GLAUMANN H, FRYDEN A, et al** : Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alpha-2b treatment. *Hepatology* 1995 ; 21 : 918-22.
- **REICHEL M, MAURO TM** : Urticaria and hepatitis C. *LANCET* 1990 ; 336 : 822-23.
- **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 : 819-23.
- **RICHE A** : Le syndrome sec au cours de l'hépatite C : à propos de 45 observations. *Thèse du 17 Novembre 1995 (Université de Médecine de LIMOGES)*.
- **RIVERA J, PINEDA A, GARCIA-MONFORTE A** : Fibromyalgia associated hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum. (suppl)* 1995 ; 38 : 230 (abstract).
- **RIVERA J, GARCIA-MONFORTE A** : Presence of rheumatic diseases in chronic infection by hepatitis C virus. *Br. J. Rheum.* 1996 ; 35 (S1) ; 168 (abstract).
- **RIVERA J, PEREZ I, RODRIGUEZ JJ, GARCIA-MONFORTE A** : Non-Hodgkin's lymphomas in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1996 ; 39 : S 200 (abstract).

- **RODRIGUEZ-CUARTEIRO A, GARCIA-VERA E, GOMEZ-CERRO A** : Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *Infection* 1994 ; 22 : 415-6.
- **ROLACHON A, PASQUIER D, GIRARD M, ARVIEUX J 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 : 251-6.
- **ROMEO R, POL S, BERTHELOT P, BRECHOT C** : Eradication of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy. *Ann. Intern. Med.* 1994 ; 121 : 276-8.
- **RONNBLOM LE, ALM GV, OBERG KE** : Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor. *J. Intern. Med.* 1990 ; 227 : 207-10.
- **ROSNER I, ROZENBAUM M, ZUCKERMAN E, NASCHITZ Y** : Rheumatoid-like arthritis associated with hepatitis C. *J. Clin. Rheumatol.* 1995 ; 1: 182-4.
- **ROUDOT-THORAVAL F, PAWLOTSKY JM, THIERS V, et al** : Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-seronegative women : a prospective study with hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993 ; 17 : 772-7.
- **ROUX M, GRANGE C, VITAL DURAND D, LEVRAT R** : Porphyrie cutanée tardive et infection par le virus de l'hépatite B et C. *Presse Méd.* 1996 ; 25 : 1589-91.
- **RUIVARD M, TRIDON A, QUAINON F, RIEU V, FOUILHOUX AC, DIBET C, HENQUELL C, BETAÏL G, PHILIPPE P, TISSOT JD** : Agglutinines froides et cryoglobulinémie chez un patient avec une hépatite C. *Presse Med.* 1996 ; 25 : 1548-9.
- **SALEH MG, TIBBS CJ, PEREIRA LMMB, BOMFORD AB, MC FARLANE IG, WILLIAMS R** : HCV-RNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) but not in liver : evidence for extra-hepatic replication. *Hepatology* 1993 ; 18 : 81A (abstract).
- **SANSONNO D, CORNACCHIULO V, IACOBELLI AR, DI STEFANO R, LOSPALLUTI M, DAMMACCO F** : Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995 ; 21 : 305-12.
- **SARRACO G, TOUSCOZ A, DURRAZO M, et al** : Autoantibodies and response to alpha-interferon in patients with chronic viral hepatitis. *J. Hepatol.* 1990 ; 11 : 339-43.
- **SASSIGNEUX P, MICHEL P, JOLY P, COLIN R** : Lichen plan cutanéomuqueux éruptif au cours du traitement d'une hépatite C chronique par interféron alpha. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1993 ; 17 : 764.

- **SAWADA T, HIROHATA S, INOUE T, ITO K** : Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* **1991** ; 34 : 1620-1.
- **SCHIFFER ER** : Hepatitis C among health care providers : risk factors and possible prophylaxis. *Hepatology* **1992** ; 16 : 1300-1.
- **SCHILLING PJ, KURZROCK R, KANTARJIAN H, GUTTERMAN JU, TALPAZ M** : Development of systemic lupus erythematosus after interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *Cancer* **1991** ; 68 : 1536-7.
- **SCHILLINGER F, ROUQUES C, BLAISON D, MONTAGNAC R, MILCENT T, KHATIB A, CROIX JC** : Cryoglobulinémie mixte par virus de l'hépatite C : quel traitement ? *Presse Med.* **1996** ; 25 : 996.
- **SCHIODT M, GREENSPAN D, LEVY JA** : Does HIV cause salivary gland disease ? *AIDS* **1989** ; 3 : 819-22.
- **SERFATY L, MAVIER P, VALLA D** : Quels sont les modes de transmission non transfusionnels du virus de l'hépatite C ? *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1995** ; 19 : 525-33.
- **SIEGEL LB, COHN L, NASHEL D** : Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Sem. Arthritis Rheum.* **1993** ; 23 : 149-54.
- **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 : 2391-9.
- **SIMMONDS P, ALBERTI A, ALTER HJ, BONINO F, BRADLEY DW, BRECHOT C et al** : A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes (letter). *Hepatology* **1994** ; 19 : 1321-4.
- **SIMMONDS P** : Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* **1995** ; 21 : 570-83.
- **STORCH W** : Virus und autoimmunität eine odyssee am beispiel der autoimmunen hepatitis. *Leber Magen Darm* **1992** ; 1 : 5-9.
- **SUN DX, ZHANG FG, GENG YQ, XI DS** : Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *LANCET* **1996** ; 347 : 541.
- **TAILLAN B, FERRARI P, FUZIBET JG, FERRARI E, QUARANTA JF, DUJARDIN P** : Cryoglobulinémie mixte au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. Intérêt de l'interféron. *Presse Med.* **1991** ; 20 : 1392-3.
- **TAILLAN B, FERRARI P, FUZIBET JG et al** : Type II cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus infection (letter). *Clin. Exp. Rheumatol.* **1992** ; 10 : 320.

- **TAKAMATSU K, KOYANAGI Y, OKITA K, YAMAMOTO N** : Hepatitis C virus RNA in saliva (letter). *LANCET* 1990 ; 336 : 1515.
- **TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, et al** : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 ; 25 : 1271-77.
- **TANAKA M, KOBAYASHI S, TAJIMA M, HATTA S, ISOBE Y , HASHIMOTO H, HIROSE S** : Hepatitis C virus (HCV) antibodies in the rheumatic diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991 ; 9 : 308-9.
- **TANIMOTO K, NAKANO K, KANO S, MORI S, UEKI H, NISHITANI H, SATO T, KIUCHI T, OHASHI Y** : Classification criteria for Polymyositis and Dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1995 ; 22 : 668-74.
- **THEILMANN L, BLAZEK H, GOESER T, GMELIN K, KOMMEREL B, FIEHN W** : False-positive anti-HCV tests in rheumatoid arthritis. *LANCET* 1990 ; 335 : 1946.
- **TINE F, MAGRIN S, CRAXI A, PAGLIORO L** : A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Hepatol.* 1991 ; 13 : 192-9.
- **TÖX U, KOLBE E, TIEN D et al** : Detection of hepatitis C virus RNA in liver paraffin sections by in situ hybridisation : distribution and identification of infected cells. *Hepatology* 1993 ; 18 : 82A (abstract).
- **TRAN A** : Virus de l'hépatite C et auto-immunité : un lien qui reste à établir. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1994 ; 18 : 809-12.
- **TREPO C** : Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1989 ; 13 : 17-9.
- **TREPO C** : Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : Un progrès décisif pour la santé publique. *Med. Sci.* 1990 ; 6 : 98-107.
- **TREPO C, BIZOLLON T** : Limites de la sérologie du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1992 ; 16 : 495-7.
- **TREPO C, ZOULIM F, ALONSO C, PETIT MA, PICHOU D, VITVISKI L** : Diagnostic markers of viral hepatitis B and C. *Gut.* 1993 ; suppl : S 20-S 25.
- **UEDA T, OHTA K, SUZUKI N, et al** : Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992 ; 146 : 266-88.
- **UEDA K, NAKAJIMA H, NAKAGAWA T, SHIMIZU A** : The association of complement activation at a low temperature with hepatitis C virus infection in comparison with cryoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 1995 ; 101 : 284-7.

- **UENO Y, SOHMA T** : Alpha-interferon induced nodular rheumatoid arthritis in renal cell carcinoma. *Ann. Intern. Med.* **1992** ; 117 : 266-7.
- **UENO Y, KINOSHITA R, KISHIMOTO I, OKAMOTO S** : Polyarthrititis associated with hepatitis C virus infection. *Br. J. Rheumatol.* **1994** ; 33 : 289-91.
- **UENO Y, KINOSHITA R, TSUJINOUE H, MATO M** : A case of hepatitis C virus (HCV)-associated arthritis. Quantitative analysis of HCV RNA of the synovial fluid and the serum. *Br. J. Rheumatol.* **1995** ; 34 : 691-2.
- **VAZ PATTO J, PEIXE P, PARENTE M, MADEIRA H et al** : Treating patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C : a major problem. *Arthritis Rheum.* **1996** ; 39 : S 147 (abstract)
- **VENTO S, CONCIA E, FERRARO T** : Lack of sustained efficacy of interferon in patients with chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* **1996** ; 334 : 1479-80.
- **VIDAL E, RANGER S, LOUSTAUD V, VERDIER M, LIOZON F, DENIS F** : Suspected multiviral involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* **1994** ; 12 : 227-33.
- **VITALI C, MAVRIDIS AK, SCIUTO M, TSOUFIAS AG, NERI R, et al** : Anti-hepatitis C virus antibodies in primary Sjögren's syndrome : false positive results are related to hyper gamma-globulinaemia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **1992** ; 10 : 103-4.
- **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 : 340-7.
- **VOLPES R, VAN DEN OORD JJ, DESMET VJ** : Can hepatocytes serve a « activated » immunomodulating cells in the immune response ? *J. Hepatol.* **1992** ; 16 : 228-40.
- **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.
- **WATTIAUX MJ, JOUAN-FLAHAULT C, YOUINOU P, CABANE J, ANDREANI T, SERFATY L, IMBERT JC** : Association d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et d'une hépatite virale C. *Ann. Med. Interne* **1995** ; 146 : 247-50.
- **WEINBERGER A, BERLINER S, PINKHAS J** : Articular manifestations of essential cryoglobulinemia. *Sem. Arthritis Rheum* **1981** ; 10 : 224-9.
- **WEIDENSAUL D, IMAM T, HOLYST MM, KING PD, McMURRAY RW** : Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C. *Arthritis Rheum.* **1995** ; 38 : 437-9.

- **WENER, et al** : Hepatitis C Virus and rheumatic disease (Editorial). *J. Rheumatol.* **1996** ; 23 : 953-9.
- **WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB et al** : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia : report of a the Multicenter Criteria Commitee. *Arthritis Rheum.* **1990** ; 33 : 160-172.
- **YAMAGUCHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T et al** : Preliminary criteria for classification of Adult Still's Disease. *J. Rheum.* **1992** ; 19: 424-30.
- **YTTERBERG S** : Viral arthritis. In: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and Allied conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger, **1993** ; 2 : 2047-65.
- **ZANETTI AR, TANZI E, PACCAGNINI S, PRINCIPI S, PIZZOCOLO G, et al** : Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *LANCET* **1995** ; 345 : 289-91.
- **ZARSKI JP, COHARD M** : Hepatitis C. *La revue du praticien (Paris)* **1995** ; 45 : 180-4.
- **ZIGNEGO AL, MACCHIA D, MONTI M, et al** : Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus. *J. Hepatol.* **1992** ; 15 : 382-5.
- **ZIGNEGO AL, FERRI C, GIANNINI C, et al** : Hepatitis C virus genotype analysis in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.* **1996** ; 124 : 31-4.
- **ZIMMERMANN R, KONIG V, BANDITZ J, HOPF U** : Interferon alpha in leucocytoclastic vasculitis, mixed cryoglobulinemia, and chronic hepatitis C. *LANCET* **1993** ; 341 : 561-2.
- **ZYLBERBERG H, HAGEGE H, ROUALDES B, MEYRIGNAC C, CHOUSTERMAN M** : Syndrome de Guillain-Barré chez un malade ayant une hépatite chronique active à virus C. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **1995** ; 19 : 551.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION :</u>	10
<u>REVUE DE LA LITTERATURE :</u>	12
I - GENERALITES SUR L'HEPATITE C :	13
A - Virologie et sérologies des infections par le Virus de l'Hépatite C (VHC)	13
B - Mode de transmission	15
C - Clinique	15
1 - Hépatite virale aiguë C	15
2 - Hépatite virale chronique C	16
D - Dépistage	16
E - Hépatite C et Hépatites auto-immunes	17
F - Manifestations extra-hépatiques de l'Hépatite C	18
1 - Hématologiques	18
2 - Dermatologiques	19
3 - Thyroïdiennes	20
4 - Neurologiques	20
5 - Rénales	21
6 - Rhumatologiques	21
7 - Autres	21
G - Traitement de l'Hépatite C	22
1 - L'Interféron : Principe de prescription et résultats	22
2 - Indications	23
3 - Schéma thérapeutique et surveillance	23
4 - Perspectives Thérapeutiques	24
II - IMMUNOLOGIE ET HEPATITE C :	27
III - DESORDRES IMMUNOLOGIQUES ET HEPATITE C :	30
IV - RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET HEPATITE C :	34
A - Cryoglobulinémie Mixte Essentielle (CME) et Hépatite C	34
1 - Rappel	34

2 - Pourquoi l'association CME-Hépatite C est elle forte ?	35
3 - Lien entre cryoglobulinémie et VHC	36
4 - Particularités des manifestations cliniques des CME associées au VHC	37
5 - Etiologies	37
6 - Théorie pathogénique de la CME	38
7 - CME, Hépatite C et génotype	39
8 - CME, Hépatite C et Lymphome Malin Non Hodgkinien (LMNH)	39
9 - CME, Hépatite C et SGS	40
10 - Traitement	40
B - Périartérite Nouveuse (PAN) et Hépatite C	41
C - Syndrome Sec et Hépatite C	42
1 - Physiopathologie	42
2 - Prévalence du VHC au cours du Syndrome de Gougerot Sjögren primitif (SGSp)	43
3 - Syndrome sec au cours de l'Hépatite C	45
D - Polyarthrites et Hépatite C	49
1 - Polyarthrites et hépatites	49
2 - Manifestations articulaires et Hépatite C	49
a - arthralgies et polyarthralgies	49
b - arthrites et polyarthrites	50
3 - PR et Hépatite C	51
a - PR et virus	51
b - Etiopathogénie	51
c - Prévalence des anticorps anti-HCV dans la PR	52
d - Clinique	52
4 - Quand faut il rechercher une Hépatite C au cours d'une polyarthrite?	53
E - Polymyosites et Hépatite C	54
F - Lupus et Hépatite C	54
1 - Clinique	55
2 - Paraclinique	55
G - Behcet et Hépatite C	55
H - Maladie de Still et Hépatite C	55
I - Fibromyalgies et Hépatite C	56
V - TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ASSOCIES AU VHC	57
A - L'Interféron	57

B - La Corticothérapie	58
C - Les Traitements de fond	58
1 - Le Plaquenil*	58
2 - Les Sels d'or	59
3 - Le Méthotrexate	59
D - Interféron et auto-immunité	59

PATIENTS, MATERIELS ET METHODES 61

I - PATIENTS 62

II - MATERIELS ET METHODES 64

A - Données de la biologie standard 64

B - Sérologies de l'hépatite C 64

1 - Les techniques ELISA 64

a - MONOLISA* anti-HCV 65

b - IMX HCV 66

2 - Le test DECISCAN 66

3 - La PCR 69

III - ANALYSES STATISTIQUES 70

RESULTATS 71

I - ETUDE DE LA POPULATION GLOBALE DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES : 72

A - Sexe 72

B - Age 72

C - Mode de prise en charge 72

D - Durée de la maladie 72

E - Bilan biologique 72

1 - Syndrome inflammatoire 72

2 - Transaminases 73

F - Bilan immunologique	73
1 - Latex Waaler Rose	73
2 - Facteurs Antinucléaires	73
3 - Etude du complément	73
4 - Recherche d'une cryoglobuline	74
5 - Recherche d'une hypergammaglobulinémie polyclonale	74
G - Sérologie de l'hépatite A	74
H - Sérologie de l'hépatite B	74
II - RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET HEPATITE C : RESULTATS	75
A - Prévalence des anticorps anti-HCV par méthode ELISA dans les rhumatismes inflammatoires (RI)	76
B - Prévalence des hépatites chroniques à virus C (HCC) dans les RI	77
C - Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des RI associés à une HCC. Etude comparative à la population de RI non infectée par le VHC (RI non VHC)	78
<u>DISCUSSION</u>	81
<u>CONCLUSIONS</u>	92
<u>ABREVIATIONS</u>	94
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	96
<u>ANNEXES</u>	123

ANNEXES

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Nombre
de critères
nécessaires :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR L'ACR 1987

1. RAIDEUR MATINALE*

Raideur articulaire ou péri-articulaire durant au moins une heure.

2. ARTHRITE D'AU MOINS 3 ARTICULATIONS*

Gonflement simultané d'au moins 3 articulations constaté par un médecin et dû à une hypertrophie des tissus mous ou à un épanchement articulaire (et non à une seule saillie osseuse).

14 articulations ou groupes d'articulations sont à prendre en compte :
IPP - MCP - Poignets - Coudes - Genoux - Chevilles - MTP.

(Les épaules, les hanches, le rachis cervical ne sont pas pris en compte).

3. ARTHRITE TOUCHANT LA MAIN*

Gonflement d'au moins un des groupes articulaires suivants :
Poignet, MCP, IPP.

4

CRITÈRES

4. ARTHRITE SYMÉTRIQUE*

Atteinte simultanée et bilatérale des articulations ou groupes d'articulations définis en 2. L'atteinte bilatérale des IPP, MCP, MTP est acceptable même en l'absence de symétrie parfaite.

5. NODULES RHUMATOÏDES

Nodosités sous-cutanées constatées par un médecin sur des crêtes osseuses ou des surfaces d'extension ou en situation péri-articulaire.

sensibilité :

91%

6. PRÉSENCE DE FACTEUR RHUMATOÏDE

7. SIGNES RADIOLOGIQUES

Anomalies radiologiques typiques de PR sur des clichés des mains et des poignets avec érosions osseuses et déminéralisation en bande.

spécificité :

89%

*NB : Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

ANNEXE N° 1

SPONDYLARTHROPATHIES

Nombre
de points
nécessaires :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR AMOR (1989)

A. SIGNES CLINIQUES OU HISTOIRE CLINIQUE : Coefficients

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur
matinale lombaire ou dorsale. | 1 |
| 2. Oligoarthritis asymétrique. | 2 |
| 3. Douleurs fessières uni ou bilatérales,
douleurs fessières à bascule. | 1
2 |
| 4. Doigt ou orteil en saucisse. | 2 |
| 5. Talalgie ou autre enthésopathie. | 2 |
| 6. Iritis. | 2 |
| 7. Urétrite non gonococcique ou cervicite
moins d'un mois avant le début de l'arthrite. | 1 |
| 8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite. | 1 |
| 9. Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite
et/ou d'entérocolopathie chronique. | 2 |

6
POINTS

B. SIGNES RADIOLOGIQUES :

Sacro-Iliite radiologique \geq stade 2 si bilatérale,
 \geq stade 3 si uni-unilatérale. 3

C. TERRAIN GÉNÉTIQUE :

présence de l'antigène HLA B27 ou antécédents familiaux
de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entéro-
colopathie chronique. 2

D. SENSIBILITÉ AU TRAITEMENT :

Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS
et/ou rechute rapide (48h) des douleurs à leur arrêt. 2

sensibilité :
90%

spécificité :
86,6%

critères
validés

*NB : Ces critères sont différents des critères européens, ils sont basés
sur 12 variables. L'absence de critères hiérarchiques peut permettre
d'évoquer le diagnostic de spondylarthropathie devant un patient se
présentant avec une uvéite par exemple.*

SPONDYLARTHROPATHIES

403
SPONDYLAR-
THROPATHIES

674
TEMOINS

Nombre
de critères
nécessaires :

1
CRITÈRE
MAJEUR

+

1
CRITÈRE
MINEUR

sensibilité* :
87%

spécificité :
87%

critères
validés

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR L'EUROPEAN SPONDYLARTHROPATHY GROUP (1991)

CRITERES MAJEURS :

1. Douleurs rachidiennes inflammatoires.
2. Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs.

CRITERES MINEURS :

1. Antécédents familiaux de spondylarthropathie
2. Psoriasis
3. Maladie inflammatoire intestinale
4. Urétrite
5. Diarrhée aiguë
6. Douleurs fessières à bascule
7. Enthésopathie
8. Sacro-Iliite radiologique

* NB : dans les maladies évoluant depuis moins d'un an, la sensibilité chute à 67,9 % et la spécificité passe à 92,8 %.

CRITERES DE FOX et coll.
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 $\leq 1,5$ 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.

SYNDROME DE SJÖGREN

Goujerot-Sjögren

Nombre
de critères
nécessaires :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR LA COMMUNAUTE EUROPEENNE (1993)

DIAGNOSTIC
PROBABLE
3
CRITERES

1. **Symptômes oculaires** : Réponse positive à au moins une des 3 questions suivantes :

- Avez-vous eu les yeux secs de façon quotidienne gênante et persistante depuis plus de 3 mois ?
- Avez-vous la sensation récidivante d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?

• Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?

2. **Symptômes buccaux** : Réponse positive à au moins une des 3 questions suivantes :

- Avez-vous eu quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
- Avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires persistant ou récidivant ?
- Utilisez-vous souvent des liquides pour vous aider à avaler les aliments solides ?

DIAGNOSTIC
CERTAIN DE
SJÖGREN
PRIMITIF*
4
CRITÈRES

3. **Signes oculaires** : Atteinte oculaire objective et évidente définie par un résultat positif à au moins un des deux tests suivants :

- Test de Schirmer (≤ 5 mm en 5 mn)
- Score de rose Bengale ≥ 4

4. **Données histopathologiques** : Score focal ≥ 1 à la biopsie des glandes salivaires accessoires. Un foyer est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononucléées. Le score focal est défini par le nombre de foyers sur 4 mm² de tissu glandulaire.

DIAGNOSTIC
PROBABLE DE
SJÖGREN
SECONDAIRE
CRITÈRE
1 OU 2

5. **Atteinte des glandes salivaires** : Atteinte objective et évidente des glandes salivaires définie par au moins un test positif parmi les 3 tests suivants :

- Scintigraphie salivaire
- Sialographie
- Débit salivaire sans stimulation $\leq 1,5$ ml en 15 mn

6. **Autoanticorps** : Présence d'au moins un type des anticorps sériques suivants :

- Anti-SSA ou SSB
- Anticorps antinucléaires
- Facteur rhumatoïde

DES CRITÈRES
3, 4 OU 5

CRITERES D'EXCLUSION :

Lymphome préexistant

SIDA

Sarcoïdose

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

(en ne tenant compte que des SSA et SSB dans le groupe 6)

SCORE HISTOLOGIQUE DE KNODELL

-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 dégénérescence 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

GRILLE METAVIR

-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 inclut 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° 7

PERIARTERITE NOUEUSE

Nombre
de critères
nécessaires :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR L'ACR (1990)

1. Amaigrissement de plus de 4 kg.
2. Livedo reticularis.
3. Douleur ou sensibilité testiculaire non due à une infection, un traumatisme...
4. Myalgies diffuses ou déficit musculaire ou sensibilité des mollets.
5. Mono ou polyneuropathie.
6. HTA avec diastolique supérieure à 90 mmHg (non due à une deshydratation ou à un obstacle).
7. Urée sanguine > 0,4 g/l ou créatininémie > 15 mg/l.
8. Présence d'Ag ou d'Ac HBS
9. Anévrysmes ou occlusions d'artères viscérales sur l'artériographie, non dues à l'artériosclérose ou à une dysplasie fibromusculaire ou à une autre cause non inflammatoire.
10. Présence de polynucléaires avec ou sans lymphocytes dans la paroi d'artères de petit ou moyen calibre.

3

CRITÈRES

sensibilité :
82,2%

spécificité :
86,6%

POLYMYOSITE

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR TANIMOTO *et al* (1995)

Nombre
de critères
nécessaires :

Si lésions cutanées : voir Dermatomyosites

1. Faiblesse musculaire proximale (des membres supérieurs et inférieurs du tronc).
2. Elévation du taux sérique des CPK (créatine phosphokinase) ou aldolases
3. Douleur musculaire à la pression ou douleur spontanée
4. Atteinte myogène à l'électromyogramme : potentiels polyphasiques myogènes de courte durée avec potentiels de fibrillation spontanés.
5. Anticorps anti-Jo 1 positifs (histadyl tRNA synthétase)
6. Arthralgies ou arthrites non destructrices
7. Signes inflammatoires systémiques :
Fièvre supérieure à 37° prise au creux axillaire.
Elévation sérique du taux de la CRP ou VS supérieure à 20 mm/h par la méthode de Westergren.
8. Examens anatomo-pathologiques compatibles avec le diagnostic de myosite inflammatoire :
Infiltration inflammatoire des muscles squelettiques avec dégénérescence ou nécrose des fibres musculaires
Phagocytose active, noyaux centraux ou évidence de régénération active.

au moins

4

CRITÈRES

sensibilité :
98,9%

spécificité :
95,2%

*comparé à
toutes les
autres
maladies*

*critères
validés*

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR YAMAGUCHI (1992)

90
MALADIES
DE STILL

267
TÉMOINS

Nombre
de critères
nécessaires :

CRITERES MAJEURS :

1. Fièvre supérieure ou égale à 39°C depuis au moins une semaine.
2. Arthralgies depuis au moins deux semaines.
3. Rash maculaire ou maculo-papuleux rosé non prurigineux, habituellement pendant les épisodes fébriles.
4. Hyperleucocytose supérieure ou égale à 10000/mm³ avec au moins 80% de polynucléaires neutrophiles.

5
CRITÈRES
DONT AU
MOINS

CRITERES MINEURS :

1. Pharyngite.
2. Adénopathies d'apparition récente, et/ou splénomégalie.
3. Anomalies du bilan hépatique : Transaminases et/ou LDH élevées, en l'absence d'autre cause (toxique, médicamenteuse, allergique).
4. Latex Waaler Rose et Facteurs anti-nucléaires négatifs.

2
CRITÈRES
MAJEURS ET
AUCUN DES
CRITÈRES
D'EXCLUSION

CRITERES D'EXCLUSION :

1. Infection (notamment septicémie, mononucléose infectieuse).
2. Cancer (dont lymphomes).
3. Affections rhumatologiques (notamment Péri-Artérite Noveuse, Polyarthrite Rhumatoïde avec signes extra-articulaire).

sensibilité :
96,2%

spécificité :
92,1%

critères
validés

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Nombre
de critères
nécessaires :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR L'ACR (1989)

CRITERE MAJEUR :

SCLÉRODERMIE PROXIMALE :

Modification sclérodermique typique de la peau (tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet), touchant la face, le cou, le tronc, ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs.

1
CRITÈRE
MAJEUR

OU

CRITERES MINEURS :

2
CRITÈRES
MINEURS

1. Sclérodactylie.
2. Cicatrice déprimée d'un doigt ou ulcération de l'extrémité d'un doigt.
3. Fibrose pulmonaire des bases.

*critères
validés*

SYNDROME DE SHARP

*CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR
KAHN et APPELBOOM (1990)*

*Nombre
de critères
nécessaires :*

CRITERES MAJEURS :

1. Présence d'anticorps anti-RNP à taux élevé
2. Phénomène de Raynaud

2
CRITERES
MAJEURS

+

CRITERES MINEURS :

1. Synovite
2. Myosite
3. Doigts boudinés.

2
CRITERES
MINEURS

*critères
non validés*

MALADIE DE HORTON

*Nombre
de critères
nécessaires :*

*CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR
L'ACR (1990)*

3
CRITÈRES

1. Début de la maladie après 50 ans.
2. Céphalées récentes.
3. Sensibilité ou diminution des battements d'une artère temporelle.
4. VS > 50 mm.
5. Biopsie d'artère temporelle montrant des lésions de vascularite avec infiltrats lymphocytaires ou à polynucléaires et habituellement présence de cellules géantes.

sensibilité :
93,5%

spécificité :
91,2%

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

CRITÈRES DE CLASSIFICATION PROPOSÉS PAR L'ACR (1982)

Nombre
de critères
nécessaires :

1. ERUPTION MALAIRE EN AILE DE PAPILLON

Erythème malaire fixe, plan ou en relief, tendant à épargner le sillon nasolabial.

2. ERUPTION DE LUPUS DISCOÏDE

Placards érythémateux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons cornés folliculaires. Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur des lésions anciennes.

3. PHOTOSENSIBILITÉ

Eruption cutanée résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, à l'interrogatoire du patient ou observée par le clinicien.

4. ULCÉRATIONS BUCCALES OU NASO-PHARYNGEES

Ulcération orale ou nasopharyngiennes, habituellement douloureuses, observées par un clinicien.

5. POLYARTHRITE NON ÉROSIVE

Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques, caractérisée par : douleur, augmentation de volume, ou épanchement articulaire.

6. PLEURÉSIE OU PÉRICARDITE

Pleurésie : épanchement pleural patent
ou Histoire convaincante de douleur pleurale
ou Frottement pleural entendu par un clinicien.
Péricardite : documentée par un ECG
ou Frottement péricardique
ou Mise en évidence de l'épanchement.

7. ATTEINTE RENALE : protéinurie > 0,5 g/jours (ou +++) ou cylindres urinaires

Protéinurie supérieure ou égale à 0,5g/jour ou supérieure à +++ en l'absence de quantification possible
ou Cylindres urinaires (globules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixtes).

8. ATTEINTE NEUROLOGIQUE : convulsion, psychose

Convulsions ou Psychose : en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique)

9. ATTEINTE HÉMATOLOGIQUE : anémie hémolytique avec hypertricytose ou leucopénie < 4000 ou lymphopénie < 1500 ou thrombopénie < 100 000

Anémie hémolytique avec hypertricytose
ou Leucopénie (moins de 4000/mm³) retrouvée à au moins deux reprises
ou Lymphopénie (inférieure à 1500/mm³) à au moins deux reprises
ou Thrombopénie (moins de 100 000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse.

10. DÉSORDRE IMMUNOLOGIQUE : présence de cellule LE ou d'AC anti-DNA natif ou d'anti-Sm ou d'une fausse sérologie syphilitique

Recherche de cellules LE positive
ou Anti-DNA natif positifs à un taux anormal
ou Présence d'anticorps anti-Sm
ou Fausse sérologie syphilitique positive depuis au moins 6 mois et confirmée par la négativité du test de Nelson ou du FTA.

11. PRÉSENCE DE FACTEURS ANTI-NUCLÉAIRES A UN TITRE ANORMAL EN L'ABSENCE DE MÉDICAMENT INDUCTEUR

Titre anormal d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicament inducteur de lupus.

L'alopecie, le phénomène de Raynaud, l'hypocomplémentémie l'immunofluorescence en peau saine et l'histologie rénale ne sont pas retenus comme critères.

177

LUPUS

162

TEMOINS

4
CRITÈRES
SIMULTANÉS
OU
SUCCESSIFS

critères
validés

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des 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 la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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 mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 18

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

NU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Mis en évidence en 1989 par des techniques de biologie moléculaire, le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN responsable de 90% des hépatites non A, non B. C'est un virus à transmission essentiellement sanguine (transfusionnelle et intraveineuse), mais aussi salivaire et, à un moindre degré, sexuelle et foetomaternelle. Il a un tropisme salivaire et hépatique, et il est responsable d'un grand nombre d'atteintes hépatiques telles que les hépatites aiguës ou chroniques, la cirrhose ou l'hépatocarcinome. En France, sa prévalence se situerait aux alentours de 0,7 % (0,3 % à Limoges). Depuis sa mise en évidence, le VHC paraît associé à un nombre croissant d'atteintes systémiques, en particulier rhumatologiques, dans lesquelles la responsabilité et la physiopathogénie du virus sont encore discutées.

Patients, matériels et méthodes :

Le VHC a été recherché par techniques ELISA de 3^{ème} génération et confirmé par DECISCAN et par PCR chez 123 patients atteints de rhumatismes inflammatoires déterminés ou non. Cette étude, prospective, a été effectuée sur un an (1995) par les médecins exerçant dans le service de Rhumatologie du CHU de Limoges. Différents paramètres démographiques, cliniques, et biologiques ont été rétrospectivement étudiés pour chaque patient.

Résultats :

La recherche par technique ELISA a été positive 4 fois (3,17 %), alors qu'elle a été positive par DECISCAN et PCR seulement 3 fois (2,38 %).

Nous décrivons une Périartérite noueuse, une Polymyosite, et une Spondylarthrite ankylosante, associées au VHC.

Par contre, le VHC n'a pas été observé dans notre série de Polyarthrites Rhumatoïdes (54 patients), de Rhumatismes indéterminés (19 patients), de Syndromes de Gougerot-Sjögren primitifs (6 patients), ou de Lupus Erythémateux Disséminés (6 patients).

Conclusion :

La prévalence de l'hépatite C dans les rhumatismes inflammatoires est modeste (2,38 %), mais significativement plus élevée que dans la population générale ($p < 0,01$).

Le VHC semble donc être impliqué dans la physiopathogénie de certains rhumatismes inflammatoires.

MOTS CLES :

- Hépatite virale C
- Virus Hépatite C
- Rhumatisme inflammatoire
- Prévalence

JURY :

Président : Monsieur le Professeur TREVES
Juges : Monsieur le Professeur BERTIN
Monsieur le Professeur LABROUSSE
Madame le Professeur VIDAL
Membres invités : Madame le Docteur LOUSTAUD-RAÏTI
Madame le Docteur ROGÉZ