

Prévalence des manifestations extra hépatiques au cours des infections par le virus de l'hépatite C : Etude de 140 cas

A. Kahloun, T. Babba, B. Fathallah, M. Ghazzi, H. Ezzine, Y. Said, M.M. Azzouz

*Service d'Hépatogastroentérologie. Hôpital Régional Mohamed Taheur Maamouri. Nabeul. Tunisie.
Université Tunis El Manar*

A. Kahloun, T. Babba, B. Fathallah, M. Ghazzi, H. Ezzine, Y. Said, M.M. Azzouz

A. Kahloun, T. Babba, B. Fathallah, M. Ghazzi, H. Ezzine, Y. Said, M.M. Azzouz

Prévalence des manifestations extra hépatiques au cours des infections par le virus de l'hépatite C : Etude de 140 cas

Prevalence of extra-hepatic manifestations in infection with hepatitis C virus: Study of 140 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 557 - 560

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 557 - 560

R É S U M É

But : Déterminer les manifestations extra hépatiques (MEH) au cours des hépatites chroniques C ainsi que ses corrélations avec l'âge, le sexe, le degré de fibrose et le génotype du virus de l'hépatite C.

Méthodes : 140 cas d'infections chroniques par le virus de l'hépatite C ont été colligés de janvier 1996 à février 2007). A l'aide de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens biologiques nous avons déterminé les signes rentrant dans le cadre des MEH. Une corrélation avec l'âge, le sexe, le génotype viral et le degré de fibrose a été recherchée en se basant sur un test de X2.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 59 ans (16-85 ans), 74% (103 cas) étaient des femmes. Le génotype 1b était retrouvé dans 75% des cas. Les MEH de type clinique étaient retrouvées chez 62% de nos malades. La sécheresse buccale était signalée dans 17,1% des cas, la sécheresse lacrymale dans 11,4%, les douleurs articulaires dans 33% des cas et l'atteinte cutanée dans 12 cas. Un quart des malades présentaient au moins une MEH biologique associée à l'hépatite C chronique. A type de protéinurie de 24 H chez 3 malades/24, de cryoglobulinémie mixte dans 4 cas/4, de perturbation du bilan thyroïdien dans 8 cas /55 ou plus fréquemment de bilan immunologique positif. Au cours du suivi des malades, nous avons retrouvé un cas de cancer de sein, un cas de cancer de rectum, 2 cas de lymphome type MALT et un cas de lymphome splénique. Une corrélation positive a été trouvée entre la prévalence des MEH au cours de l'hépatite chronique C et le sexe féminin. De même, un degré de fibrose $\geq$ ou = à 2 selon la classification de METAVIR était significativement associé à une fréquence plus importante de MEH.

Conclusion : Les MEH doivent être recherchées systématiquement en cas d'infections chroniques par le VHC. Reste à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques tel qu'en cas de lymphoprolifération B ou de diabète ainsi que le devenir de ses anomalies sous traitement antiviral.

S U M M A R Y

Aim: To determine the extrahepatic manifestations (EHM) in chronic hepatitis C and to correlate signs with age, sex, degree of fibrosis and genotype of hepatitis C virus.

Methods: One hundred forty cases of chronic infection by hepatitis C virus were investigated in a period of 10 years. By interrogation, clinical examination and laboratory tests, the EHM were determined. Correlations with age, sex, viral genotype and degree of fibrosis were determined by the chi2 test.

Results: Mean age of our patients was 59 years (16-85 years). 74% were women. The genotype 1b was found in 75% of cases. The clinical EHM were found in 62% of cases: buccal dryness in 17.1% of cases, arthralgias in 33% of cases and fatigue in 65% of cases. 25% of patients had at least one biological EHM associated with chronic hepatitis C: proteinuria in 3 cases, cryoglobulinemia in 4 cases, dysthyroidism in 8 cases and more frequently a positive immunologic test. During the follow-up, we found one case of breast cancer, one case of rectal cancer, 2 cases of MALT lymphoma and one case of splenic lymphoma. A positive correlation was found between the prevalence of EHM in chronic hepatitis C and the female sex. A degree of fibrosis $\geq$ 2 in METAVIR classification was significantly associated with more important frequency of EHM.

Conclusion: EHM should be screened systematically in chronic infection with HCV. Pathogenic mechanisms in a B lymph node proliferation or diabetes and outcome of these abnormalities under antiviral therapy should be further investigated.

Mots-clés

Hépatite chronique, Virus de l'hépatite C, Manifestations extra hépatiques

Key- words

Chronic hepatitis, Hepatitis C virus, Extrahepatic manifestations

Plusieurs types de manifestations extra hépatiques peuvent émailler l'évolution de l'hépatite chronique C (1). Leurs mécanismes physiopathologiques sont mal élucidés. Certaines d'entre elles semblent être directement liées au virus C. A travers cette série, on se propose de déterminer le type, la prévalence de ces manifestations ainsi que les corrélations avec l'âge, le sexe, le degré de fibrose et le génotype.

PATIENTS ET MÉTHODES

Cent quarante cas d'infections chroniques par le virus de l'hépatite C (VHC) ont été colligés au service de gastroentérologie au CHU MT Maamouri (Nabeul) entre janvier 1996 et février 2007. L'âge moyen de notre population d'étude était de 59 ans (16-85 ans), 74% (103 cas) étaient des femmes. Le génotype 1b était retrouvé dans 75% des cas. A l'aide d'un interrogatoire et d'un examen clinique minutieux nous avons déterminé les signes rentrant dans le cadre des manifestations extra hépatiques. Et dans le même cadre des examens biologiques (recherche des auto anticorps, bilan thyroïdien, cryoglobulinémie mixte et protéinurie de 24H) ont été réalisés. Une corrélation avec l'âge, le sexe, le génotype viral et le degré de fibrose a été recherchée en se basant sur un test de X2. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

RÉSULTATS

Dans notre série, 86 malades (62%), présentaient au moins une manifestation extra hépatique clinique. Les manifestations cliniques relevées à l'interrogatoire et à l'examen clinique de nos patients étaient une sécheresse buccale signalée dans 24 cas (17,1%), une sécheresse lacrymale dans 16 cas (11,4%), des douleurs articulaires dans 46 cas (33%), une atteinte cutanée chez 12 de nos patients, dominée par les lésions purpuriques retrouvées dans 66% des cas. Deux malades étaient suivis pour un problème de dépression nerveuse diagnostiquée trois ans après avoir découvert l'hépatopathie virale C dans un cas et dans l'autre cas quelques mois avant la pratique de la sérologie virale C. A noter qu'aucun des ces patients n'avaient reçu un traitement par interféron avant de présenter ses manifestations psychiatrique. Un prurit sans cholestase biologique était retrouvé chez 8 patients. L'asthénie était le signe le plus fréquemment retrouvé et ce chez 65% des malades (tableau 1). En plus des manifestations cliniques, 33 de nos malades (23,5%) présentaient au moins une MEH biologique associée à l'hépatite chronique C. Les analyses biologiques montraient une cryoglobulinémie mixte (CM) positive dans 4 cas/43. Les quatre patients ayant une cryoglobulinémie mixte positive n'avaient pas eu de ponction biopsie du foie (PBF) permettant d'évaluer la gravité de leur fibrose hépatique. Cependant ces patients avaient en plus de la CM d'autres manifestations extra hépatiques associées notamment une xérostomie (dans 3cas /4), des lésions cutanées (dans 2 cas /4) dont un cas les lésions cutanées étaient à type de purpura vasculaire, des arthralgies étaient rapportées par tous les patients, des auto anticorps qui étaient présents dans 50% des cas ainsi qu'une atteinte

glomérulaire associée dans 75% des cas (3 patients/4) se manifestant par une protéinurie de 24 heures positive.

Tableau 1 : Fréquence des manifestations extra hépatiques cliniques

Fréquence (%)	Manifestations extra hépatiques cliniques
17,1	Sécheresse buccale
11,4	Sécheresse lacrymale
33	Polyarthralgies
8,5	Lésions cutanées :
66	- Purpura des membres inférieurs
8,3	- Lichen plan
33	- Erythème noueux
8,3	- Erythème en ailes de papillon
16,6	- Autres lésions cutanées atypiques
5,7	- Prurit sans cholestase biologique
1,7	Troubles de l'humeur : Dépression
65	Asthénie

Aucun de ces quatre patients n'a été traité ; ils étaient tous au stade de cirrhose, décompensée dans trois cas. Aucun d'entre eux n'a évolué vers le carcinome hépatocellulaire au cours du suivi.

Le bilan thyroïdien était perturbé dans 8 cas/55. L'hypothyroïdie fruste était l'anomalie la plus fréquente. Les auto anticorps étaient recherchés dans le cadre de ce travail chez la plus part de nos patients: Les anticorps anti nucléaires étaient positifs dans 6 cas/91, les anti-muscles lisses dans 6 cas/81, les anti LKM1 dans 1 cas/80, les anti mitochondries dans 3cas /81. Les anticorps anti phospholipides étaient positifs dans 4cas/42 (tableau 2).

Tableau 2 : Manifestations extra digestives retrouvées à la biologie

Nombre de cas	Manifestations extra digestives retrouvées à la biologie
3cas /24	Protéinurie de 24h +
8 cas /55	Perturbation du bilan thyroïdien
2 cas	- Hypothyroïdie
5 cas	- Hypothyroïdie fruste
1 cas	- Hyperthyroïdie
0 cas/27	Anticorps antithyroïdiens +
6 cas/91	Anticorps antinucléaires +
16 cas/81	Anticorps anti muscles lisses +
1cas/80	Anticorps anti LKM 1+
3 cas/81	Anticorps anti mitochondries +
3 cas/40	Anticorps antiphospholipides +
1cas	Anticorps anticellules pariétales +
4 cas/43	Cryoglobulinémie mixte +
29 cas/140	DNID

Au cours du suivi, deux patients avaient développé un cancer de sein, un patient un cancer de rectum, deux patients un lymphome type MALT et un patient un lymphome splénique. Une corrélation positive avec un $P=0,01$ étaient retrouvée avec la prévalence des manifestations extra digestives du virus C et le sexe féminin. Il n'y avait pas de corrélation entre la prévalence des MEH et le génotype 1b ($p=0,21$). La recherche d'une corrélation entre la prévalence des MEH et le degré de fibrose a montré qu'un degré de fibrose supérieur ou égale à 2 était significativement associé à un risque accru d'avoir des MEH.

L'âge avancé (plus que 50 ans) ne représentait pas un facteur de risque pour avoir des MEH associées au virus de l'hépatite C.

DISCUSSION

Le VHC infecte les cellules mononucléées et peut être responsable d'anomalies immunologiques. Les plus fréquentes de ces anomalies sont non spécifiques, telles que la production de cryoglobulines, les dépôts de complexes immuns ou la production d'auto-anticorps.

En cas d'hépatopathie chronique C, il existe des variations considérables de la prévalence des MEH avec des fréquences rapportées variant entre 46 à 93% (2, 3). Dans notre série 85% des malades présentaient au moins une MEH clinique et /ou biologique.

Le syndrome sec est fréquemment rapporté (12% buccal, 10% oculaire) (4, 5). Une autre étude cas - témoins (6) avait montré que les sialadénites histologiques étaient significativement plus fréquentes chez les porteurs chroniques du VHC que dans le groupe témoin. Par contre les manifestations cliniques paraissaient moins fréquentes. Dans notre série, 29% des malades avaient des signes cliniques entrant dans le cadre d'un syndrome sec. Pour confirmer le diagnostic du syndrome sec secondaire au VHC, il faut avoir la négativité des anticorps anti SSA et des anti SSB ainsi qu'une PCR du virus C détectable sur les biopsies salivaires (3, 6). Dans notre série ces examens n'ont pas pu être réalisés.

L'asthénie était dans notre série de symptôme le plus fréquemment rapporté par nos patients. Ceci est également le cas dans la littérature, décrite dans 35 et 67% des cas (4, 7). Pour certains, l'infection par le VHC, quelque soit le stade, risque d'entraîner ce symptôme dont la physiopathologie reste encore mal élucidée. Certains le dénomment fatigue chronique qui peut cacher une dépression sous jacente (4, 7). Elle semble être en rapport avec un tropisme cérébral probable du VHC. Des travaux s'aidant des progrès de la recherche obtenus dans le cadre de l'infection par le VIH, essayent de mieux comprendre certaines manifestations cliniques et comportementales en cas de portage chronique du VHC (8).

Le lien entre l'infection chronique par le VHC et les CM est maintenant bien prouvé par la présence d'une forte concentration de l'ARN VHC, de l'antigène du VHC et des anticorps anti VHC dans les cryoprécipités (6) En effet, la CM représente la MEH la plus fréquemment associées au VHC. Elle est retrouvée chez 36 à 55 % des cas (4, 5, 6, 9). De même, une

forte prévalence de l'infection par le VHC était retrouvée chez les patients ayant une CM essentielle (6). Dans notre série, uniquement 9% des malades avaient une CM positive. Les manifestations cliniques en cas de CM positive se voient dans 10 à 25% des cas (6). Elles sont dominées par les manifestations cutanées, neurologiques et les glomérulonéphrites (5).

Dans notre série, 3 patients /4 ayant une CM positive avaient une protéinurie positive et tous avaient des manifestations cliniques à type de poly arthralgies. Un seul malade avait des lésions cutanées à type de purpura vasculaire. Il est à noter que les symptômes liés à la cryoglobulinémie sont habituellement sensibles au traitement par interféron alpha avec 62 à 77% de bonne réponse, mais la rechute est habituelle à l'arrêt du traitement (10% de réponse maintenue) (4, 6, 9). Dans notre série, aucun des patients ayant une CM n'avait été traité.

Plusieurs travaux ont essayé d'évaluer la relation entre le degré de sévérité des lésions hépatiques et la présence de CM positive. Dans le travail de Saadoun et al., ayant concerné, 437 patients porteurs chroniques du VHC, un degré avancé de fibrose (F 3-F4 selon Metavir) était significativement associé à la CM ($P<0,001$) (10).

Dans notre série et à cause du nombre limité des patients avec une CM positive, une corrélation avec la sévérité de la fibrose ne peut être correctement évaluée d'autant plus qu'aucun de ces patients n'a eu une PBF.

Une anomalie du bilan thyroïdien est retrouvée chez 5 à 10% des patients porteurs du VHC (6). Cette prévalence ne semble pas selon les auteurs être significativement élevée par rapport à la population générale. Le problème majeur qu'elle pose concerne le traitement par interféron qui pourra entraîner un dysfonctionnement thyroïdien parfois grave. Dans notre série, une anomalie du bilan thyroïdien était retrouvée chez 8 patients/55. Aucun d'entre eux n'avait reçu une bithérapie.

L'association entre VHC et syndrome des anti phospholipides (APL) est controversée. La prévalence des APL chez les patients infectés par le VHC est élevée allant jusqu'à 20 à 27 % (2, 3), mais ne s'accompagne pas d'augmentation de la fréquence des accidents thrombotiques. Dans notre série, 8% des patients avaient des APL positifs. Aucun d'entre eux n'avait présenté un accident thromboembolique.

Le lien entre l'infection chronique par le VHC et la survenue de néoplasie a fait l'objet de plusieurs études.

Dans une étude de Malaguarnera et al, 36% des sujets atteints de cancer en dehors du carcinome hépatocellulaire et du lymphome étaient infectés par le VHC contre 10% dans un groupe témoin sain ($p<0,001$) (11). Les cancers de la prostate, du rein, de la vésicule biliaire et colorectal semblent être les plus fréquemment associés à l'infection chronique par le VHC (11). Le mécanisme à l'origine de cette association est mal connu mais semble impliquer les désordres du système immunitaire ainsi que des mutations géniques induites par le VHC (12). Dans notre série, deux cas de cancer de sein et un cas de cancer du rectum ont été recensés, mais on ne dispose pas de groupe témoin pour comparer l'incidence de néoplasie.

Nous avons colligé deux cas de lymphome gastrique de type MALT. En effet, la corrélation entre l'infection par le virus c et les Lymphome du MALT gastrique a récemment été rapportée

dans la littérature. Plusieurs équipes italiennes et japonaises ont démontré la relation entre l'infection chronique par le virus C et le lymphome MALT de bas grade (13). Dans les travaux de Luppi et al, la moitié des patients suivis pour lymphome gastrique de type MALT avaient une PCR du VHC positive (14). Cette association a été trouvée dans 17,5% des cas dans la série de Sène et al (7).

Pour ce qui est du lymphome splénique, il a été rapporté dans 15% aux cours des infections chroniques par le VHC (11, 12). Le rôle inducteur du traitement par l'Interféron a été évoqué.

En ce qui concerne la fréquence élevée du DNID, constaté chez 29/140 de nos patients, il est nécessaire de souligner que cette association avait été rapportée dans la littérature et ce dans 14 à 33% des cas contre 6 à 11% des sujets témoins (4, 8).

Ce diabète semble bien s'intégrer dans un syndrome métabolique comprenant insulino-résistance, dyslipidémie et stéatose hépatique chez les patients infectés par le VHC.

Mais les mécanismes exacts favorisant la survenue de

l'insulino-résistance et du diabète chez les patients infectés par le VHC restent encore mystérieux (15).

Dans notre série, la fibrose avancée et le sexe féminin sont plus fréquemment associés à des MEH. Ces constatations sont comparables à celles retrouvées dans l'étude de Cacoub et al qui avaient rapporté cette corrélation sur une série de 312 patients porteurs chroniques du VHC (5).

CONCLUSION

Les MEH doivent être recherchées systématiquement en cas d'infections chroniques par le VHC.

En effet, plusieurs questions méritent plus d'investigations telles que les mécanismes physiopathologiques des lymphoproliférations B, du DNID, le devenir de ses anomalies immunologiques sous traitement antiviral et la place des anti-CD20 dans le cadre des vascularites cryoglobulinémiques.

Références

1. Ramos M, Jara LJ, Medina F, Rosas J. Systemic autoimmune diseases coexisting with chronic hepatitis C virus infection. *J Intern Med* 2005; 257: 549-57.
2. Cacoub P, Poynard T. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 2000; 42: 2204-12.
3. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extra hepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 357-81.
4. Sène D, Saadoun D, Limal N, Piette JC, Cacoub P. Update in Hepatitis C virus associated extrahepatic manifestations. *Rev Med Interne*. 2007; 28: 388-93.
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 47-56.
6. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of HCV infection. *Ann. Med. Interne*, 2000; 151: 58-64.
7. Poynard T, Cacoub P, Ratzu V et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002; 9: 295-303.
8. Daniel M F, Simon D. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur j Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:333-38.
9. Cacoub P et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med* 2003; 96: 124-34.
10. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006; 43: 1337-45.
11. Malaguarnera M, Pia Gargante M, Risino C, et al. Hepatitis C virus in elderly cancer patients. *Eur J Intern Med*. 2006; 17: 325-9.
12. Machida K, Cheng KT. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4262-7.
13. Ferri C, La Civita L. Can type C hepatitis infection be complicated by malignant lymphoma? *Lancet* 1995; 346: 1426-7.
14. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, et al. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann Oncol*. 1998 ;9:495-8.
15. Knobler H, Schihmanter R. Increased risk of type 2 diabetes in non cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 355-9.