

Les manifestations rhumatologiques au cours de l'hépatite virale chronique C

Rheumatologic manifestations during chronic viral hepatitis C

Héla Kchir¹, Dhia Kaffel², Dhouha Cherif¹, Wafa Hamdi², Nadia Maamouri¹

1-Service de Gastroentérologie B, La Rabta, Tunis / Université Tunis El Manar / Faculté de médecine de Tunis

2-Service de rhumatologie, Institut KASSAB, Manouba / Université Tunis El Manar / Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction : L'hépatite virale chronique C (HCC) est assimilée à une maladie systémique devant ses multiples manifestations extrahépatiques notamment rhumatologiques.

Objectif : Déterminer la prévalence et les caractéristiques des manifestations rhumatologiques (MR) associées à l'HCC.

Méthodes : Etude rétrospective incluant tous les patients atteints d'une HCC suivis au service de gastro-entérologie B de l'hôpital La Rabta sur une période de 11 ans (2002 – 2012). Ont été exclus les patients co-infectés par les virus de l'hépatite B ou le virus de l'immunodéficience humaine et les malades ayant une cirrhose décompensée. Les différentes MR ont été recueillies puis analysées en fonction des données épidémiologiques, clinico-biologiques, immunologiques, virologiques et histologiques de l'HCC.

Résultats : Deux cent quatre patients atteints d'HCC ont été inclus, âgés en moyenne de 52 ans [22 – 66 ans]. Le sex-ratio (H/F) était de 0,46. Les MR étaient notées chez 76 patients (37,25%) à type de polyarthralgies inflammatoires des grosses articulations dans 67 cas (88,15%), d'arthrite non érosive chez une patiente, de myalgies dans 11 cas (14,47%) dont 2 sont apparues sous traitement antiviral et de syndrome sec (SS) dans 17 cas (22,36%). Les MR étaient associées à d'autres manifestations extra-hépatiques de l'HCC dans 69,7% des cas, notamment à une cryoglobulinémie mixte (CM) dans 60% des cas et aux anticorps anti nucléaires non spécifiques dans 21,6% des cas. Sur le plan thérapeutique, une amélioration partielle des MR a été notée dans la majorité des cas sous traitement antiviral parfois associé à un traitement symptomatique. En analyse univariée, seuls le sexe féminin et la présence de CM étaient significativement corrélés à la présence de MR.

Conclusion : au cours de l'HCC, les MR sont fréquentes, dominées par les arthralgies, les myalgies et le SS. Les arthrites vraies sont rares et posent des problèmes diagnostiques surtout quand elles sont inaugurales. La CM est le facteur immunologique le plus associé aux MR. Le traitement des MR reste principalement antiviral.

Mots-clés

Hépatite C chronique, Arthralgie, Arthrite, Cryoglobulinémie

SUMMARY

Introduction: Chronic hepatitis C (CHC) is assimilated to a systemic disease because of its multiple extrahepatic manifestations particularly rheumatological.

Aim: To determine the prevalence and the characteristics of rheumatological manifestations (RM) associated with CHC.

Methods: a retrospective study including all patients suffering from CHC followed over a period of 11 years (2002 – 2012) at the department of gastroenterology B at La Rabta hospital. Were excluded all patients co-infected by hepatitis B virus or by human immunodeficiency virus and those having decompensated cirrhosis. Different RM were collected and analyzed according to the epidemiological, clinico-biological, immunological, virological and histological data of the CHC.

Results: two hundred and four patients affected by CHC were included, meanly aged by 52 years [22- 66 years]. The sex-ratio was 0,46. RM were noted in 76 patients (37,25%) dominated by inflammatory polyarthralgia of big joints (88,15%). Non erosive arthritis was observed in a woman, myalgia was noted in 11 cases (14,47%) among them, 2 appeared under antiviral treatment. Dryness syndrome was observed in 17 cases (22,36%). RM were associated to other extrahepatic manifestations of CHC in 69,7% of cases, notably to mixed cryoglobulinemia (MC) (60%) and to non specific antinuclear antibodies (21,6%). A partial to total amelioration of RM was noted in most patients under antiviral treatment often associated to symptomatic measures. In univariate analysis, only female sex and presence of MC were significantly correlated to the presence of RM.

Conclusion: RM occur frequently inCHC and are dominated by arthralgia, myalgia and dryness syndrome. Authentic arthritis are uncommon and constitute a diagnostic problem particularly when they inaugurate the disease. MC is the immunological factor the most associated with RM. MR treatment remains mainly antiviral.

Key-words

Chronic hepatitis C, Arthralgia, Arthritis, Cryoglobulinemia

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite virale C (VHC) est un virus à ARN à brin unique appartenant à la famille des flaviviridae. L'organisation mondiale de la santé estime que 170 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VHC ; soit une prévalence de 3% [1]. De ce fait les infections à VHC représentent un problème majeur de santé publique et des enjeux médicaux et économiques de grande ampleur. D'après les résultats de l'enquête nationale de prévalence des hépatites virales en Tunisie réalisée en 2016, la prévalence de l'infection par le VHC est de 0,87% dans la population générale avec un gradient nord-sud et une prédominance du sous-type 1b [2]. Toutefois, depuis sa découverte, l'implication de l'infection par le VHC a été suspectée puis démontrée dans de nombreuses pathologies secondairement dénommées manifestations extrahépatiques liées au VHC. ostéoporose Elles sont polymorphes, dominées par les arthralgies, les myalgies, les arthrites, les vascularites et le syndrome sec (SS). En effet, les vascularites, notamment cryoglobulinémiques, ainsi que le SS sont fréquemment associés au VHC et s'expriment souvent par des manifestations articulaires et musculaires faisant considérer ces 2 entités comme des MR observées au cours de l'hépatite chronique C (HCC). Les MR peuvent être le mode d'entrée dans la maladie hépatique ou être induites par l'interféron (INF). Leur prise en charge est encore mal codifiée et nécessite une étroite collaboration entre hépatologue et rhumatologue. Le but de ce travail est de déterminer la prévalence et les caractéristiques clinico-biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives des MR associées au VHC.

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 11 ans (2002-2012), colligeant tous les patients atteints d'une HCC suivis au service de gastroentérologie B de l'hôpital la Rabta. Ont été inclus les sujets ayant une HCC chez lesquels une évaluation initiale a pu être établie comprenant l'évaluation de la fibrose, le génotype, la charge virale et un bilan pré thérapeutique. L'infection virale chronique C a été retenue devant la positivité des anticorps anti VHC détectés par test immunoenzymatique de troisième génération (ELISA III), associée à une répllication virale au moyen de la détection qualitative de l'ARN du VHC dans le sérum confirmée

à 6 mois d'intervalle. Ont été exclus les patient ayant une co-infection avec le virus de l'hépatite B ou le virus de l'immunodéficience humaine, ceux ayant une HCC découverte au stade de cirrhose décompensée ainsi que ceux ayant un rhumatisme inflammatoire défini.

Pour chaque patient, nous avons établi un canevas comprenant plusieurs items cliniques et paracliniques déterminant d'une part les caractéristiques propres de l'infection par le VHC et d'autre part les caractéristiques des MR associées. La recherche qualitative de l'ARN du VHC a été réalisée par la production d'ADN complémentaire par transcriptase inverse à partir de l'ARN viral sérique suivie d'une amplification du signal par réaction polymérase en chaîne (PCR) en temps réel. Une charge virale était considérée comme élevée si le taux d'ARN dépassait 400 000 UI/ml. Le génotypage a été réalisé par la technique d'hybridation inverse avec sondes spécifiques. De 2002 à 2006, l'évaluation de la fibrose hépatique a été effectuée par la ponction biopsie du foie (PBF) puis suppléée par le Fibrotest [3]. Une PBF complémentaire a été pratiquée en cas de résultat intermédiaire de fibrose ou en cas de discordance entre les données du Fibrotest et la clinique. Dans ce cas, seul le résultat de la fibrose évaluée par la PBF a été pris en compte. La PBF a été faite par voie transpariétale, le plus souvent à l'aveugle ou après repérage échographique, en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. L'évaluation du degré de la fibrose reposait sur le score de Métavir. Une fibrose sévère a été définie par une fibrose \geq à F3.

Les MR ont été recherchées par l'interrogatoire, l'examen physique ostéo-articulaire et les explorations biologiques avec au besoin, le recours à des moyens d'imagerie. La sialadénite a été classée en quatre stades selon la classification de Chisholm et Masson [4]. Le syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) a été retenu selon les critères diagnostiques établis par le consensus américano-européen en 2002 (AECG) [5]. Nos patients ont eu un prélèvement sanguin pour la réalisation d'un bilan immunologique. Les cryoglobulines ont été classées selon leur composition en trois types selon la classification de Brouet et al [6]. Outre la recherche d'anticorps anti mitochondries, d'anticorps anti LKM1 et d'anticorps anti muscles lisses, les anticorps antinucléaires (AAN) ont été par ailleurs recherchés sur des cellules de type Hep 2, chez tous les patients (l'immunofluorescence indirecte a été utilisée, en cas de résultat douteux par la technique Elisa. Un titre supérieur à 1/80 a été considéré comme

significatif). Les anticorps anti SSA et anti SSB ont été recherchés dans le cadre d'un SGS par la technique Elisa (seuil de positivité > 5 UI/ml).

Le Facteur Rhumatoïde (FR) a été recherché par la technique Elisa chez 39 cas (taux significatif : 20 UI/ml) et les Anti CCP dans 10 cas. La saisie des données et leur analyse ont été faites par le logiciel SPSS version 19.0. L'analyse statistique a consisté dans un premier temps à déterminer les caractéristiques des patients et des MR. Dans un deuxième temps, on a recherché la présence d'une corrélation entre la survenue des MR, l'âge avancé et le sexe des patients, le niveau de la charge virale et le degré de la fibrose hépatique ainsi que la présence ou non d'une cryoglobulinémie mixte (CM) et son type. La comparaison des valeurs qualitatives a été effectuée à l'aide du test Chi 2 de Pearson ou le test exact de Fischer. Les valeurs quantitatives ont été comparées par le test de Student ou par l'analyse d'ANOVA. Le seuil de significativité a été fixé à un $p < 0,05$.

RESULTATS

Sur une période de onze ans, 204 patients atteints d'une HCC ont été inclus parmi 227 dossiers de patients hospitalisés pour une HCC. Les patients étaient répartis en 139 femmes et 65 hommes (sexe ratio H/F= 0,46). Leur âge moyen était de 52 ans avec des extrêmes allant de 22 à 66 ans. Quatre-vingt-six patients (42,2%) avaient un âge supérieur ou égal à 55 ans. La répartition des patients selon le génotype a été comme suit : génotype 1 (N=172 soit 84,3%), génotype 2 (N= 23 soit 11,3%), génotype 3 (N=7 soit 3,4%) et génotype 4 (N=2 soit 1%). Le génotype 1b était le plus fréquemment représenté chez 165 patients soit 84,6%. Un dosage quantitatif de la charge virale a été effectué chez 202 patients, les deux autres n'ont eu qu'une recherche qualitative de l'ARN viral C. Le taux moyen de la virémie était de $4,33.10^6$ UI/ml avec des extrêmes allant de 250 UI/ml à 244.10^6 UI/ml. Une charge virale élevée (> 400 000 UI/ml) a été notée chez 147 patients soit 72,8% des cas. L'évaluation de la fibrose hépatique a été réalisée chez 200 patients. Chez les quatre autres patients, l'indication de la recherche du degré de fibrose hépatique n'a pas été retenue puisqu'il qu'il s'agissait d'une HCC de génotypes 2 et 3. Le Fibrotest a intéressé 109 patients, il a été considéré comme valide chez 73 parmi eux. Cependant, chez 36 patients, les valeurs du Fibrotest étaient intermédiaires ou discordantes avec les éléments

clinico-biologiques, nécessitant un complément par une PBF. Au terme de ces deux examens, le degré de fibrose hépatique selon le score de Métavir a été calculé (tableau 1). Une fibrose sévère (supérieure ou égale à F3) a été notée chez 88 patients soit 44% des cas dont 17,5% étaient au stade de cirrhose compensée. La cryoglobulinémie a été recherchée chez 196 malades. Soixante-dix-neuf patients (40,3%) avaient une cryoglobulinémie positive. Il s'agissait d'une CM de type II dans 57 cas (72%) et de type III chez les 22 cas restants (28%). Les auto-anticorps ont été recherchés chez 196 patients. Dans notre série, 22,4% des patients avaient au moins un auto-anticorps positif. Les AAN retrouvés dans 16% des cas étaient les plus fréquents. Le taux moyen était le plus souvent bas ne dépassant pas 1/80 dans 87%. Aucun cas de connectivite ou d'hépatite auto-immune n'avait été recensé. Le FR et les anti CCP étaient constamment négatifs. Le type et la fréquence des perturbations du bilan immunologique ont été récapitulés dans le tableau n°2. Dans notre série, 197 patients avaient bénéficié d'une bithérapie pegylée pendant 24 à 48 semaines selon le génotype. Une réponse virologique soutenue (RVS) a été obtenue dans 48% des cas.

Tableau 1 : Résultat du degré de fibrose hépatique chez les patients atteints d'une hépatite chronique C (score de Métavir)

	Nombre des cas	Pourcentage :%
F0	8	4
F1	22	11
F2	82	41
F3	53	26,5
F4	35	17,5

Tableau 2 : Type et fréquence des manifestations extra-hépatiques immunologiques.

Type	Nombre	Pourcentage(%)
Cryoglobuline Mixte	79	40,3
Auto-anticorps	44	22,4
AAN	31	16
AAML	21	10,8
AAM	3	1,5
AALMK1	1	0,5
ATPO	18	9,6
FR	0	0
Anti CCP	0	0

AAN : anticorps antinucléaires, AAML : anticorps anti-muscles lisses, AAM: anticorps anti-mitochondries, AALMK1 : anticorps anti-LKM1, ATPO : anticorps anti-thyropéroxydase, FR : Facteur rhumatoïde, Anti CCP : anticorps anti Peptides Cycliques Citryllinés.

Les MR étaient notées chez 76 patients (37,25%). Elles étaient parfois associées entre elles. Les arthralgies (N=67) ont été notées chez 56 femmes et 11 hommes, dont l'âge moyen était de 54 ans. Elles étaient de type inflammatoire, touchant les articulations périphériques avec par ordre de fréquence décroissant : les genoux, les hanches, les épaules et les poignets. Sur le plan virologique, une charge virale supérieure à 20 000 UI/ml ainsi qu'un degré de fibrose avancé étaient notés dans 89,6% des cas ($p > 0,05$). La cryoglobulinémie était positive dans 64,1% des cas et les AAN étaient positifs dans 21% des cas. L'évolution sous traitement symptomatique combiné au traitement antiviral était le plus souvent favorable.

Une arthrite de la main droite a été objectivée chez une femme âgée de 58 ans. Les radiographies des poignets et des mains, du bassin et du thorax étaient sans particularité. Le FR et les anti CCP étaient négatifs, la cryoglobulinémie était positive et la biopsie a conclu à une synovite non spécifique. La patiente a bénéficié d'une bithérapie pégylée pendant 48 semaines avec RVS et régression totale de l'arthrite dès le 6^{ème} mois.

Les myalgies (N= 11) ont été retrouvées chez 9 femmes et 2 hommes dont l'âge moyen était de 48,6 ans. Elles étaient proximales dans 9 cas prédominant à la ceinture scapulaire. Dans les 2 autres cas, elles étaient apparues sous traitement antiviral et étaient diffuses. Sur le plan virologique, la charge virale était supérieure à 20 000 UI/ml dans tous les cas et la fibrose était avancée dans 90,9% des cas. La cryoglobulinémie et les AAN étaient retrouvés chacun dans 18,2 % des cas. La lactico-déshydrogénase (LDH) et la créatine phosphokinase (CPK) étaient négatives dans tous les cas.

Le SS clinique (xérostomie et/ou xérophtalmie) a été noté dans 17 cas (8,39 %). Il s'agissait de 15 femmes et 2 hommes d'âge moyen de 45,6 ans. Une charge virale élevée ainsi qu'une fibrose avancée ont été retrouvées dans respectivement 94 et 88 % des cas. La cryoglobulinémie et les AAN étaient retrouvés chez respectivement 37,5% et 53% des patients. Quatre malades (3 femmes et 1 homme) avaient par ailleurs présenté les critères du SGS. Leur âge moyen était de 47 ans. La CM était positive chez les 4 patients avec une absence des anti-SSA et des anti-SSB. La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) a mis en évidence la présence d'une sialadénite lymphocytaire grade 4 selon la classification de Chisholm et Masson chez 3 malades, alors que le cas restant avait

une sialadénite lymphocytaire grade 2. L'évaluation de la fibrose hépatique n'a pas révélé de fibrose sévère dans les 4 cas. Les résultats de la recherche des auto-anticorps (AAN, FR) et de la cryoglobulinémie chez les patients ayant des MR ont été représentés dans le tableau n°3.

Tableau 3 : Les manifestations extra-hépatiques rhumatologiques de l'infection par le VHC

Type	Nombre (N)	FR	Cryo(+)	AAN (+)
Arthralgies	67	négatif	N=41 64,1 %	N=14 21%
Myalgies	11	négatif	N= 2 18,2 %	N=2 18,2%
Arthrite	1	négatif	N=1 100%	0
Syndrome sec	17	négatif	N=6 37,5 %	N=9 53%

Les MR étaient associées à d'autres manifestations extra-hépatiques du virus C dans 69,7% des cas et à d'autres pathologies dans quelques cas. En effet, outre leur association à la CM (60,3%) et aux AAN (21,6%), elles étaient associées à une hypothyroïdie (N=24), un syndrome de Raynaud (N=1), un purpura (N=3), un diabète (N=14), un eczéma (N=3), une maladie de Biermer (N=1), un lymphome (N=1), un psoriasis (N=1), une myélite (N=1), une maladie coeliaque (N=1) et un vitiligo (N=1). La deuxième partie de notre étude avait consisté à rechercher les éventuels facteurs de risque de survenue des MR. Pour cela, nous avons comparé le groupe des patients ayant une MR à ceux qui n'ont en pas, en fonction des données épidémiologiques, virologiques, histologiques et immunologiques. Parmi les facteurs de risque étudiés, seuls le sexe féminin et la CM de type 2 étaient significativement associés à la présence de MR (tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs de risque de survenue des manifestations rhumatologiques

	MR(+)	MR(-)	P
Age ≥ 55 ans	43,8%	39,3%	0,5
Sexe Féminin	82,9%	60%	0,001
CV ≥ 20 000	90,8%	87,5%	0,6
Fibrose ≥ F2	88,2%	81,2%	0,2
MEH associée(s)	69,7%	62,6%	0,35
Cryoglobulinémie (+)	60,3%	28,5%	<0,0001
Type 2	60,3%	18,7%	<0,0001
Type 3	40 %	81,3%	<0,0001
AAN	21,6%	12,4%	0,1

CV : charge virale, MEH : manifestations extra-hépatiques, AAN : anticorps antinucléaires

DISCUSSION

La fréquence des MR associées au VHC varie de 2 à 75% selon les séries [7-11]. Elles sont multiples, dominées par les arthralgies, les myalgies, les arthrites et le SS. Elles peuvent constituer le mode d'entrée. Dans notre série, la fréquence des MR était de 37,25 %. Elle est nettement supérieure à celle rapportée dans la littérature, du fait de notre grande population d'étude (204 patients inclus)..

. Les arthralgies constituent la manifestation extra hépatique la plus fréquente de cette infection et révèlent parfois une CM. Elles sont retrouvées dans 10 à 74% des cas [7,9] et chez 32,84% de nos patients. Il s'agit principalement d'arthralgies inflammatoires touchant les grosses articulations de façon bilatérale et symétrique, non migratrices. Elles peuvent poser un problème diagnostique avec les pathologies rhumatismales.

. Les arthrites vraies non liées à une CM sont plus rares. Leur prévalence varie de 4 à 11% selon les séries [10-12]. La présentation clinique la plus habituelle est une polyarthrite symétrique non déformante, touchant essentiellement les petites articulations et pouvant mimer une polyarthrite rhumatoïde. Les poignets et les chevilles sont les articulations les plus fréquemment atteintes [13]. Cliniquement, les arthrites liées au VHC se différencient de la PR par leur évolution habituellement moins sévère, l'absence de destructions et de déformations ostéoarticulaires et de nodules rhumatoïdes. Dans notre série, nous avons relevé un seul cas d'arthrite.

. Les myalgies sont relevées chez 5 à 19 % des sujets infectés par le VHC [14]. La présence d'ARN du VHC dans les muscles des patients reste débattue. Certains auteurs considèrent que l'ARN viral se situe à la périphérie des fibres musculaires, d'autres, ont récemment identifié l'ARN du VHC au sein des fibres musculaires chez deux patients symptomatiques ce qui serait en faveur d'un rôle direct du virus dans la pathogénie des myalgies [8,14]. Dans notre étude, onze cas de myalgies ont été rapportés avant la mise sous traitement antiviral. Il s'agissait de 7 femmes et 2 hommes, d'âge moyen de 48 ans. Le génotype 1b était prédominant dans 8 cas. Tous les patients avaient une fibrose sévère. Une CM était positive chez 6 patients et des auto-AC chez 5 cas. Les myalgies étaient présentes sous forme de douleurs musculaires modérées n'ayant pas nécessité un traitement spécifique. La LDH et la CPK étaient normales dans tous les cas. Les myalgies sont apparues sous traitement antiviral dans 2 cas, elles étaient diffuses.

. Le SS est défini cliniquement, par l'association d'une sécheresse buccale (xérostomie) et d'une sécheresse oculaire (xérophtalmie). Il s'agit d'une exocrinopathie auto-immune systémique liée à une infiltration lymphoïde des glandes exocrines dont l'atteinte la plus fréquente est salivaire et lacrymale [15,16]. Il peut être isolé, appelé SGS primitif, ou associé à d'autres maladies auto-immunes. Au cours de ce syndrome, il existe une activation polyclonale des lymphocytes B avec production d'auto anticorps principalement de type anti-SSA et anti-SSB. La certitude diagnostique est établie par les critères du consensus américano-européen en 2002 (AECG) récemment actualisés par le collège américain de rhumatologie (ACR) [4]. La prévalence du SS chez des patients ayant une HCC varie de 5 à 33% [14-15]. Sur le plan physiopathogénique, un lien entre le VHC et le SS a été évoqué devant la forte association de ces deux pathologies avec les CM d'une part et le tropisme salivaire du VHC d'autre part [17]. Les caractéristiques des patients présentant un SS associé au VHC diffèrent légèrement du SS primaire [18]. En effet, ils présentent moins de symptômes en relation avec une sécheresse buccale et oculaire, ils ont une élévation significative des taux de CM et plus souvent une perturbation des tests hépatiques, ils développent moins souvent des auto-anticorps SSA ou SSB, un profil cytokinique de type TH2 et enfin, ils présentent plus volontiers un infiltrat lymphocytaire modéré à la BGSA. Sous traitement anti-VHC et même à distance, après une RVS, l'amélioration du SS est très inconstante. Ceci serait probablement en rapport avec le caractère irréversible des lésions canalaire et/ou glandulaires installées [16]. Une aggravation sous traitement a été rapportée chez quelques patients [17]. Dans notre série, le SS a été noté dans 8,39 % des cas d'HVC et constituait 22,35% des MR. Quatre patients répondaient aux critères du SGS. Leur âge moyen était de 47 ans avec une nette prédominance féminine. La CM était positive chez les quatre patients avec une absence des anti-SSA et des anti-SSB. L'évaluation de la fibrose hépatique était pratiquée chez ces patients n'a pas objectivé une fibrose sévère. La BGSA a mis en évidence la présence d'une sialadénite lymphocytaire de grade 4 selon la classification de Chisholm et Masson chez trois malades, alors que le cas restant avait une sialadénite lymphocytaire de grade 2.

. Certaines perturbations immunologiques sont décrites au cours de l'HCC et souvent associées à certaines MR et dont elles seraient responsables.

La fréquence des cryoglobulinémies varie de 36 à 55% au cours de l'HCC [7,8]. Seules les CM de type II (20-65%) et III (35-80%) sont associées à l'infection par le VHC [9]. Les mécanismes d'apparition des CM au cours des infections par le VHC sont assez bien connus. En effet, les CM sont la conséquence d'une prolifération de clones lymphocytaires B produisant une Immunoglobuline M (IgM) avec activité rhumatoïde et propriété cryoprécipitante. Les CM associées aux infections par le VHC semblent constituées de complexes immuns associant virions, lipoprotéines et IgG spécifiques anti-VHC, reliés entre eux par des pentamères IgM ayant une activité FR, capables de les fixer spécifiquement [8]. Dans la littérature [14,18, 19], les MR associées à la CM sont : Les arthralgies (72 %) les arthrites (8 %) et le SS (30 %). De nombreuses autres atteintes viscérales peuvent survenir, touchant en particulier le système nerveux périphérique, les reins, voire le système nerveux central.

Dans notre étude, la CM était positive dans 47,4% des cas, ce qui est concordant avec les valeurs rapportées par la littérature. Il s'agissait d'une CM de type 2 dans 61% et de type 3 chez les 39% restants. Chez nos patients, la CM était associée aux arthralgies dans 64,1% des cas, aux myalgies dans 18,2% des cas et au SS dans 37,5% des cas. Ainsi, les infections chroniques par le VHC sont fréquemment associées à la présence d'auto-anticorps sériques non spécifiques d'organes. Ils pourraient être la conséquence d'une activation polyclonale des lymphocytes B par les complexes immuns formés de virions et d'anticorps anti-VHC, mettant en jeu les réponses cellulaires Th2. En dehors du FR, des CM et des anticorps anti-cellules endothéliales associés aux vascularites cryoglobulinémiques, aucun des auto-anticorps associés au VHC n'est associé à un tableau clinique spécifique [20]. Dans notre série, le FR était absent car nous avons exclu les patients avec une forte suspicion de polyarthrite rhumatoïde. En dehors des AAN dits naturels (AC existant à des titres faibles chez des sujets sains), les AAN présents à des taux élevés sont associés à différentes conditions pathologiques notamment à l'infection par le VHC. En effet leur fréquence au cours de l'HCC varie de 6,5% à 65%. Leur taux est rarement supérieur à 1/160 et leur aspect est généralement moucheté [21]. Dans notre étude, conformément aux données de la littérature, les AAN étaient présents dans 16% des cas et avaient aspect moucheté en IFI. Leur taux avait dépassé 1/160 dans 6 cas.

. D'autres MR ou pathologies ont été rapportées dans la littérature mais non retrouvées dans notre série. Ainsi, de rares observations de vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre, de type périartérite noueuse (PAN), sont rapportées chez des patients infectés par le VHC. La prévalence des marqueurs du VHC au cours de la PAN varie de 5 à 12 % selon les études [18]. Cette vascularite est parfois associée à une CM mais peut également apparaître après un traitement par INF α . Les mécanismes conduisant les patients infectés par le VHC à développer une vascularite de type PAN ou de type cryoglobulinémique restent peu clairs. Dans notre série, aucun cas de PAN n'a été relevé ni avant ni après la mise en route du traitement par Interferon pégylé. Par ailleurs, plusieurs publications décrivent la survenue ou la rechute d'une sarcoïdose chez des patients traités par INF α pour hépatite C ou hémopathie [22]. La majorité des patients se sont améliorés après l'arrêt de l'INF α et dans certains cas après recours à une corticothérapie générale [23]. Toutefois, le rôle direct du VHC ne peut être écarté puisque des cas de sarcoïdose sont décrits chez des patients infectés par le VHC et ne recevant pas de traitement antiviral. D'autre part, l'infection chronique par le VHC pourrait mimer un lupus érythémateux systémique (LES) mais son rôle dans la pathogénie de la maladie n'est pas connu. Les lésions cutanées de LES et les anticorps anti-DNA natifs seraient plus rares lorsque le LES est associé au VHC [23]. D'autres auteurs ont aussi rapporté un syndrome des antiphospholipides mais son association au VHC reste controversée [22]. La prévalence des anticorps anticardiolipines chez les patients infectés par le VHC est élevée (20 à 27 %), mais ne s'accompagne pas d'augmentation de la fréquence des accidents thrombotiques artériels ou veineux, ni de la présence d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine-1 [18]. Nous n'avons pas aussi noté de patients atteints de fibromyalgie (rapportée dans 1,9 à 57% des cas d'HCC et constituerait une des étiologies de fibromyalgies secondaires) [8]. Une perte osseuse (ostéoporose/ostéopénie) due au VHC, en particulier au stade de cirrhose a été rapportée. Enfin, l'ostéosclérose (ou ostéocondensation) liée à l'hépatite C qui se traduit par des douleurs osseuses diffuses non spécifiques avec à la biologie, une augmentation des marqueurs de la formation osseuse et aux radiographies standard une condensation osseuse avec épaississement des corticales des os longs. Son association à l'hépatite C est rare [24, 25]. La pathogénie de l'ostéosclérose

liée à l'hépatite C reste inconnue, mais récemment un déséquilibre du système ostéoprotégérine–RANKL en faveur de l'ostéoprotégérine a été mis en évidence [25]. Sur le plan thérapeutique, plusieurs équipes ont proposé l'utilisation des traitements antirésorptifs avec une réponse très variable.

Certaines perturbations immunologiques sont décrites au cours de l'HCC souvent associées à certaines MR et dont elles seraient responsables.

Plusieurs MR sous traitement antiviral ont été rapportées. Leur fréquence sous INF n'a pas été bien étudiée. Les arthralgies ainsi que les myalgies induites par l'INF sont habituelles et dans la majorité des cas, elles ne nécessitent aucun traitement sauf si elles deviennent invalidantes. Un intérêt particulier doit être donné aux nouveaux antiviraux directs qui ont l'avantage d'arrêter la réplication virale de façon soutenue sans être immunogènes (moins de risque d'apparition et/ou de l'aggravation des MR associées à l'HCC) [26].

CONCLUSION

Au cours de l'HCC, les MR sont fréquentes, parfois intriquées, dominées par les arthralgies, les myalgies et le SS. Les arthrites vraies sont rares et posent des problèmes diagnostiques surtout quand elles sont inaugurales. La CM est le facteur immunologique le plus associé aux MR. Les MR peuvent altérer la qualité de vie des patients. Leur traitement reste principalement antiviral.

REFERENCES

- World health organisation. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 1999;6:35–47.
- Lahlali M, Abid H, Lamine A, Lahmidani N, El Yousfi M, Benajah D, et al. Epidémiologie des hépatites virales dans le Grand Maghreb. *Tunis Med*. 2018;96:606-19.
- Haute Autorité de santé. Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Paris: HAS; 2006. Disponible à l'URL : http://hepatoweb.com/dossierconsensus/rapport_fibrose.pdf
- Coralie V, Jean-Hugues S, Sibilia J, Gottenberg J. Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Rhum monographies*. 2013;80:20–5.
- Chizzolini C. Cryoglobulines et vasculite cryoglobulinémique. *Revue Médicale Suisse*. 2004;921:520-6.
- Szymanowicz A, Doche C, Coulhon M. Détection, caractérisation et interprétation des cryoglobulines, recommandations du groupe de travail Cryoglobulines du Collège National de Biochimie des Hôpitaux. *Spectra Biologie*. 2007;161:47-58.
- Kahloun A, Babba T, Fathallah B, Ghazzi M, Ezzine H, Said Y. Prévalence des manifestations extra hépatiques au cours des infections par le virus

de l'hépatite C. *La Tunisie médicale*. 2011;89(6):557-60.

- Palazzi C, Amico E, Angelo S. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1405-10.
- Lormeau C, Falgaronea G, Roulotb D. Manifestations rhumatologiques de l'infection chronique virale C. *Rev Rhum*. 2006;73:1287–92.
- Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996;23:979–83.
- Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, Bour JB, Ratovohery D, Dougados M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:635–7.
- Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Bour J, Ratovohery D, Dougados M, et al. Hepatitis C virus-related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:579–84.
- Cacoub P, Comarmond C, Desbois A, Saadoun D. Rheumatologic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2017;21:455-64.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette G, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2204–12.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*. 1992;339:321–3.
- Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussrot E, et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine*. 2005;84:81–9.
- Toussrot E, Le Huède G, Mouglin C, Balblanc JC, Bettinger D, Wendling D. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2002;29:2382-5.
- Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*. 2004;19:357–81.
- Persico M, Marino F, Giacomo G. Prevalence and incidence of cryoglobulins in hepatitis C virus-related chronic hepatitis patients: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:884–8.
- Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:833-8.
- Nissen M, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatol*. 2005;44:1016-20.
- Ramos M, Mana J, Nardi N. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine*. 2005;84:69–80.
- Ramos M, Font J, Garcia M, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sanchez JM, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2801–6.
- Manganelli P, Giuliani N, Fietta P, Mancini C, Lazzaretti M, Pollini A, et al. OPG/RANKL system imbalance in a case of hepatitis C-associated osteosclerosis: the pathogenetic key? *Clin Rheumatol*. 2005;24:296–300.
- Fiore C, Riccobene S, Mangiafico R, Santoro F, Pennisi P. Hepatitis C associated osteosclerosis (HCAO): report of a new case with involvement of the OPG/RANKL system. *Osteoporos Int*. 2005;16:2180-4.
- Shahin A, Zayed H, Said M, Amer S. Efficacy and safety of sofosbuvir-based, interferon-free therapy: the Management of rheumatologic extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C virus infection. *Z Rheumatol*. 2018;77:621-8.