

## AUTOIMMUNITE ET HEPATITE VIRALE C

*X<sup>ème</sup> CONGRES NATIONAL DE MEDECINE INTERNE*

*Tunis – 12 Mai 2007*

*DR Radhouane DEBBECH*

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C, plusieurs travaux ont souligné l'association fréquente entre cette hépatite et des phénomènes dysimmunitaires ou auto-immuns, ce qui laisse suggérer que le virus responsable de cette hépatite, plus que les autres virus hépatotropes, pourrait déclencher directement ou indirectement des désordres immunitaires, allant des phénomènes dysimmunitaires non spécifiques à l'apparition d'auto-anticorps spécifiques ou non spécifiques d'organe et surtout de maladies auto-immunes.

### *1. Mécanisme de l'auto-immunité au cours de l'hépatite C*

Les mécanismes exacts par lesquels le virus de l'hépatite C induit une auto-immunité ne sont pas très bien connus. On évoque :

- L'altération par le virus des protéines cellulaires qui deviennent auto-immunogènes
- L'homologie entre un antigène viral et un constituant cellulaire de l'hôte
- La stimulation par le virus de façon polyclonale des lymphocytes B, entraînant la production d'anticorps anti-tissus. Cette stimulation serait plus importante en cas de charge virale élevée.

### *2. Manifestations auto-immunes au cours de l'hépatite C*

Plusieurs maladies auto-immunes et désordres immunitaires sont rapportés au cours de l'hépatite C. On distingue :

*a/ Les désordres immunitaires non spécifiques :*

- La cryoglobulinémie :

Le virus de l'hépatite C est l'agent étiologique principal des cryoglobulinémies mixtes de type II et III, auparavant considérées comme essentielles.

La cryoglobulinémie, retrouvée dans 21 à 54 % des cas, peut être responsable de plusieurs manifestations surtout de type rénal, vasculaire, pulmonaire et neurologique.

Une évolution favorable de la cryoglobulinémie symptomatique peut être observée après un traitement anti-viral.

- La périartérite noueuse (P.A.N) :

Le virus de l'hépatite C peut être à l'origine d'une P.A.N, soit en altérant directement les fonctions des cellules endothéliales et leur antigénicité, soit par le biais de dépôts de complexes immuns antigènes – anticorps viraux.

- La glomérulonéphrite membrano-proliférative :

Les manifestations rénales sont fréquentes au cours de l'hépatite C. Une protéinurie est en effet détectée dans 10 à 30 % des cas. Dans la majorité des cas, les lésions rénales sont caractéristiques d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative, liée au dépôt de complexes immuns dans les glomérules. L'analyse de ces dépôts montre souvent des aspects évocateurs de complexes cryoglobulinémiques.

- Le syndrome de Gougerot-Sjögren :

Le syndrome sec buccal isolé n'est pas rare au cours de l'hépatite C. L'examen histologique systématique des glandes salivaires de sujets atteints par le virus C, montre des lésions des glandes salivaires, à type de capillarite lymphocytaire dans environ 50 % des cas.

La nature de ces lésions est très probablement auto-immune, en rapport avec un mimétisme moléculaire entre un ou des épitopes structuraux du virus C et des épitopes des glandes salivaires.

*b/ Les phénomènes d'auto-immunité proprement dite :*

- Les auto-anticorps non spécifiques d'organe :

Plusieurs types d'auto-anticorps sont rencontrés au cours de l'hépatite C et 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

Les anticorps anti-nucléaires sont présents chez 10 à 33 % des patients infectés par le virus C, mais à des titres relativement faibles, rarement supérieurs à 1/100, et d'aspect moucheté dans la grande majorité des cas.

Les anticorps anti-muscle lisse sont présents chez 13 à 66 % des patients infectés par le virus C, également à des titres relativement faibles et n'ayant une spécificité anti-actine que dans 8 % des cas.

Les anticorps anti L.K.M1 sont présents chez 0,5 à 5 % des patients infectés par le virus C et sont dirigés contre certains antigènes microsomaux, comme les cytochromes P450 2A6 et 2A7, par mimétisme moléculaire, ce qui les différencie des anti LKM1 rencontrés au cours de l'hépatite auto-immune de type 2, qui sont dirigés contre 4 épitopes du cytochrome P450 2D6.

Les anticorps anti-GOR sont présents chez 70 à 80 % des patients infectés par le virus C. Il s'agit d'anticorps spécifiques de la capsid virale, ayant une réactivité croisée avec une protéine cellulaire de l'hôte.

Les anticorps anti-mitochondries de type M2 sont présents chez environ 1 % des patients infectés par le virus C. Leur titre est en général relativement faible, inférieur à 1/50 et leur spécificité est différente de celle observée lors de la cirrhose biliaire primitive.

Enfin, l'équipe Tunisienne d'immunologie du professeur AYED a rapporté un cas d'hépatite C associée à des perturbations immunologiques avec présence d'anticorps anti-ribosomes.

- L'hépatite auto-immune :

Une association de véritables cas d'hépatites auto-immunes au cours de l'hépatite C est rarement rapportée. Dans ces cas, les auto-anticorps sériques sont présents à un titre élevé et l'hépatite est cortico sensible.

La relation entre le virus C et cette hépatite auto-immune est toujours discutée. S'agit-il d'une manifestation hépatique auto-immune du virus ou d'une simple association fortuite ?

- La thyroïdite auto-immune et les anticorps anti-thyroïdiens :

Plusieurs cas de thyroïdites auto-immunes sont rapportés au cours de l'hépatite C, de façon spontanée ou le plus souvent induite par un traitement à base d'Interféron.

L'apparition d'anticorps anti-thyroïdiens, en général de type anti-thyroperoxydase, peut s'accompagner d'une altération de la fonction thyroïdienne à type surtout d'hypothyroïdie.

Le mécanisme par lequel le virus C entraîne ces thyroïdites est probablement une activation des cellules T ayant une spécificité dirigée contre les auto-antigènes thyroïdiens.

### ***3. Particularités de l'hépatite C en cas d'association à des manifestations auto-immunes :***

Il s'emble que mis à part un taux de gamma globulines plus élevé, l'association des manifestations auto-immunes ne confère pas à l'hépatite C des particularités cliniques, biologiques, histologiques ou évolutives.

### ***4. Conséquences de l'association des manifestations auto-immunes sur la prise en charge thérapeutique des hépatites C***

- Certains désordres d'origine immunitaire, comme la cryoglobulinémie symptomatique, constituent à eux seuls une indication au traitement antiviral, même si ce traitement n'est pas indiqué pour l'hépatite C. En effet, ces désordres régressent assez fréquemment après traitement.

- Les anticorps non spécifiques d'organe constituent un épiphénomène et ne doivent pas modifier la conduite thérapeutique de l'hépatite C. Leur présence n'influence pas les résultats du traitement aussi bien sur le plan efficacité que tolérance.

- Les anticorps spécifiques d'organe, comme les anticorps anti-thyroïdiens, constituent par contre une contre indication relative au traitement anti-viral par l'Interféron, du fait du risque d'aggravation de l'atteinte thyroïdienne. Si ce traitement est impératif, une surveillance stricte du bilan thyroïdien avec les endocrinologues est nécessaire et parfois un traitement hormonal substitutif est indiqué.

- Enfin, les maladies auto-immunes vraies, comme l'hépatite auto-immune, contre indiquent le traitement par l'Interféron et nécessitent un traitement par les immuno suppresseurs en premier.