

9

Manifestations extra-hépatiques

De nombreuses manifestations extra-hépatiques (MEH) ont été décrites dans l'hépatite chronique virale C (Gumber, 1995 ; Cacoub et coll., 2002). Leur fréquence semble très élevée dans des séries hospitalières, mais en pratique clinique, les MEH sont rares car l'hépatite C est une maladie paucisymptomatique, hormis dans les cas de cirrhose décompensée. Le VHC n'est probablement pas responsable de tous les symptômes ressentis. Le retentissement dans la vie quotidienne des personnes atteintes, mesuré par les études de qualité de vie, apparaît modéré. Des modèles physiopathologiques ont été proposés pour expliquer le lien entre le VHC et les MEH, mais l'absence de spécificité de nombreux symptômes rend le lien de cause à effet difficile à prouver (Miller et coll., 2001). Toutefois, l'importance de ces symptômes pour la personne atteinte explique que la qualité de vie, résultante de l'expression de la maladie hépatique et extra-hépatique, ait été citée à plusieurs reprises dans le texte de la Conférence de consensus 2002 (Anaes, 2002) :

- « Les indications du traitement reposent sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, manifestations extra-hépatiques) et virologiques. Ces éléments permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement » ;
- « La surveillance des malades traités concerne l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement, et la qualité de vie des malades » ;
- « Certains effets indésirables (des interférons), quoique compatibles avec la poursuite du traitement, sont fréquents et altèrent la qualité de vie ». Ils font l'objet d'un chapitre spécifique « Prise en compte de la qualité de vie des personnes traitées » : Il est indispensable d'informer le malade et son entourage du retentissement du traitement de l'infection par le VHC sur la qualité de vie : vie personnelle, familiale, sociale, professionnelle. Des conseils d'hygiène de vie seront donnés régulièrement (hydratation suffisante, activité physique, conseils diététiques...). Une surveillance des symptômes psychiatriques (notamment les idées suicidaires) et de la fatigue est recommandée par une écoute attentive de tous les intervenants. Les troubles de l'humeur ou de la libido peuvent faire l'objet de consultations impliquant les proches. Les réseaux de soins et les associations de malades doivent jouer un rôle important dans le soutien des patients traités. Des actions de formation sont encouragées pour la mise en place et le renforcement de tels réseaux impliquant des

intervenants de différentes origines (médecins généralistes, hépatogastroentérologues, infirmier(e)s, psychologues, travailleurs sociaux...). L'éducation à l'autoinjection est un facteur important pour l'autonomie des patients. Cependant, certains d'entre eux peuvent préférer avoir recours à un(e) infirmier(e) pour l'administration de leur traitement ;

- L'intégration de la mesure de la qualité de vie dans tous les essais thérapeutiques sur l'infection par le VHC est recommandée.

La définition retenue de la qualité de vie en relation avec l'état de santé consiste à considérer l'ensemble des répercussions fonctionnelles d'une maladie et de ses traitements perçues par les malades dans leurs activités physiques et professionnelles, leurs sensations somatiques, leur état psychologique, leur vie et leurs relations avec les autres. Les éléments de la littérature disponible montrent une altération constante de la qualité de vie des malades ayant une hépatite chronique virale C par rapport aux groupes contrôles, altération accentuée pendant le traitement antiviral. Il existe une amélioration de la qualité de vie après traitement chez les malades répondeurs par rapport aux non répondeurs, sans qu'un retour à la « normale » puisse être affirmé ; ainsi, la fatigue peut persister chez un tiers des malades répondeurs virologiques en France (Davis et coll. 1994 ; Carithers et coll., 1996 ; Browne et coll., 1997 ; Hunt et coll., 1997 ; Bayliss et coll., 1998 ; Foster et coll., 1998 ; Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster et coll., 1999 ; Koff, 1999 ; Neary et coll., 1999 ; Ware et coll., 1999 ; Akobeng et Davison, 2000 ; Bianchi et coll., 2000 ; McHutchinson et coll., 2001 ; Bernstein et coll., 2002 ; Couzigou, 2002 ; Fontana et coll., 2002 ; Garatt et coll., 2002). Ces études ont aussi certaines limites, notamment la validité des groupes témoins, le pourcentage réel de patients sans MEH et la fréquence des MEH par rapport au nombre de malades suivis. L'intérêt collectif semble important dans la littérature mais l'intérêt en pratique quotidienne pour un individu est plus limité.

Manifestations extra-hépatiques décrites

Selon les séries, essentiellement hospitalières, la fréquence des manifestations extra-hépatiques décrites, cliniques ou biologiques, peut varier de 2 à 80 % : symptômes généraux – dont l'asthénie –, cryoglobulinémie, manifestations cutanées, psychiatriques et neurologiques, tumeurs, ainsi que les effets induits par les traitements antiviraux.

Les relations décrites entre VHC et MEH résultent souvent de points de vue différents, variant selon le rédacteur, médecin ou non médecin, hépatologue ou médecin interniste. Ont été évoqués des facteurs propres à la personne atteinte (groupes HLA, réponse immune), mais aussi le mode de contamination, la consommation d'alcool, l'action propre du VHC ou des coinfections virales (VIH). Le traitement antiviral peut avoir un effet positif, négatif ou inducteur sur la MEH. Seront également détaillés ci-dessous les effets, quand

ils sont connus, de la réponse antivirale. À titre d'exemple, les tableaux 9.I et 10.II reprennent les résultats de la principale étude française de qualité de vie (Rémy et coll., 1999).

Tableau 9.I : Symptômes exprimés chez 100 malades, indicateur spécifique de Montpellier (d'après Rémy et coll., 1999)

Symptômes	Fréquence (%)	Symptômes	Fréquence (%)
Etat général	6,7/10	Troubles de la vue	37
Asthénie	75	Gêne abdominale	37
Diminution physique	43	Ballonnements	48
Gêne dans la vie quotidienne	14	Nausées	39
Douleurs diffuses	38	Vomissements	28
Douleurs musculaires	45	Diarrhée	34
Douleurs articulaires	38	Douleurs abdominales	33
Céphalées	48	Difficultés à la digestion	25
Yeux secs	28	Constipation	14
Sueurs	41	Appétit réduit	26
Mauvaise haleine	39	Alimentation modifiée	17
Sensation de bouche sèche	37	Aliments éliminés	20 (dont graisses 16 %)

Symptômes généraux

L'asthénie est très souvent le maître symptôme de l'hépatite chronique virale C et un mode d'entrée fréquent dans la « maladie », car ce symptôme non spécifique constitue une indication de dépistage du VHC et/ou de dosage de transaminases (Kleinman et coll., 2000). Le rôle des cytokines et d'autres molécules a été suggéré dans l'étiologie de la fatigue de l'hépatite C : IL-1 et IL-6, TNF, sérotonine, leptine, molécules d'adhésion (Jones, 1999 ; Obhrai et coll., 2001 ; Piche et Tran, 2001 ; Piche et coll., 2001). Trois quarts des malades ayant une hépatite C non cirrhotique se disent fatigués. Cette asthénie est modérée, cotée 3,6 sur 10 sur une échelle visuelle analogique (0 = tout va bien, 10 = tout va mal) dans une étude (Rémy et coll., 1999) et 41 sur 100 avant traitement antiviral dans une autre (0 = pleine forme, 100 = épuisé), cette dernière valeur étant plus élevée chez les femmes (43,7) que chez les hommes (37,9) (Roudot-Thoraval et coll., 2001). Si l'asthénie augmente pendant le traitement, elle est inférieure après traitement à la valeur pré-thérapeutique, sans lien avec la réponse virale.

Les autres symptômes généraux augmentés de façon significative chez les malades ayant une hépatite C sont tout aussi non spécifiques : nausées, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, myalgies, arthralgies... (Barhuizen et coll., 1999 ; Riley et coll., 2001)

La cryoglobulinémie a fait l'objet de nombreuses publications, qui dépassent largement son importance en pratique quotidienne (Cacoub et coll., 1993, 1999, 2000 et 2002 ; Cacoub, 2002). Il s'agit d'une cryoglobulinémie mixte de type II et III où le VHC représente le facteur infectieux principal ; en effet la cryoglobuline est un complexe immun formé entre les protéines du VHC et des anticorps. Elle pourrait constituer un facteur associé ou de confusion pour la présence d'autoanticorps et d'autres MEH, comme le syndrome sec ou les neuropathies. Le phénotype HLA DR 11 semblerait favoriser la survenue de cryoglobulinémie tandis que DR 7 serait protecteur (Cacoub et coll., 2001). L'éradication virale constitue un traitement possible de la cryoglobulinémie, ce qui est un élément supplémentaire de causalité (Della Rossa et coll., 2002). La séquence suivante : cryoglobuline « biologique » (40 à 80 % selon les séries) → vascularite → symptômes (2-3 % des cas) est la plus communément admise. Un des modèles physiopathologiques proposés fait intervenir (Ferri et coll., 2002a), à côté du rôle propre du VHC et de certains de ses antigènes, des facteurs génétiques et d'environnement, une surexpression de Bcl2, l'inhibition de l'apoptose des lymphocytes B, la prolifération de lymphocytes T, l'hypergammaglobulinémie, étapes préalables à la formation des complexes immuns constitués par les protéines du VHC et des anticorps. L'hypothèse a été émise d'un modèle commun entre le VHC, la cryoglobulinémie, certaines maladies auto-immunes ou vascularites (Ferri et coll., 2002b).

Manifestations cutanées

Ont été décrites des lésions différentes comme le purpura et le livedo, liés à la cryoglobulinémie, la porphyrie cutanée tardive à forme sporadique (Herrero et coll., 1993 ; Cribier et coll., 1995), un prurit (chronique chez 2,5 à 15 % des personnes atteintes), le lichen plan (Del Olmo et coll., 2000 ; Erkek et coll., 2001) et des dermatoses liées ou exacerbées par les traitements antiviraux : prurit, photosensibilisation, rashes, phénomène de Raynaud, syndromes lupiques, alopecie (Cordel et coll., 2000).

Manifestations psychiatriques

Les troubles de l'humeur sont fréquents dans l'infection virale C, avec une proportion variant de 1/3 à 2/3 des personnes atteintes selon le groupe étudié et les méthodes utilisées (Hilsabeck et coll., 2002). Le rôle intermédiaire de l'interleukine-6 a été évoqué, ainsi qu'une action directe du VHC sur le système nerveux central. Ces troubles – dépression, anxiété, stress post-traumatique, psychoses, trouble bipolaire, alcoolisme et usage de drogues (El-Serag et coll., 2002) – sont aggravés par le traitement par interféron et corrélés avec l'altération de la qualité de vie (Kraus et coll., 2001 ; Fontana et coll., 2002).

Manifestations neurologiques

Les pathologies décrites sont là aussi très nombreuses : neuropathie périphérique non spécifique, associée ou non avec une cryoglobulinémie ou une périartérite noueuse. L'interféron semble, selon les cas, avoir un effet aggravant ou améliorant, voire inducteur (Boonyapisit et Katirji, 2002 ; Lidove et coll., 2002). Si le rôle propre du VHC a été évoqué, cette pathologie est essentiellement le fait des comorbidités : alcoolisation, VIH, VHB, diabète, insuffisance rénale.

Au niveau du système nerveux central, ont été rapportées des altérations des tests cognitifs (mémoire, attention, concentration) (Capuron et coll., 1999 ; Kramer et coll., 2002). Ces troubles pourraient être corrélés avec des anomalies de l'IRM métabolique par spectroscopie et faisant évoquer une action directe du VHC (Forton et coll., 2001 et 2002a et b). Les corrélations avec le stade de fibrose hépatique sont inconstantes. L'effet de l'annonce du diagnostic de l'hépatite C a été évoqué dans ces troubles du comportement et de l'humeur (Sladden et coll., 1998 ; Rodger et coll., 1999 ; Verdun et coll., 1999 ; Forman et coll., 2000 ; Treadwell et coll., 2000). La fatigue ne semble pas jouer un rôle aggravant, contrairement aux traitements antiviraux (Ware et coll., 1999).

Lymphomes

Il s'agit essentiellement de lymphomes malins non hodgkiniens de type B. Leur fréquence dépend des séries et du pays ; significative dans des zones de haute prévalence du VHC comme l'Italie (Montella et coll., 2001), non significative en France, en Allemagne ou en Grande-Bretagne (Hausfater et coll., 2001). Le lymphome splénique à lymphocytes villeux est un cas différent ; c'est une tumeur rare, dans laquelle la fréquence de l'infection à VHC est de 15 %, avec un effet curateur de l'interféron sur la maladie hématologique. Dans ce type d'affections, le rôle du VHC serait inducteur, en amont de la prolifération polyclonale B (Cacoub, 2002).

Manifestations diverses

Avec des fréquences variées ont été rapportés des cas de glomérulopathie membranoproliférative (surtout liée à la cryoglobulinémie), de sarcoïdose cutanée ou pulmonaire (Nawras et coll., 2002 ; Wendling et coll., 2002) – surtout induite par le traitement par interféron (Li et coll., 2002) –, de diabète – insulino-dépendant ou non (Mofredj, 2002) –, de syndrome sec – 12 % buccal, 10 % oculaire (Cacoub et coll., 2000) – et de sténose athéromateuse carotidienne (Bilora et coll., 2002 ; Ishizaka et coll., 2002). L'association d'autres lésions, notamment ophtalmologiques, est plus discutée (Leyland et coll., 2000).

Autoanticorps

La fréquence de divers autoanticorps est élevée au cours de l'hépatite, mais l'importance en pratique quotidienne est très réduite, à l'exception des anti-thyroglobuline, dont le rôle prédictif d'anomalies thyroïdiennes au cours du traitement par interféron est démontré (Cacoub, 2002) (tableau 9.II).

Tableau 9.II : Fréquence des autoanticorps au cours de l'hépatite C (d'après Duclos-Vallée, 2002)

Anticorps	Fréquence (%)
Antinucléaires	10-40
Anti-muscle lisse	20-25
Anti-LKM 1	15
Anti-cardiolipine	20-22
Anti-thyroglobuline	8-12
Anti-microsomes thyroïdiens	2
Anti-plaquettes	Rare
Facteur rhumatoïde	37-70

Effets des traitements sur l'évolution des MEH

Il n'existe pas de données disponibles sur l'efficacité des traitements antiviraux C pour toutes les MEH (tableau 9.III). Il est nécessaire de savoir que, même en cas d'effet positif, tous les malades ne sont pas améliorés, ce dont ils doivent être avertis préalablement. Ainsi la fatigue peut persister chez 30 % des malades répondeurs virologiques (Roudot-Thoraval et coll., 2001).

Tableau 9.III : Effets des traitements antiviraux sur les MEH (d'après Cacoub, 2002)

MEH	Effets
Fatigue	(+)
Cryoglobulinémie	(+)
Glomérulonéphrite	(+)
Lymphome (sauf splénique villeux)	?
Dysthyroïdie	(-)
Syndrome sec	(-) ?
Purpura thrombopénique auto-immun	?
Porphyrie cutanée tardive	?
Lichen plan	?

D'après l'ensemble des données disponibles de la littérature, les relations existantes entre le VHC et les MEH peuvent être résumées de la façon suivante :

MEH certaines	Cryoglobulinémies mixtes (40-80 %), néphropathies glomérulaires membranoprolifératives (4-6 %), fatigue (35-67 %), porphyries cutanées tardives (3-5 %), syndromes secs (10-20 %), autoanticorps
MEH possibles	Syndromes lymphoprolifératifs (5-35 %), vascularites systémiques – périartérite noueuse (1-2 %), thrombopénies auto-immunes (10-15 %), prurit (15-25 %), arthralgies et myalgies (23-35 %), troubles de l'humeur et des fonctions supérieures ?
MEH fortuites	Leucoencéphalite multifocale progressive, ulcère cornéen de Mooren et autres maladies ophtalmiques, polyradiculonévrite chronique, érythème noueux, diabète (diabète non insulino-dépendant ?)
MEH iatrogènes	Asthénie, syndrome pseudo-grippal, dysthyroïdies, psoriasis, lichen, vascularite cutanée, sarcoïdose, neuropathie périphérique, diabète insulino-dépendant, maladies psychiatriques dont le suicide par dépression, aplasie médullaire et anémie hémolytique, hépatite auto-immune avec insuffisance hépatique, infarctus du myocarde et troubles du rythme cardiaque, pneumopathies interstitielles (liste non exhaustive)

Manifestations extra-hépatiques et qualité de vie en pratique quotidienne

Selon Mélin et coll. (2002), la difficulté du traitement de l'hépatite C peut se résumer ainsi : « Une maladie le plus souvent mineure, mais potentiellement cancérogène, qu'on peut ne pas traiter et surveiller régulièrement, mais dont les traitements les plus précoces ont plus de chance d'être efficaces en vous rendant malades pour guérir ». En effet, l'hépatite C est une infection virale mais la « maladie hépatite C » ressentie est liée aux MEH, sauf en cas de cirrhose décompensée. Il existe un décalage certain entre d'une part les MEH rapportées dans la littérature, dans des études de cas ou des séries hospitalières, où le rôle physiopathologique des cryoglobulinémies apparaît essentiel, et d'autre part les études de qualité de vie, qui reflètent la réalité de terrain et le vécu des malades (Hussain et coll., 2001). Ceci même si les données actuelles proviennent surtout d'essais thérapeutiques et donc de malades sélectionnés. La priorité doit être notamment donnée aux études de qualité de vie réalisées dans la « vraie vie » et en langue française, sachant que la qualité de vie est très variable selon le contexte socioculturel (Muldoon et coll., 1998). La place des MEH est fonction également des chances de réussite du traitement : quand la guérison était espérée pour moins de 20 % des malades, les MEH pouvaient constituer une contre-indication, lorsque ce pourcentage monte à 50-90 %, la MEH est un élément parmi d'autres de la décision thérapeutique.

Les recommandations pratiques pourraient être d'évaluer le rapport bénéfice-risque d'une biopsie ou d'un traitement avec le patient, d'arrêter la consommation de tabac et, même sans traitement antiviral, de limiter ou d'arrêter la consommation d'alcool. Les restrictions alimentaires (pour éviter la « crise de

foie ») sont sans objet, sauf en cas d'obésité, car maigrir diminue la stéatose et augmente le taux de réponses virologiques prolongées. En période thérapeutique, l'équipe hépatologue-médecin généraliste-autres professionnels de santé doit permettre à la personne atteinte de gérer son traitement au quotidien. Il faut utiliser les outils disponibles, tel l'agenda patient, et pour lutter contre les principaux effets secondaires, proposer des « petits trucs » comme ci-dessous.

Syndrome pseudo-grippal → paracétamol avec ou sans anti-inflammatoire non stéroïdien, dextropropoxyphène, hydratation

Prurit → anti-H1, crèmes hydratantes ou corticoïdes

Fatigue → activité physique, même limitée

Anorexie – perte de poids → compléments nutritionnels, consultation diététique

Toux → hydratation muqueuses, corticoïdes locaux

Troubles de l'humeur → Consultation spécialisée (psychologue, psychiatre) avec ou sans antidépresseurs

Anémie – leucopénie → facteurs de croissance type érythropoïétine ou GM-CSF ?

En l'absence de traitement, il faut informer et rassurer, car le VHC n'explique pas tous les signes fonctionnels ressentis, continuer le suivi spécialisé, orienter pour la prise en charge d'une éventuelle addiction associée, être disponible pour les malades, sans méconnaître le retentissement social des MEH sur la personne atteinte et son entourage, familial, social et professionnel. Favoriser l'accès aux réseaux de santé, spécifiques ou généraux et le partenariat avec les associations de personnes atteintes constitue une réponse supplémentaire.

En conclusion, l'évaluation de la qualité de vie et du retentissement d'éventuelles MEH peut constituer un facteur adjuvant à la décision thérapeutique, aux côtés de données plus classiques comme la sévérité de l'hépatite, les buts du traitement (cirrhose, cancer, virus), les facteurs objectifs de réussite du traitement (sexe, âge, date de contamination, fibrose, génotype, charge virale, alcool, coinfections) et la gestion des effets indésirables. Cette évaluation de la qualité de vie est appréciée de manière intuitive par le médecin, plus que par l'utilisation d'indicateurs de qualité de vie, peu maniables lors d'une consultation – à l'exception des échelles visuelles analogiques dont l'utilisation peut être recommandée, notamment pour le suivi de l'asthénie. La participation active de la personne atteinte est renforcée par cette évaluation de la qualité de vie, version actualisée d'une bonne relation médecin-malade. C'est pourquoi il faut prendre en compte la qualité de vie de la personne dans sa globalité, avant la phase diagnostique, avant, pendant et après le traitement antiviral, quel qu'en soit le résultat, et développer les consultations pluridisciplinaires d'éducation à la santé et de gestion des traitements afin d'augmenter la compliance thérapeutique selon la règle des « 80-80-80 % » (prise d'au moins 80 % des doses de chaque médicament – interféron et ribavirine – pendant au moins 80 % de la durée du traitement). Actuellement tous les essais thérapeutiques intègrent cette dimension de qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

- AKOBENG AK, DAVISON S. Quality of life of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, **30** : 224-226
- ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Conférence de consensus : Traitement de l'hépatite C. Paris, 2002. Résumé consultable sur le site : <http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/WebMasterparpage/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument>
- BARKHUIZEN A, ROSEN HR, WOLF S, FLORA K, BENNER K et coll. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C : a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 1355-1360
- BAYLISS MS, GANDEK B, BUNGAY KM, SUGANO D, HSU MA et coll. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 1998, **7** : 39-55
- BERNSTEIN D, KLEINMAN L, BARKER CM, REVICKI DA, GREEN J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002, **35** : 704-708
- BIANCHI G, LOGUERCIO C, SGARBI D, ABBIATI R, CHEN CH et coll. Reduced quality of life in patients with chronic hepatitis C : effects of interferon treatment. *Dig Liver Dis* 2000, **32** : 398-405
- BILORA F, RINALDI R, BOCCIOLETTI V, PETROBELLI F, GIRALAMI A. Chronic viral hepatitis : a prospective factor against atherosclerosis, a study with echo-color doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : 1001-1004
- BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999, **29** : 264-270
- BOONYAPISIT K, KATIRJI B. Severe exacerbation of hepatitis C associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha : a case report and literature review. *Muscle Nerve* 2002, **25** : 909-913
- BROWNE JP, MC GEE HM, O'BOYLE CA. Conceptual approaches to the assessment of quality of life. *Psychol Health* 1997, **12** : 737-751
- CACOUB P. Traitement des manifestations extra-hépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B210-219
- CACOUB P, MUSSET L, LUNEL FABIANI F, PERRIN M et coll. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. *Br J Rheumatol* 1993, **32** : 689-692
- CACOUB P, POYNARD T, GHILLANI P, CHARLOTTE F, OLIVI M et coll. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999, **42** : 2204-2212
- CACOUB P, RENOUC C, ROSENTHAL E, COHEN P, LOURY I et coll. 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

- CACOUB P, RENOU C, KERR G, HUE S, ROSENTHAL E et coll. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001, **44** : 2118-2124
- CACOUB P, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LIDOVE O, ALRIC L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Current Opin Rheumatol* 2002, **14** : 29-35
- CAPURON L, LAMARQUE D, DANTZER R, GOODALL G. Attentional and mnemonic deficits associated with infectious disease in humans. *Psychol Med* 1999, **29** : 291-297
- CARITHERS RL Jr, SUGANO D, BAYLISS M. Health assessment for chronic HCV infection : results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996, **41** : 75S-80S
- CORDEL N, CHOSIDOW O, FRANCES C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne (Paris)* 2000, **151** : 46-52
- COUZIGOU P. Qualité de vie des personnes malades atteintes d'hépatite chronique C, effet des traitements. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B257-263
- CRIBIER B, PETIAU P, KELLER F, SCHMITT C, VETTER D et coll. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Arch Dermatol* 1995, **131** : 801-804
- DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER, LINDSAY K, BODENHEIMER HC Jr et coll. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. *Clin Ther* 1994, **16** : 334-343
- DEL OLMO JA, PASCUAL I, BAGAN JV, SERRA MA, ESCUDERO A et coll. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci* 2000, **108** : 378-382
- DELLA ROSSA A, TAVONI A, BALDINI C, BOMBARDIERI S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia. *Current Opin Rheumatol* 2002, **13** : 231-237
- DUCLOS-VALLÉE J. Traitement des manifestations extra hépatiques associées à l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B76-B81
- EL-SERAG HB, KUNIK M, RICHRDSON P, RABENECK L. Psychiatric disorders among veteran with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002, **123** : 476-482
- ERKEK E, BOZDOGAN O, OLUT AI. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus : examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clin Exp Dermatol* 2001, **26** : 540-544
- FERRI C, ZIGNEDO AL, GIUGGIOLI D, SEBASTIANI M, CAZZATO M et coll. HCV and cryoglobulinemic vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2002a, **69** Suppl 2 : SII20-23
- FERRI C, ZIGNEDO AL, PILERI SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002b, **55** : 4-13
- FONTANA RJ, MOYER CA, SONNAD S, LOK ASF, SNEED-PEE N et coll. Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 170-178
- FONTANA RJ, HUSSAIN KB, SCHWARTZ SM, MOYER CA, SU GL et coll. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002, **36** : 401-407
- FORMAN L, KAWUT S, ROSEN I, PIEN G, BOGNER H. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 2000, **31** : 1029-1030

FORTON DM, ALLSOP JM, MAIN J, FOSTER GR, THOMAS HC et coll. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001, **358** : 38-39

FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA, ALLSOP JM, FOSTER GR et coll. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002a, **35** : 433-439

FORTON DM, TAYLOR-ROBINSON SD, THOMAS HC. Reduced quality of life in hepatitis C : is it all in the head ? *J Hepatol* 2002b, **36** : 435-438

FOSTER GR. Hepatitis C virus infection : quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999, **31** : 250-254

FOSTER GR, GOLDIN RD, THOMAS HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998, **27** : 209-212

GARRATT A, SCHMIDT L, MACKINTOSH A, FITZPATRICK R. Quality of life measurement : bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002, **324** : 1417

GUMBER SC, CHOPRA S. Hepatitis C : a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995, **123** : 615-620

HAUSFATER P, CACOUB P, STERKERS Y, THIBAUT V, AMOURA Z et coll. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases : prospective study on 1 576 patients in France. *Am J Hematol* 2001, **67** : 168-171

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

HILSABECK RC, PERRY W, HASSANEIN TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **35** : 440-446

HUNT CM, DOMINITZ JA, BUTE BP, WATERS B, BLASI U et coll. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 1997, **42** : 2482-2486

HUSSAIN KB, FONTANA RJ, MOYER CA, SU GL, SNEED-PEE N et coll. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 2737-2744

ISHIZAKA N, ISHIZAKA Y, TAKAHASHI E, TODA E, HASHIMOTO H et coll. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002, **359** : 133-135

JONES EA. Relief from profound fatigue associated with chronic liver disease by long-term ondansetron therapy. *Lancet* 1999, **354** : 397

KLEINMAN L, ZODET MW, HAKIM Z, ALEDORT J, BARKER C et coll. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 2000, **9** : 499-508

KOFF RS. Impaired health-related quality of life in chronic hepatitis C : the how, but not the why. *Hepatology* 1999, **29** : 277-279

KRAMER L, BAUER E, FUNK G, HOFER H, JESSNER W et coll. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002, **37** : 349-354

- KRAUS MR, SCHAFER A, CSEF H, FALLER H, MORK H et coll. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C : associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci* 2001, **46** : 2060-2065
- LEYLAND M, TOROK ME, ACHESON J, FOSTER GR. Hepatitis C virus infection is not associated with a marked increase in the prevalence of ophthalmic morbidity. *Eye* 2000, **14** : 889-891
- LI SD, YONG S, SRINIVAS D, VAN THIEL D. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol* 2002, **37** : 50-54
- LIDOVE O, MAISONOBE T, LEGER JM, CHAUVEHEID MP, CACOUB P. Neuropathies périphériques et virus de l'hépatite C. *Hépatogastro* 2002, **9** : 345-350
- MCHUTCHISON JG, WARE JE Jr, BAYLISS MS, PIANKO S, ALBRECHT JK et coll. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001, **34** : 140-147
- MÉLIN P, SCHOENY M, SURGET B, BAY V, LEPILLEUR B. Quelles sont les attentes des malades et comment y répondre. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B471-488
- MILLER ER, HILLER JE, SHAW DR. Quality of life in HCV-infection : lack of association with ALT levels. *Aust N Z J Public Health* 2001, **25** : 355-361
- MOFREDJ A, HOWAIZI M, GRASSET D, LICHT H, LOISON S et coll. Diabetes mellitus during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002, **47** : 1649-1654
- MONTELLA M, CRISPO A, FRIGERI F, RONGA D, TRIDENTE V et coll. HCV and tumors correlated with immune system : a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001, **25** : 775-781
- MULDOON MF, BARGER SD, FLORY JD, MANUCK SB. What are quality of life measurements measuring ? *BMJ* 1998, **316** : 542-545
- NAWRAS A, ALSOLAIMAN MM, MEHBOOB S, BARTHOLOMEW C, MALIAKKAL B. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002, **47** : 1627-1631
- NEARY MP, CORT S, BAYLISS MS, WARE JE Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999, **19** Suppl 1 : 77-85
- OBHRAI J, HALL Y, ANAND BS. Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2001, **32** : 413-417
- PICHE T, TRAN A. Fatigue au cours de l'hépatite chronique C : un symptôme à ne pas négliger. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 1059-1060
- PICHE T, GELSI E, GIUDICELLI J, SCHNEIDER S, LONGO F et coll. Hépatite chronique C, fatigue et métabolisme énergétique. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : A33
- RÉMY AJ, DAURES JP, TANGUY G, KHEMISSA F, CHEVRIER M et coll. Mesure de la qualité de vie chez des malades ayant une hépatite chronique virale C : validation d'un indicateur général et d'un indicateur spécifique. Premières données françaises. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 1296-1309
- RILEY TR 3rd, CHINCHILLI VM, SHOEMAKER M, KOCH K. Is nausea associated with chronic hepatitis C infection ? *Am J Gastroenterol* 2001, **96** : 3356-3360

RODGER AJ, JOLLEY D, THOMPSON SC, LANIGAN A, CROFTS N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999, **30** : 1299-1301

ROUDOT-THORAVAL F, ABERGEL A, ALLAERT F, BOURLIERE M, DESMORAT H et coll. Hépavir, première étude observationnelle d'une cohorte de malades traités par interféron alpha-2a en monothérapie. Évaluation de l'asthénie et de ses répercussions sociales. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 1061-1066

SLADDEN TJ, HICKEY AR, DUNN TM, BEARD JR. Hepatitis C virus infection : impacts on behaviour and lifestyle. *Aust N Z J Public Health* 1998, **22** : 509-511

TREADWELL JR, KEARNEY D, DAVILA M. Health profile preferences of hepatitis C patients. *Dig Dis Sci* 2000, **45** : 345-350

VERDUN ESQUER C, COUZIGOU P, BROCHARD P. Hepatitis C and fitness to work. *Archives des Maladies Professionnelles et de Medecine du Travail* 1999, **60** : 769-770

WARE JE Jr, BAYLISS MS, MANNOCCHIA M, DAVIS GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C : impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999, **30** : 550-555

WENDLING J, DESCAMPS V, GROSSIN M, MARCELLIN P, LE BOZEC P et coll. Sarcoidosis during combined interferon alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002, **138** : 546-547