

## **Virus de l'hépatite C et stéatose**

FRANCESCO NEGRO

*Services de Gastroentérologie et d'Hépatologie et de Pathologie Clinique, Hôpital Cantonal  
Universitaire, Genève, Suisse*

La pathogenèse de l'hépatite C chronique est largement liée à la réponse immune dirigée contre les antigènes du VHC. Cependant, certains aspects histopathologiques, tels que la stéatose, retrouvée chez 40-60% des patients atteints d'une hépatite C chronique, sont compatibles avec un effet cytopathogène direct du VHC. Cette hypothèse est confirmée 1) par l'association avec le génotype 3 du VHC, suggérant l'implication de séquences virales spécifiques dans l'accumulation intracellulaire des lipides,<sup>1</sup> 2) par la corrélation entre sévérité de la stéatose et taux de multiplication virale C dans le sérum<sup>2</sup> ainsi que dans le foie,<sup>3</sup> et 3) par le fait que la réponse au traitement antiviral est associée à la disparition de la stéatose du foie.<sup>4</sup>

Les études *in vitro*<sup>5</sup> et chez la souris transgénique<sup>6</sup> ont montré que la protéine de la nucléocapside du VHC est suffisante pour induire une accumulation intracellulaire de lipides. La protéine de la nucléocapside du VHC co-localise avec des structures globulaires cytoplasmiques constituées de lipides. Le fait que les patients atteints d'une hépatite C présentent des niveaux sériques de b-lipoprotéine plus faibles<sup>7</sup> suggère une interférence avec l'assemblage des VLDL. Les niveaux sériques de apoB (une apolipoprotéine des VLDL) chez les patients avec hépatite C ne sont pas seulement plus bas, mais ils sont aussi inversement corrélés avec la sévérité de la stéatose. Après guérison induite par un traitement antiviral ces niveaux se normalisent.<sup>7</sup>

La stéatose observée dans l'hépatite C n'est pas toujours liée au virus. Il paraît que la pathogenèse de la stéatose légère observée chez la majorité des patients soit de nature métabolique, car sa sévérité corrèle avec la masse corporelle.<sup>2</sup> En revanche, la stéatose modérée à sévère, typiquement associée à l'infection

par le génotype viral C 3, est plutôt d'origine virale. Cette hypothèse a été élégamment démontrée par les études qui ont évalué l'effet de l'éradication de l'infection virale C par traitement antiviral sur la présence et le niveau de stéatose hépatique.<sup>4</sup> Selon ces données, chez les patients avec stéatose et infection par le génotype 1, la sévérité de la stéatose demeure indépendante de l'évolution du traitement, tandis que chez les patients avec génotype 3 la stéatose disparaît, mais uniquement chez ceux qui aboutissent à une réponse au traitement de type soutenu.

Plusieurs études ont montré une corrélation entre présence et/ou sévérité de la stéatose et stade de la fibrose.<sup>2,3,8</sup> Cependant, il est difficile de préciser le rôle propre à la stéatose dans ce contexte, vu que l'hépatite C chronique est toujours caractérisée par la présence simultanée d'un certain degré d'inflammation, qui constitue le facteur le plus important parmi ceux qui sont associés à la fibrogenèse. Une meta-analyse récente a montré que le rôle fibrogénique de la stéatose serait indépendant de celui joué par l'inflammation.<sup>9</sup> Il est donc important d'identifier par quel mécanisme – spécifique à l'accumulation des gras dans les hépatocytes – se produirait la fibrogenèse. Un mécanisme potentiel semble être la résistance à l'insuline (RI). Les patients atteints d'une hépatite C chronique ont des niveaux de score HOMA supérieurs à ceux mesurés dans la population de contrôle,<sup>10</sup> et, selon plusieurs études, le degré de RI corrèle avec le stade de la fibrose.<sup>11</sup> L'accumulation de gras intracellulaires peut aggraver la RI, et donc contribuer à la fibrogenèse chez les patients atteints d'une hépatite C.

Plusieurs études ont aussi suggéré un rôle de la stéatose dans la réponse au traitement antiviral. Dans une étude suédoise<sup>12</sup> sur 256 patients qui avaient reçu la combinaison standard, la stéatose était associée à l'absence de réponse soutenue, mais seulement lors d'une analyse univariée chez les patients infectés par le génotype 1. Dans une deuxième étude,<sup>13</sup> menée au Japon sur 394 patients tous infectés par le génotype viral C 2a, une stéatose modérée à sévère était significativement associée à l'absence de réponse à long terme. Ces résultats ont été confirmés par au moins deux importantes études récentes.<sup>4,14</sup>

En conclusion, malgré que la stéatose soit fréquemment associée à une infection par le VHC, sa pathogenèse n'est pas toujours liée à la multiplication virale intrahépatique. Une conséquence de cette observation est le fait que la stéatose non virale soit évidemment résistante au traitement antiviral. Sa contribution à la progression de la fibrose hépatique, et donc de l'hépatite C chronique, paraît bien démontrée. Cependant, sa prise en charge doit se baser sur une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques conduisant à l'accumulation de lipides dans les hépatocytes.

## Références

1. Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 1997;25:735-739.
2. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.
3. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, Spahr L, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106-115.
4. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, Younossi Z, Albrecht J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.
5. Barba G, Harper F, Harada T, Kohara M, Goulinet S, Matsuura Y, Eder G, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1200-1205.
6. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997;78:1527-1531.

7. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:428-434.
8. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.
9. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Colloredo G, Adinolfi LE, Marcellin P, Liver Research Group, Smedile A, Terrault N, Negro F. Steatosis is independently associated with fibrosis and necroinflammation in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data (The HCV MAID Study). *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):279A.
10. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125:1695-1704.
11. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T; LIDO Study Group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;39:1049-1055.
12. Bjoro K, Bell H, Hellum KB, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P, Doskeland B, Maeland A, Lund-Tonnesen S, Myrvang B. Effect of combined interferon-alpha induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:226-232.
13. Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan: therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. *J Hepatol* 2002;37:831-836.

14. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, Heaton S, Conrad A, Pockros PJ, McHutchison JG. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-490.