

HEPATITE C ET CO-MORBIDITE QUOI DE NEUF

Professeur Ariane MALLAT

Service d'hépatologie et de Gastroentérologie
Hôpital Henri Mondor –
94000 CRETEIL
ariane.mallat@hmn.aphp.fr

La prise en charge des co-morbidités est actuellement considérée comme un enjeu majeur au cours des hépatopathies chroniques virales. Si l'impact délétère de la consommation d'alcool est bien établi, l'influence éventuelle du tabagisme ou de l'usage régulier de cannabis, est longtemps restée indéterminée, alors même que la consommation de ces substances est largement répandue. Ainsi, parmi les adultes de 18-75 ans, 29 % des personnes interrogées sont des fumeurs quotidiens, avec toutefois une nette diminution de la prévalence avec l'âge (1). Si la prévalence du tabagisme décroît avec les mesures gouvernementales successivement mises en place depuis la loi Evin, il n'en est pas de même concernant le cannabis, dont l'usage augmente en France, comme dans le reste de l'Europe avec une prévalence de consommateurs réguliers atteignant 6,3 % de 18 à 25 ans et 1,3 % de 18 à 44 ans (2).

Tabac et foie

De nombreux travaux indiquent que le tabac exerce un effet profibrogénique dans différents organes. Ainsi, au-delà de l'impact bien connu sur l'athérosclérose, il a été montré une relation significative entre tabagisme et progression de la fibrose au cours de la néphroangiosclérose (4).

La relation entre usage de tabac et hépatopathie chronique a initialement été évoquée dans 3 études montrant que le tabagisme est un facteur prédictif indépendant de cirrhose d'origine alcoolique (5, 6) ou virale B (7). Une étude rétrospective monocentrique française ultérieure, menée chez 310 patients atteints d'hépatite chronique C, a observé une relation significative entre la consommation de tabac et la sévérité de la fibrose à l'examen histopathologique du foie. En analyse multivariée, un tabagisme supérieur à 15 paquets-années et une consommation quotidienne d'alcool supérieure à 40g/j étaient des facteurs prédictifs indépendants de la sévérité de la fibrose, de même que l'âge à la biopsie et le sexe masculin. Toutefois, la relation entre fibrose et tabac disparaissait lorsque le score d'activité était inclus dans l'analyse multivariée. Ce résultat est en faveur d'un effet indirect du tabac sur la progression de la fibrose, plutôt lié à une augmentation de l'activité pro-inflammatoire qu'à un effet direct sur les cellules fibrogéniques. Deux autres travaux récents apportent également des arguments en faveur d'un effet proinflammatoire du tabac au cours de l'hépatite chronique C. Une grande étude épidémiologique chinoise dans une région à forte prévalence du VHB et du VHC a évalué les facteurs prédictifs d'élévation de l'activité sérique des transaminases chez les sujets ayant une hépatopathie chronique virale (8). En analyse multivariée, une consommation habituelle d'alcool et un tabagisme quotidien supérieur à un paquet étaient les deux facteurs prédictifs indépendants d'augmentation de l'activité de l'ALAT chez les sujets ayant une hépatite chronique C. Il faut toutefois souligner que la durée du tabagisme n'était pas prise en compte dans ce travail. Enfin, Hezode et al. ont évalué l'impact du tabagisme sur les lésions histologiques du foie chez 244 patients atteints d'hépatite chronique C. Le tabagisme apparaissait comme un facteur prédictif indépendant de la sévérité de l'activité nécrotico-inflammatoire. Toutefois, alors qu'il existait une relation entre sévérité de l'activité histologique et de la fibrose, le tabagisme n'était pas associé à la sévérité de la fibrose en analyse multivariée.

L'impact du tabac sur la fibrogenèse vient également d'être rapporté au cours de la cirrhose biliaire primitive (9) dans un travail rétrospectif réalisé à partir de 2 cohortes indépendantes

qui montre un risque relatif de fibrose avancée de 13,3 chez les malades ayant un antécédent de tabagisme =10 paquets-années.

En résumé, bien que ces études soulèvent des critiques méthodologiques, notamment en raison de leur caractère fréquemment rétrospectif, les résultats sont dans l'ensemble convergents et suggèrent que le tabac accélère l'évolution de la fibrose au cours des hépatites chroniques C et de la cirrhose biliaire primitive. Les mécanismes mis en jeu, effet principalement indirect proinflammatoire et/ou direct sur la fibrogenèse restent indéterminés. Parmi les hypothèses à explorer, peuvent être évoqués une augmentation de la production de cytokines proinflammatoires (10), un impact du stress oxydant induit par le tabac (11), ou encore l'insulino-résistance déterminée par l'usage du tabac (12).

Cannabis et foie

Le système endocannabinoïde

Le cannabis (Marijuana, *Cannabis sativa*) exerce de nombreux effets biologiques par l'intermédiaire de plus de 60 cannabinoïdes, dont le ?-tetrahydrocannabinol est le chef de file. Ces composés agissent par l'intermédiaire de 2 récepteurs, CB1 et CB2, identifiés il y a une dizaine d'années. Des études plus récentes ont identifié les ligands endogènes de ces récepteurs qui forment la famille des endocannabinoïdes (18).

Le récepteur CB1, principalement exprimé dans le système nerveux central, relaie notamment les effets psychotropes du cannabis ; Il exerce également des effets analgésiques, anti-émétiques et orexigènes qui ont conduit à l'approbation d'un dérivé synthétique du THC, le dronabinol (Marinol®) dans le traitement des vomissements chimio-induits et de l'anorexie au stade de Sida, et d'un extrait de *Cannabis Sativa* (Sativex®) comme antalgique au cours de la sclérose en plaques. Le récepteur CB2, principalement exprimé dans les cellules du système immunitaire, a des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires (19).

Les travaux récents indiquent que ces récepteurs sont exprimés dans la plupart des tissus et interviennent dans de très nombreux processus physiopathologiques, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. Le rimonabant, un antagoniste sélectif de CB1 vient ainsi d'obtenir un avis favorable de l'agence européenne du médicament dans le traitement du surpoids et du syndrome cardio-métabolique.

Impact du cannabis sur la fibrogenèse hépatique

Nous avons récemment montré que l'expression des récepteurs CB1 et CB2 est très fortement augmentée dans le foie de cirrhose, en particulier dans les cellules fibrogéniques (myofibroblastes hépatiques) (19, 20). Ces observations nous ont incité à étudier le rôle du système endocannabinoïde dans la fibrogenèse hépatique par une double approche expérimentale et clinique.

L'approche expérimentale a fait appel à des modèles classiques de fibrogenèse chez des souris sauvages ou inactivées pour le récepteur CB1 ou CB2. L'inactivation génétique ou pharmacologique du récepteur CB1 était associée à un effet antifibrosant dans 3 modèles expérimentaux, par un mécanisme impliquant une réduction de la prolifération des myofibroblastes hépatiques (20). Ces résultats démontrent l'effet profibrogénique de CB1 au cours de la fibrogenèse hépatique. A l'inverse, nous avons observé que le récepteur CB2 exerce un effet antifibrogénique lié à une stimulation de l'apoptose des myofibroblastes hépatiques (19).

Afin d'évaluer la relevance de ces résultats expérimentaux chez l'homme, nous avons étudié l'impact de la consommation de cannabis sur la sévérité de la fibrose chez 270 atteints d'hépatite chronique C (21). Les patients ont été classés en trois groupes selon leur consommation de cannabis : non fumeurs (51%), fumeurs occasionnels (moins d'un joint/jour) : 17%) et fumeurs quotidiens (=1 joint/jour). En analyse multivariée, la consommation quotidienne de cannabis pendant la durée d'exposition au virus était un facteur prédictif indépendant de fibrose sévère (F=3) ou de vitesse rapide de progression de la fibrose. Une étude américaine récente confirme ces observations.

Ces résultats, en accord avec les données expérimentales démontrant les propriétés profibrogéniques du récepteur CB1, doivent inciter à recommander aux patients infectés par le virus C de s'abstenir d'un usage régulier de cannabis. L'ensemble de ces travaux ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles et invite à évaluer l'effet antifibrosant du rimonabant au cours des hépatopathies chroniques.

Références

1. Guilbert P, Gautier A, Beck F, Peretti-Watel P, Wilquin JL, Leon C, Legleye S, et al. Tabagisme : estimation de la prévalence déclarée. Baromètre santé, France, 2004-2005. BEH 2005;21-22.
2. Beck F, Peretti-Watel P, Legleye S: Drogues illicites : pratiques et attitudes. In: Guilbert P, Baudier F, Gautier A, eds. Baromètre Santé 2001. Vanves: CFES, 2001; 237-278.
3. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:605-628.
4. Johnson DW. Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Intern Med J*. 2004;34:50-57.
5. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992;136:1248-1257.
6. Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, Arico S, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657-664.
7. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, Liaw YF. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-1047.
8. Wang CS, Wang ST, Chang TT, Yao WJ, Chou P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002;162:811-815.
9. Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006;44:1564-1571.
10. Yang SR, Chida AS, Bauter MR, Shafiq N, Seweryniak K, Maggirwar SB, Kilty I, et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291:L46-57.
11. Agarwal R. Smoking, oxidative stress and inflammation: impact on resting energy expenditure in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol* 2005;6:13.
12. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *Bmj* 2006;332:1064-1069.

13. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-224.
14. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004;101:1009-1017.
15. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003;107:106-112.
16. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1851-1856.
17. Wang LY, Chen CJ, Zhang YJ, Tsai WY, Lee PH, Feitelson MA, Lee CS, et al. 4-Aminobiphenyl DNA damage in liver tissue of hepatocellular carcinoma patients and controls. *Am J Epidemiol* 1998;147:315-323.
18. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids as novel mediators of liver diseases. *J Endocrinol Invest* 2006;29:58-65.
19. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, Zimmer A, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005;128:742-755.
20. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006;12:671-676.
21. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63-71.