

# La stéatose hépatique

**Lawrence Serfaty**

Service d'hépatogastro-entérologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

## Prévalence et facteurs de risque de la stéatose dans l'hépatite C

La stéatose hépatique est fréquente chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), présente sur environ 50% des biopsies hépatiques. Cette prévalence est supérieure à celle retrouvée chez les patients ayant une hépatite chronique B ou une hépatite auto-immune, suggérant l'implication de mécanismes spécifiques.

L'étude de la stéatose hépatique chez les patients ayant une hépatite chronique C doit prendre en compte deux entités distinctes : un premier groupe de patients ayant les facteurs de risque habituels de stéatose, c'est-à-dire un surpoids, un diabète, la prise d'alcool ou de certains médicaments, et un second groupe de patients sans aucun facteur de risque évident et infectés par le génotype 3. Ainsi, chez les patients infectés par le génotype 1, le degré de stéatose est significativement corrélé à la quantité de graisse viscérale. Chez les patients infectés par le génotype 3, le degré de stéatose est significativement plus élevé que chez les patients infectés par un autre génotype et significativement corrélé à la concentration intrahépatique en ARN du VHC, suggérant l'implication directe du VHC dans la genèse de la stéatose chez ces patients.

## Mécanismes de la stéatose dans l'hépatite C

Les mécanismes de la stéatose chez les patients infectés par le génotype 3 ne sont pas clairement élucidés. Il pourrait s'agir d'un effet cytopathique direct du VHC, comme en témoigne la corrélation entre la concentration intrahépatique en ARN du VHC et le degré de stéatose. Il pourrait également s'agir d'un mécanisme indirect via l'interaction entre le VHC et le métabolisme des lipides. Plusieurs données sont en faveur de

cette hypothèse. Le VHC est associé aux bétalipoprotéines (LDL et VLDL) dans le sérum des patients infectés. Il a été suggéré que le récepteur LDL pourrait permettre l'entrée du VHC dans l'hépatocyte. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la protéine core du VHC est capable d'induire une stéatose dans les modèles de cellules transfectées ou de souris transgéniques. Dans une autre étude, le degré de stéatose était corrélé avec le niveau d'expression de la protéine core dans le foie. Récemment, l'inhibition de la sécrétion hépatique des VLDL par la protéine core a été démontrée chez des souris transgéniques développant une stéatose.

Du fait de l'interaction du VHC avec le métabolisme des lipoprotéines, la stéatose pourrait être le résultat d'une hypobétalipoprotéïnémie induite par le VHC chez les patients ayant une hépatite chronique C. Le VHC pourrait induire une stéatose par le biais d'une interaction entre sa protéine core et l'apo B lipoprotéine. Des études *in vitro* sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

### **Corrélation entre stéatose et fibrogénèse dans l'hépatite C**

Il est établi qu'environ 25% des patients ayant une hépatite chronique C développent une cirrhose. Les facteurs de risque suivants pour la sévérité de la fibrose ou de la cirrhose ont été identifiés : la durée d'infection, l'âge de contamination, le sexe masculin, la consommation d'alcool et la sévérité de l'inflammation hépatique. Hourrigan et coll. ont été les premiers à montrer que la sévérité de la fibrose était corrélée au degré de stéatose, et ceci indépendamment des autres facteurs de risque, chez les patients ayant un surpoids. L'analyse plus fine de la fibrose chez ces patients indique l'existence d'une fibrose périsinusoïdale et centrolobulaire s'intégrant dans le cadre d'une stéatohépatite non alcoolique (NASH). Dans une étude récente commentée dans ce numéro (*in "la stéatose hépatique, facteur de risque majeur de fibrose"*), Adinolfi et coll. ont montré que chez les patients infectés par le génotype 1, la vitesse de progression de la fibrose était significativement corrélée au degré de stéatose. Ces résultats n'ont pu être confirmés chez les patients infectés par le génotype 3, suggérant que la stéatose induite par le VHC pourrait ne pas avoir la même signification, en termes de fibrogénèse, par rapport à la stéatose secondaire au surpoids.

### **La stéatose, facteur pronostique de progression de la fibrose**

A notre connaissance, le rôle pronostique de la stéatose sur la progression de la fibrose n'a fait l'objet que d'une seule étude longitudinale publiée à ce jour. Dans cette étude portant sur des transplantés hépatiques ayant une récurrence virale C sur le

greffon, la présence d'une stéatose était un facteur pronostique de progression plus rapide de la fibrose.

Nous avons voulu confirmer ces résultats chez des patients immunocompétents ayant une hépatite C minime. Chez ces patients, le traitement reste un problème débattu, notamment parce que le risque de progression de la fibrose est mal connu. Le but de notre étude a donc été de déterminer la progression de la fibrose et ses facteurs de risque chez les patients ayant une hépatite chronique C minime lors de la biopsie (PBH) initiale.

En résumé, au cours de l'hépatite chronique C minime :

- une aggravation de la fibrose a été observée dans un tiers des cas après un délai médian de 5 ans ;
- une stéatose significative et la présence de fer détectable par la coloration de Perls caractérisaient un sous-groupe à risque de progression de la fibrose.

### **Mécanismes impliqués dans la fibrogénèse associée à la stéatose**

Les mécanismes pouvant expliquer le lien statistique entre stéatose et fibrose dans l'hépatite C sont probablement les mêmes que pour le NASH. Il est maintenant établi que la stéatose induit un stress oxydatif par le biais des acides gras non estérifiés et que les produits de peroxydation stimulent la production de collagène par les cellules étoilées du foie. Plusieurs travaux chez l'animal et l'homme suggèrent que cette peroxydation lipidique spontanée pourrait être majorée par des facteurs de stress oxydatif tels que la prise d'alcool, certains médicaments ou une surcharge en fer ("two hits hypothesis"). En d'autres termes, la stéatose pourrait accroître la sensibilité du foie au stress oxydatif et ainsi stimuler la fibrogénèse par le biais des produits de peroxydation.

Nous avons testé cette hypothèse chez les patients ayant une hépatite chronique C par l'analyse de la progression de la fibrose en fonction du degré de stéatose et de l'existence ou non de facteurs susceptibles d'induire un stress oxydatif. Une consommation modérée d'alcool en l'absence de stéatose ne semble pas promouvoir la fibrogénèse chez les patients ayant une hépatite chronique C. En revanche, notre étude souligne l'effet synergistique de la stéatose et d'une consommation même modérée d'alcool sur la fibrogénèse. Ces résultats sont en partie confirmés par l'étude d'Adinolfi et coll.

### **Implications cliniques**

Ces résultats pourraient avoir des implications importantes en termes de prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C. Chez les patients ayant une stéatose au moins supérieure à 30%, nous suggérons :

- d'éviter la consommation d'alcool, même modérée, et plus généralement les facteurs pouvant induire un stress oxydatif ;

- de tenter de réduire la stéatose par l'éradication du virus chez les patients infectés par le génotype 3 ou de corriger les facteurs de risque de stéatose chez les patients infectés par un autre génotype. Une étude australienne chez des patients obèses ayant une hépatite C indique que la perte de poids permet d'améliorer de façon significative l'histologie hépatique ;

- de poser l'indication d'un traitement antiviral chez les patients ayant une hépatite minime et des facteurs de résistance au traitement.

En termes de réponse au traitement, les facteurs prédictifs semblent être plutôt ceux liés à la stéatose, à savoir le génotype et la charge virale, que la stéatose elle-même.

---

Baiocchi L, Tisone G, Palmieri G et al.

"Hepatic steatosis : a specific sign of hepatitis C reinfection after liver transplantation"

Liver Transpl Surg, 1998, 4, 441-7

Barba G, Harper F, Harada T 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, 1200-5

Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM et al.

"Steatosis and chronic hepatitis C : analysis of fibrosis and stellate cell activation"

J Hepatol, 2001, 314-20

Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB

"Host- and disease-specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C"

J Hepatol, 1998, 29, 198-206

Day CP, James OFW

"Steatohepatitis : a tale of two "hits"?"

Gastroenterology, 1998, 114, 842-5

Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D et al.

"Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis"

Hepatology, 1999, 29, 1215-9

Monazahian M, Bohme I, Bonk S et al.

"Low density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus"

J Med Virol, 1999, 57, 223-9

Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y et al.

"Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice"

J Gen Virol, 1997, 78, 1527-31

Perlemuter G, Sabile A, Letteron P et al.

"Hepatitis C virus (HCV) core protein inhibits VLDL liver secretion : an in vivo model of virus-lipid interaction (abstract)"

J Hepatol, 2000, 32, 33

Poynard T, Bedossa P, Opolon P et al.

"Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups"

Lancet, 1997, 349, 825-32

Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K et al.

"Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3"

J Hepatol, 2000, 33, 106-15

Serfaty L, Andréani T, Giral P et al.

"Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia : a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C"

J Hepatol, 2001, 34, 428-34

Serfaty L, Bonnand AM, Chrétien Y et al.

"Predictive factors of fibrosis progression in patients with mild hepatitis C (Abstract)"

J Hepatol, 2001, 34, A 158

Serfaty L, Chazouillères O, Poujol-Robert A et al.

"Risk factors for liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection : results of a case-control study"

Hepatology, 1997, 26, 776-9

Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell C et al.

"Interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C"

Am J Gastroenterol, 2002 (in press)

Thomssen R, Bonk S, Propfee C et al.

"Association of hepatitis C virus in human sera with beta lipoprotein"

Med Microbiol Immunol, 1992, 181, 293-300