

# VHC, syndrome métabolique, insulino-résistance et stéatose

Chez les malades porteurs du virus de l'hépatite C, l'atteinte hépatique associe une inflammation et de la fibrose progressive, qui aboutit dans 30 % des cas à une cirrhose avec ses différentes complications. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces lésions ne sont pas vraiment connus. Classiquement, le VHC n'est pas connu comme un virus cytopathogène (il ne détruit pas lui-même la cellule). L'inflammation est considérée comme la conséquence de la réaction immunitaire de l'hôte contre les hépatocytes infectés par le virus, et la fibrose comme la résultante de ces réactions inflammatoires qui stimulent les cellules étoilées du foie pour produire le collagène. La physiopathologie (étude qui permet de comprendre le mécanisme d'une maladie) des lésions hépatiques observées au cours de l'hépatite chronique C peut être plus complexe, et dépendre de nombreux facteurs. Certains effets induits par le virus lui-même ou ses protéines ont été décrits comme la stéatose hépatique. Par définition, la stéatose correspond à l'accumulation de graisse à l'intérieur du foie (à l'instar du foie gras chez les oies). Elle peut être observée même en l'absence d'autres cofacteurs stéatogènes, et peut être massive, en particulier chez les malades infectés par le VHC de génotype 3. De nombreuses études ont montré que l'infection par le VHC peut aboutir au développement d'une stéatose hépatique. La stéatose pourrait être corrélée à une progression plus rapide de la maladie et à une diminution de la réponse au traitement antiviral. Les mécanismes de la stéatose ne sont pas bien élucidés et sont actuellement le sujet de recherche de nombreuses études cliniques et expérimentales. Au cours de l'infection par le VHC, deux types de stéatose ont été décrits : la « stéatose métabolique », en relation avec l'obésité, l'insulino-résistance (IR) et le syndrome métabolique, plus fréquente en cas de VHC de génotype 1, et la « stéatose virale » en relation avec des effets cytopathiques du virus ou de ses protéines, typiquement observée en cas de VHC de génotype 3.

Le **syndrome métabolique** est fortement associé à la **résistance à l'insuline** ou insulino-résistance. L'insuline, une hormone produite par le pancréas, est un peu comme une clé qui permet aux cellules « d'ouvrir » une porte qui permet d'absorber le **glucose** (sucre), contribuant ainsi à la régulation du taux de sucre dans le sang (glycémie). Si les cellules deviennent insulino-résistantes (la clé ne fonctionne

plus), elles absorbent mal le glucose, malgré la présence de l'insuline. Le glucose se retrouve alors en trop grande concentration dans le sang, et en manque dans les cellules.

Pour remédier à la situation et maintenir un taux de sucre adéquat, le **pancréas** doit produire toujours plus d'**insuline**. Avec le temps, le pancréas « s'épuise » et n'arrive plus à fournir ce surplus d'insuline. Le taux de sucre dans le sang reste alors élevé. À la longue, cette situation entraîne le diabète de type 2.

La résistance à l'insuline est aussi associée à un risque plus élevé d'hypertension et de maladies cardiovasculaires, car elle peut faire augmenter les taux de cholestérol et de triglycérides (lipides sanguins), et ainsi endommager les parois artérielles.

## Le syndrome métabolique

La définition clinique du syndrome métabolique repose sur cinq paramètres, mais la présence de trois suffit à porter le diagnostic :

- Tour de taille > 102 cm chez les hommes et > 88 cm chez les femmes (à moduler selon le groupe ethnique) ;
- Un taux sanguin de Cholestérol HDL (bon cholestérol) < 40 mg/dl chez les hommes et < 50 mg/dl chez les femmes (ou sous traitement contre le cholestérol) ;
- Un taux sanguin de Triglycérides > 150 mg/dl (1,7 mmol/L) (ou sous traitement hypolipédiant) ;
- Une glycémie sanguine à jeun > 1 g/dl (ou sous traitement spécifique) ;
- La tension artérielle > 130-85 mm Hg (ou sous traitement hypotenseur).

Surcharge pondérale est plus souvent caractérisée par le tour de taille que par l'**indice de masse corporelle** (IMC).

## L'insulino-résistance : IR

L'IR peut être définie comme une condition où la concentration normale d'insuline ne permet pas d'assurer les fonctions métaboliques physiologiques. Dans ce cas-là, une concentration d'insuline plus élevée que la normale est nécessaire pour aboutir à ces effets. Le caractère de l'IR dépend de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques (mal connus à l'heure actuelle) et des facteurs environnementaux (facteurs nutritionnels, mode de vie), les plus importants étant l'obésité, et en particulier l'obésité viscérale. Pour mesurer l'IR, la technique la plus simple, basée sur la mesure à jeun de l'insulinémie, est le HOMA (Homeostasis Model For Assessment of Insulin

Resistance). Cet index de résistance à l'insuline se calcule selon l'équation suivante :  $[\text{insuline } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucose } (\text{mmol/L})] / 22,5$ . Une valeur > 3 a été retenue comme valeur seuil pour diagnostiquer une IR. Le HOMA n'est pas applicable chez les malades ayant un diabète de type I ou un diabète de type II traité par insuline.

À l'origine de l'insulinorésistance, il y aurait un excès de graisses au niveau du tissu adipeux viscéral, responsable de la libération d'une grande quantité d'acides gras libres. Leur passage par le foie favorise d'une part la synthèse des triglycérides et d'autre part la néoglucogénèse, donc la production de glucose qui majore elle-même la sécrétion d'insuline. Au niveau musculaire, les acides gras libres et le glucose rivalisent en tant que sources d'énergie. L'oxydation des acides gras libres, plus facile, permet de conserver la quantité de glycogène stockée par les muscles et de fait, le processus de transformation du glucose en glycogène n'est pas stimulé. En conclusion, 3 facteurs agissent dans le même sens, celui d'une augmentation de la glycémie, qui en retour nécessite un accroissement de la sécrétion d'insuline : la néoglucogénèse au niveau du foie, et au niveau des muscles, la moindre transformation du glycogène qui abolit les besoins de reconstitution de son stock par prélèvement du glucose sanguin.

Au niveau hépatique, la principale conséquence de l'IR est le développement d'une stéatose dont les mécanismes sont multiples : dépôt d'acides gras libres, inhibition de la sécrétion de VLDL (principal moyen d'élimination des excès lipidiques), stimulation de la lipogénèse. La stéatose peut s'associer à une inflammation et une nécrose hépatocytaire.

## VHC, insulino-résistance et stéatose

Au cours de l'hépatite chronique C, la prévalence de la stéatose est de 55 %, alors qu'elle n'est que de 20 à 30 % dans la population générale. Cette prévalence élevée est associée, au moins en partie, à la présence d'obésité, de diabète de type II, et d'IR (en absence de diabète), en particulier chez les malades de génotype 1. Plusieurs études ont montré que la stéatose était plus fréquente et plus sévère en cas d'infection par le VHC de génotype 3, et qu'elle était associée, en analyse multivariée, au génotype 3, indépendamment des facteurs métaboliques, suggérant un rôle direct du virus dans le développement de la stéatose.

## Insulinorésistance : rôle direct du VHC

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une association significative entre l'infection par le VHC et le diabète de type II, quel que soit le stade de la maladie. Bien que la prévalence des anomalies du métabolisme du glucose dans les cirrhoses de toute origine soit plus élevée que dans la population générale à cause d'une IR hépatique et d'une diminution de la clairance hépatique de l'insuline, la prévalence du diabète de type II est significativement plus élevée au cours des cirrhoses post-virales C qu'au cours des cirrhoses post-virales B, suggérant un rôle direct du VHC. Cette association a été montrée chez les malades ayant une hépatite chronique C sans cirrhose, et après transplantation hépatique. Cependant, la plupart de ces études sont transversales et rétrospectives, et leurs résultats doivent être analysés avec prudence.

## Insulinorésistance, stéatose, et fibrose

L'IR stimule la fibrogenèse par activation directe des cellules étoilées du foie par l'insuline ou par les produits glycosylés provenant de l'hyperglycémie. L'activation des cellules étoilées du foie induit leur prolifération et une augmentation de leur production de «Connective Tissue Growth Factor» (CTGF). L'IR est donc associée à la sévérité de la fibrose mais aussi à la progression de la fibrose. D'autre part, au cours de l'hépatite chronique C, plusieurs études ont montré une association significative entre le surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) et la sévérité de la fibrose, directement ou via la stéatose.

Au cours de l'IR, l'évolution de la stéatose vers

des lésions de stéato-hépatite et de fibrose est largement déterminée par la génération de stress oxydatif et de cytokines pro-inflammatoires. On constate une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (en particulier le TNF $\alpha$ ), et une activation des cellules étoilées du foie. Le stress oxydatif induit ainsi la mort des hépatocytes (nécrose et apoptose), l'inflammation et la fibrose.

## Insulinorésistance, stéatose et réponse au traitement

L'IR est associée à une diminution de la réponse au traitement antiviral. Les voies de signalisation de l'insuline et de l'interféron ont certains mécanismes de régulation communs. Le stress oxydatif et l'inflammation observés au cours de l'IR inhiberaient les mécanismes d'action de l'interféron. L'infection par le VHC induit une série d'événements intracellulaires qui aboutissent à la génération d'un état antiviral dans la cellule infectée et dans le tissu avoisinant. L'obésité pourrait diminuer la réponse au traitement antiviral par plusieurs mécanismes. L'obésité induirait une diminution de la biodisponibilité de l'interféron alfa en raison d'une anomalie du drainage lymphatique sous-cutané. En effet, l'interféron, sous sa forme standard ou pégylée, est administré par voie sous-cutanée et capté ensuite par le système lymphatique sous-cutané pour rejoindre la circulation systémique. De plus, l'obésité peut contribuer à l'inhibition des voies de signalisation immuno-régulatrices de l'interféron via le stress oxydatif engendré par le déséquilibre de la balance des cytokines pro-inflammatoires/anti-inflammatoires, et/ou l'IR. Quant à la stéatose, plusieurs études ont montré une diminution de la réponse virologi-

que prolongée en cas de stéatose sévère, en particulier chez les malades de génotype 1.

## Conclusion

Au cours de l'hépatite chronique C, la stéatose est une lésion fréquente. En pratique, on ne peut la dépister qu'avec une biopsie. En cas d'infection par un virus de génotype 3 et en l'absence d'autres cofacteurs, elle témoigne d'un effet direct stéatogène du virus. Dans les autres situations, elle reflète une manifestation hépatique d'un désordre systémique. Il s'agit du syndrome métabolique et de l'IR qui sont associés à un risque élevé de maladies cardio-vasculaires et de diabète de type II. Indépendamment du génotype, la stéatose pourrait être associée, directement ou via l'IR, à une progression plus rapide de la maladie, et une moins bonne réponse au traitement antiviral. Il existe des moyens cliniques (IMC et périmètre abdominal) et biologiques (HOMA) simples permettant de déterminer la présence concomitante de l'IR, ainsi que des moyens thérapeutiques efficaces allant de simples mesures hygiéno-diététiques à la chirurgie de l'obésité. Coté traitement, le premier d'entre eux est d'obtenir la correction de l'obésité. La deuxième mesure consiste en la correction du diabète quand il existe. Il en est de même pour les anomalies lipidiques. Il est évident qu'il faut éviter les médicaments hépatotoxiques. Enfin, la consommation d'alcool en cas de stéatose ou de stéato-hépatite doit être très pondérée.

Michel Bonjour

## Bulletin d'abonnement et de soutien à SOS hépatites

Découpez ou recopiez lisiblement ce bulletin, remplissez-le et envoyez-le au tarif d'affranchissement en vigueur à SOS hépatites 190, bd de Charonne - 75020 Paris

- Adhésion annuelle : 17 euros (valable jusqu'au 31 décembre 2010)
- Abonnement annuel au magazine : 20 euros (4 numéros)
- Adhésion + abonnement annuel : 30 euros (valable jusqu'au 31 décembre 2010 avec 4 numéros)
- Don (66% du montant est déductible des impôts)  €

Je joins un chèque de  euros à l'ordre de SOS hépatites.

Vos coordonnées :

Nom  Prénom

Adresse

Code Postal  Ville

Téléphone\*  E-mail\*

\* Facultatif