

Stéatose et traitement du VHC : un facteur de risque indépendant

18

Philippe Bonnard
Service des maladies infectieuses
Hôpital Tenon (Paris)

La présence d'une stéatose est fréquente dans les biopsies des patients infectés par le VHC, mais son rôle dans la progression des hépatites chroniques est mal connu. Une étude grecque montre qu'elle constitue un facteur indépendant d'échec du traitement d'une hépatite C.

Les facteurs influençant la réussite du traitement de l'hépatite C sont connus. Parmi eux, le génotype, mais aussi une fibrose avancée, l'âge et la durée de l'infection sont autant d'éléments pronostiques identifiés. La présence d'une stéatose est fréquente dans les biopsies des patients infectés par le VHC, mais son rôle dans la progression des hépatites chroniques est mal connu. Le but de cette étude rétrospective monocentrique grecque était d'évaluer si la stéatose influençait la survenue d'une réponse virologique prolongée (RVP) chez des patients mono-infectés par le VHC (les critères étaient une PCR négative et des transaminases normales 6 mois après l'arrêt du traitement).

Les résultats portent sur le suivi pendant quatre ans et demi de patients traités par une association d'interféron (ou d'interféron pégylé) et de ribavirine. Les patients co-infectés par le VIH et les patients consommateurs d'alcool (plus de 30 g par jour chez l'homme, 20 g chez la femme) étaient exclus. Tous devaient avoir eu une ponction biopsie du foie (PBH) précédant le début du traitement. Le degré de stéatose était calculé en fonction du pourcentage d'hépatocytes contenant des corps lipidiques (grade 0 = 0-2 %, grade I = 3-29 %, grade II = 30-59 %, grade III = plus de 60 %). Le score d'Ishak était utilisé pour coter l'inflammation et la nécrose retrouvées dans les PBH. L'analyse a porté sur 116 patients (63 hommes, 53 femmes). L'âge moyen était de 45 ans (+/-14 ans). Cinquante-trois patients (46 %) avaient un index de masse corporelle (BMI) supérieur à 25. Le génotype était disponible pour 108 patients; 43 % (n = 47) étaient

L'analyse univariée a montré que l'âge (p = 0,04) et le BMI (p = 0,004) étaient associés à la présence d'une stéatose



Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis
Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Tsamantas AC, Siagris D, Dimitropoulou D, Gogos CA, Labropoulou-Karatza C
European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2005, 17, 149-53

1 - Adinolfi L E, Gambardella M, Andreana A, et al.
« Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity »
Hepatology, 2001, 33, 1358-64

2 - Westin J, Nordlinger H, Lagging M, et al.
« Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients »
J Hepatol, 2002, 37(6) 837-42

3 - Bressler BL, Guindi M, Tomlison G, et al.
« High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C »
Hepatology, 2003, 38, 639-44

4 - Rendon A
« Ribavirin plasma concentration predict early virological response as well as anemia in anti-hepatitis C treatment »
International Workshop on HIV and hepatitis co-infection, Amsterdam, décembre 2004 ; voir *Transcriptases* n°120

5 - Kumar D, Farrell GC, Fung C, et al.
« Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes : reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response »
Hepatology, 2002, 36, 1266-72

de génotype 1 ; 8 % (n=9) de génotype 2 ; 37 % (n=40) de génotype 3 ; 11 % (n=12) de génotype 4. Sept patients étaient porteurs d'une cirrhose, tandis que 49 (42 %) avaient une fibrose avancée. Concernant la stéatose, 64 patients (55 %) n'avaient pas de stéatose (grade 0), tandis que 33 (28 %) étaient grade I, 14 (12 %) grade II et 5 (4 %) grade III.

L'analyse univariée a montré que l'âge (p=0,04) et le BMI (p=0,004) étaient associés à la présence d'une stéatose (seul le BMI était significativement associé à la stéatose en analyse multivariée). Bien que non significative, la proportion de patients avec un génotype 3 était plus importante chez les patients porteurs d'une stéatose (22/52 soit 42 %) que chez les patients indemnes de stéatose (18/64 soit 28 %). Enfin, la présence d'une stéatose n'était pas reliée à celle d'une fibrose et/ou d'un index d'activité inflammatoire particulière.

S'agissant des traitements, 60 patients (52 %) ont eu une RVP. Les autres patients (n=56) n'ont pas eu de RVP, ont abandonné pour des raisons d'intolérance, ou ont été perdus de vue. L'analyse univariée rapporte que parmi les patients sans stéatose, 42 sur 64 (66 %) ont eu une RVP, alors que ce taux n'était que de 20 patients sur 52 porteurs d'une stéatose (38 % ; p=0,009). Les autres facteurs associés avec une RVP étaient la présence d'un génotype 2 ou 3 par rapport au génotype 1 ou 4 (63 % contre 49 %, p=0,032). Par contre, l'âge et la présence d'une fibrose avancée sur la PBH étaient liés à un échec du traitement. L'analyse multivariée a repris toutes les variables de l'étude : l'absence d'une stéatose, les gamma-GT prélabiles au traitement et le génotype ont été retrouvés comme indépendamment reliés à la survenue d'une RVP.

Questions ouvertes

L'association entre stéatose et hépatite C est connue depuis plusieurs années. Sa fréquence varie selon les études, de 30 à 70 %. D'après les résultats de cette étude, il apparaît donc que la stéatose est un facteur indépendant d'échec d'un traitement d'une hépatite C. Le fait qu'elle soit plus fréquente dans les génotypes 3 avait déjà été signalé par Adinolfi et coll. ¹ et Westin et coll. ² en 2001, et de façon

significative cette fois. Dans ces deux études, la stéatose était indépendante du BMI, mais elle était corrélée à la fibrose (p=0,001), corrélation non constatée ici.

Le BMI ayant déjà été rapporté par d'autres comme facteur indépendant d'échec de traitement ³, il est tentant d'évoquer un trouble de la cinétique ou de la biodisponibilité de l'interféron administré par voie sous-cutanée. Par ailleurs, on sait que les concentrations sériques de ribavirine influencent le taux de RVP ⁴, le volume de distribution de la ribavirine peut être augmenté chez les obèses, expliquant des concentrations non-optimales chez ces patients.

Quel est le déterminisme de la stéatose dans ces hépatites : rôle propre du virus (et en particulier du génotype 3), facteurs de l'hôte, ou bien les deux ? Les génotypes 3 sont associés à la stéatose, mais ils sont également facteurs de bonne réponse au traitement... L'amélioration histologique de la stéatose chez les patients porteurs d'une génotype 3 traités semble resserrer les liens physiopathologiques entre génotype 3 et stéatose. D'autant plus que chez les patients porteurs d'un autre génotype que le 3, la stéatose ne disparaît pas après le traitement ⁵. - **Philippe Bonnard**