

LE VHC EST-IL DIABÉTOGÈNE ? LE POINT DE VUE DU CHERCHEUR

*Docteur Tarik ASSELAH
Hôpital Beaujon, Clichy*

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 insulino-résistance (IR) hépatique et d'une diminution de la clairance hépatique de l'insuline [1], 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 [2]. 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.

Récemment, Hui et al. ont montré que les marqueurs d'IR (glycémie, insulinémie, et peptide c) étaient significativement plus élevés chez 121 malades atteints d'hépatite chronique C ayant une fibrose minime (score de Scheuer 0 ou 1) que chez 137 volontaires sains appariés pour l'âge, l'IMC et le tour de taille [3]. Dans une autre étude de 159 malades atteints d'hépatite chronique C (113 malades de génotype 1), Romero-Gomez et al. ont montré une amélioration du profil d'IR en cas de réponse virologique prolongée par rapport aux non-répondeurs à un traitement par interféron pégylé et ribavirine, même en l'absence de diminution de l'IMC (32,8 % versus 60,5 %, $P = 0,007$) [4].

Une preuve d'un rôle direct du VHC dans le développement de l'IR provient des modèles animaux utilisant les protéines virales. Dans un modèle de souris transgénique pour le gène de capsid du VHC, une étude japonaise a montré le rôle de la nucléocapsid du VHC de génotype 1 dans le développement de l'IR [5]. Chez les souris transgéniques, par rapport aux souris contrôles, on observe le développement très précoce d'une hyperinsulinémie (1 mois), précédant l'apparition de la stéatose (3 mois). Le principal mécanisme de cette hyperinsulinémie est une IR hépatique, sans contribution périphérique, induite par une phosphorylation sur le motif sérine à la place de tyrosine de IRS1, empêchant alors la signalisation et l'effet métabolique de l'insuline.

Ce mécanisme a été confirmé chez l'homme par Aytug et al. [6]. Par immunoprécipitation et western blot, l'exposition à l'insuline du tissu hépatique (biopsie) de malades porteurs du VHC et de malades non infectés (appariés pour l'âge et l'IMC), induit un défaut de phosphorylation de IRS 1 sur le motif tyrosine ainsi qu'une diminution de l'activité enzymatique PI3 Kinase chez les malades porteurs du VHC, et ce malgré un contenu plus élevé en récepteurs à l'insuline et en IRS 1 par rapport aux sujets non infectés. Ce défaut de phosphorylation serait dû à l'augmentation du taux de TNF α , cytokine pro-inflammatoire largement produite au cours de l'hépatite chronique C, et/ou l'activation directe par le VHC de l'expression de SOCS-3, protéine permettant le contrôle négatif de la signalisation intracellulaire de l'insuline en entraînant l'ubiquitination des IRS et leur dégradation consécutive dans le protéasome.

En conclusion, Le virus de l'hépatite C peut induire une insulino-résistance par dysfonctionnement des voies de signalisation intracellulaire de l'insuline via un taux élevé de « Tumor Necrosis Factor Alpha » et/ou une expression accrue de « Suppressor of Cytokine Signaling ». L'insulino-résistance et la stéatose pourraient être associées à une progression plus rapide de la maladie et une moins bonne réponse au traitement antiviral.

REFERENCES

1. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-83.
2. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-63.
3. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection fibrosis and progression. *Gastroenterology* 2003;125:1695-704.
4. Romero-Gomez M, Vilorio M, Andrade R, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41
5. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-8.
6. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:1384-92.