

HÉPATITE C ET SYNDROME MÉTABOLIQUE: IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

*Docteur Lawrence Serfaty
Hôpital Saint-Antoine, Paris*

L'impact des facteurs de risqué métabolique et de l'insulinorésistance sur la fibrogenèse hépatique et la réponse au traitement anti-viral ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'hépatite C.

Les facteurs métaboliques comme le surpoids, le diabète ou la stéatose sont des facteurs de risque établis de progression de la fibrose dans l'hépatite C (1,2). Il a été également suggéré que l'insulinorésistance par elle-même était un facteur de risque de fibrose chez les patients VHC non diabétiques, bien que le caractère direct ou indirect de cette association ne soit pas clairement établi. Ces résultats suggèrent que la correction des facteurs métaboliques et de l'insulinorésistance chez les patients VHC devrait permettre de ralentir la progression de la fibrose, et ceci indépendamment du traitement anti-viral. Ainsi, chez des sujets obèses ayant une hépatite C, il a été montré que la perte pondérale était associée à une diminution significative de la fibrose parallèlement à une amélioration de l'insulinosensibilité (3). L'effet antifibrosant des thiazolinedinediones, agonistes PPAR γ , récemment rapporté dans le traitement de la NASH devrait nous inciter à évaluer l'effet de ces molécules sur la fibrose hépatique chez les patients VHC insulinorésistants (4).

La correction des facteurs métaboliques pourrait également permettre d'optimiser la réponse au traitement antiviral (5). Il est maintenant établi que les facteurs métaboliques ont un impact négatif sur la réponse au traitement, et ceci indépendamment des facteurs virologiques. Chez les patients infectés par un génotype 1, le taux de réponse virologique est diminué de 25% en présence d'une stéatose d'au moins 5% et de 40 % chez les patients ayant un HOMA > 4 (6,7). Le rôle indépendant de l'insulinorésistance sur la réponse au traitement a été récemment confirmé dans une étude américaine (8). Parmi les mécanismes pouvant expliquer l'impact de la résistance à l'insuline sur la réponse au traitement, l'hyperinsulinémie associée pourrait modifier la signalisation cellulaire du système interféron. En effet, il a été montré expérimentalement sur un modèle de lignée cellulaires transfectées et traitées par interferon que l'addition d'insuline augmentait la production d'ARN viral et diminuait l'expression des protéine impliquées dans la signalisation du système interféron (9). La surexpression intrahépatique des supresseurs de signalisation des cytokines, en particulier

SOCS-3, chez les patients insulino-résistants pourrait être un autre mécanisme. La signalisation de l'interféron est entre autre régulée négativement par les SOCS et il a été montré expérimentalement que les SOCS bloquaient l'action de l'insuline en inhibant la phosphorylation de l'insulin receptor substrat. Ainsi, une étude australienne a récemment montré qu'une surexpression intrahépatique de SOCS-3 chez des patients patients obèses infectés par le VHC était associée à la non réponse au traitement anti-viral (10).

Ces résultats suggèrent fortement qu'un traitement insulinosensibilisant pourrait améliorer la réponse à la bithérapie chez les patients VHC insulino-résistants. L'amaigrissement, fréquent sous interféron, pourrait être une solution cependant, il faut souligner que la grande majorité des patients VHC insulino-résistants ont un IMC normal et que le degré d'insulino-résistance est prédictif de la réponse virologique indépendamment du surpoids. Plusieurs molécules insulinosensibilisantes sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais. Un essai multicentrique français (PEGLIST) mené sous l'égide de l'ANRS évalue l'effet de la pioglitazone sur la réponse virologique chez des patients insulino-résistants traités par bithérapie.

REFERENCE

1. Fartoux L, Serfaty L. Vers une approche métabolique de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 (C1): 639-40.
2. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, et al. Insulin Resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005 ; 54 :1003-1008.
3. Hickmann JJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002 ; 51 : 89-94.
4. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2297-307.
5. Serfaty L, Mathurin P, Cadranel JF, Tran A. Alcool, syndrome métabolique et obésité: impact sur la réponse au traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 (C3): 40-43.
6. Poynard T, Ratziu V, McHutchinson J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 75-85.
7. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 636-41.

8. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007 ; 45 : 80-7.
9. Sanyal AJ, Chand N, Comar K, et al. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus (HCV) replication by interferon : a potential mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and non-alcoholic fatty liver disease. (abstract) *Hepatology* 2004 ; 40 : 179A.
10. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut* 2006;55: 529-35.