Stéatose au cours de l'hépatite chronique C : Prévalence et facteurs de risque de survenue

Asma Ouakaa-Kchaou, Dalila Gargouri, Asma Kochlef, Achraf Debbiche*, Héla Elloumi, Mouna Ghouma, Afef Kilani, Malika Romani, Jamel Kharrat, Abdeljabbar Ghorbel

*Département de Gastro-entérologie - *Département d'Anatomopathologie. Hôpital Habib Thameur. Tunis, Tunisie.*
Université Tunis El Manar

A. Ouakaa-Kchaou, D. Gargouri, A. Kochlef, A. Debbiche, H. Elloumi, M. Ghouma, A. Kilani, M. Romani, J. Kharrat, A. Ghorbel

Stéatose au cours de l'hépatite chronique C : Prévalence et facteurs de risque de survenue

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°11) : 830 - 836

A. Ouakaa-Kchaou, D. Gargouri, A. Kochlef, A. Debbiche, H. Elloumi, M. Ghouma, A. Kilani, M. Romani, J. Kharrat, A. Ghorbel

Steatosis in chronic hepatitis C: Prevalence and predictive factors

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°11) : 830 - 836

RÉSUMÉ

Prérequis : La stéatose semble fréquente chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. Les facteurs prédictifs de survenue d'une stéatose au cours des hépatites chroniques C ont été à l'origine de nombreux travaux récents.
But : Déterminer la prévalence de la stéatose au cours de l'hépatite chronique C et rechercher les facteurs de risque associés à la stéatose.
Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective, incluant 50 patients suivis pour une hépatite chronique C. Les malades ont été subdivisés en 2 groupes selon la présence ou non de stéatose et comparés.
Résultats : La prévalence de la stéatose était de 56%. En analyse multivariée, l'âge et l'hypertriglycéridémie étaient des facteurs prédictifs indépendants. L'Odds ratio pour un âge supérieur à 58 ans était de 2 et pour un taux de triglycérides supérieur à 1,1 μmol/l de 4,22.
Conclusion : Dans cette étude, la stéatose était associée uniquement aux facteurs métaboliques.

Mots-clés

Hépatite chronique C, stéatose

SUMMARY

Background: Patients with hepatitis C virus seem to often have hepatic steatosis.
Aim: To assess the prevalence and the predictive factors of steatosis during chronic hepatitis C.
Methods: We studied 50 HCV RNA positive subjects, who had liver biopsy performed. Steatosis was searched and patients were divided into to groups according to the presence or not of steatosis.
Results: On liver biopsy, 28 patients (56%) had steatosis.
Multivariante analysis showed that steatosis was associated with age 58 years > 1,1 μmol/l, odds ratio 2 (95% CI 1.48 – 2.6; p= 0.02) and triglycerides level, odds ration 4,22 (95% CI 1.05 – 16.98; p = 0,03.
Conclusion: In this study, steatosis was significantly associated with metabolic factors.

Key-words

Chronic hepatitis C; steatosis

L'infection à virus C est l'une des principales causes d'hépatopathie chronique. Elle constitue un véritable problème de santé publique. Sa prévalence dans le monde est estimée à 3%. Certaines lésions histologiques sont fréquemment décrites au cours de l'hépatite chronique C (HCC). Il s'agit notamment des agrégats lymphoïdes au sein des espaces portes réalisant parfois des follicules, de l'agression des canaux biliaires et de la stéatose. La stéatose est définie par l'accumulation de graisses, principalement des triglycérides, histologiquement visibles dans le cytoplasme des hépatocytes. Elle s'observe lors de l'infestation par certains virus, principalement par le virus de l'hépatite C (VHC). Les facteurs associés à la présence de stéatose au cours de l'hépatite chronique C ont fait ces dernières années, l'objet de nombreuses recherches.

Le but de ce travail était d'établir à travers une étude prospective, la prévalence de la stéatose au cours de l'hépatite chronique C et de dégager les facteurs de risque associés.

PATIENTS ET METHODES

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective, menée sur une période de 4 ans, recueillant les patients suivis pour une HCC. Nous avons inclus les malades présentant une HCC attestée par la positivité des anticorps anti-VHC (test ELISA 2ème ou 3ème génération) et de la virémie, ayant eu une ponction biopsie du foie (PBF).

Diagnostic positif de la stéatose

Le diagnostic de stéatose était établi par l'examen histologique de la PBF. La stéatose était définie par l'accumulation de lipides au niveau du cytoplasme des hépatocytes. Nous avons subdivisé les patients en 2 groupes en fonction de la présence ou non de stéatose, Groupe I : Présence de stéatose (plus de 5% des hépatocytes surchargés) et Groupe II : Absence de stéatose (moins de 5% des hépatocytes surchargés).

En présence de stéatose (Groupe I), une grille semi-quantitative, établie par l'anatomopathologiste, permettait de grader la stéatose en 3 stades selon le pourcentage des hépatocytes surchargés en stéatose minime (5 à 10%), modérée (10 à 30%) et sévère (plus de 30%).

Paramètres étudiés

Paramètres épidémiologiques et cliniques : Nous avons étudié l'âge au moment du diagnostic, le sexe, les facteurs de risques de stéatose, en particulier, la consommation d'alcool, le diabète, la dyslipidémie et la prise médicamenteuse.

Les données cliniques étudiées étaient la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m^2. Les patients ont été divisés en 3 groupes en fonction de l'IMC, poids normal (IMC ≤ 24,9 kg/m^2), surcharge pondérale (24,9 < IMC ≤ 29,9 kg/m^2) et obésité (IMC > 29,9 kg/m^2).

Paramètres biologiques : Nous avons analysé la glycémie à jeun (mmol/l), la cholestérolémie (μmol/l), la triglycéridémie (μmol/l), le taux sérique des transaminases (ALAT et ASAT) (UI/l) et des Gamma-glutamyl-transférase (Gamma-GT) (UI/l).

Paramètres virologiques : Les paramètres virologiques étudiés étaient la charge virale (UI/ml), l'ARN viral était quantifiée dans le sérum par une polymerase chain reacation (PCR) et le génotype du VHC.

Paramètres histologiques : Les paramètres histologiques étudiés étaient le grade d'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatite selon le groupe METAVIR. Les patients ont été regroupés en fonction de la sévérité en activité minime (A0, A1) et modérée à sévère (A2, A3). Le degré de fibrose était évalué également selon le groupe METAVIR. Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de la sévérité en fibrose minime ou peu sévère (F0, F1) et modérée à sévère (F2, F3, F4).

Etude statistique

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes, des médianes et des écarts-types et déterminé l'étendue pour les variables quantitatives. La comparaison des moyennes a été effectuée au moyen du test t de Student. La comparaison des pourcentages a été effectuée par le test du chi deux de Pearson. Les liaisons entre deux variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation de Pearson. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives pour une valeur de $p \leq 0,05$. La recherche des facteurs de risque, en analyse univariée, a été effectuée en calculant l'Odds ratio et en utilisant le courbe ROC pour déterminer le seuil. Afin d'identifier les facteurs de risque directement liés à l'évènement, nous avons procédé à une analyse multivariée logistique.

RESULTATS

Caractéristiques générales des patients

Durant la période d'étude, 50 patients répondant aux critères d'inclusion, ont été colligés. L'âge moyen était de 47 ans. Environ 75% des patients avaient entre 35 et 55 ans. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques	n=50	%
Age (ans)		
Moyenne (écart-type)	47,18 ± 10,5	
Extrêmes	17 – 68	
Sexe		
Hommes	24	48
Femmes	26	52
IMC* (moyenne, extrêmes)	25,11 ± 5,2 kg/m^2 ; 18 - 43 kg/m^2	
IMC normal	27	58
Surcharge pondérale	13	27
Obésité	7	15
Diabète	7	14
Hypertension artérielle	6	12
Consommation d'alcool	6	12
Prise médicamenteuse	17	34

(IMC = indice de masse corporelle)

Sept patients étaient diabétiques, il s'agissait d'un diabète insulinodépendant dans un cas (2%). Aucun des patients n'était suivi pour une dyslipidémie. Six patients rapportaient la notion de consommation d'alcool ; la consommation d'alcool était estimée à moins de 60 g/j dans tous les cas. Une prise médicamenteuse était notée dans 34% des cas (insuline, antidiabétiques oraux, anti-hypertenseurs et L-thyroxine). Le poids moyen des patients était de 68 ± 12,5 kg [46 – 111 kg]. L'IMC moyen était de 25 Kg/m^2.
La glycémie à jeun était normale chez 71 % des patients. Le taux moyen de cholestérol était de 3,5 μmol/l, 15% des patients avaient une hypercholestérolémie. Le taux moyen des triglycérides était de 0,97 μmol/l, 10% des malades avaient une hypertriglycéridémie. Les données du bilan biologique sont illustrées par le tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres biologiques des patients

Paramètres biologiques	Moyenne (écart type)	Extrêmes
Glycémie (mmol/l)	5,83 ± 2,55	3,8 - 13,4
Triglycéridémie (μmol/l)	0,97 ± 0,44	0,5 - 2,45
Cholestérolémie (μmol/l)	3,5 ± 0,89	1,43 - 5,55
Transaminases (U/l)		
ALAT	93,72 ± 88,6	17 - 254
ASAT	85,9 ± 115,15	20 - 205

La réplication virale dans le sang était en moyenne de 1,2 x 10^5 UI/ml. Le génotypage a été précisé dans 41 cas (82%). Trente-deux patients (78%) étaient infectés par un VHC de génotype 1. Les données virologiques sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques virologiques des patients

Paramètres Virologiques		
Charge virale (UI/ml)		
Moyenne, écart-type	1,2 ± 1,4 x 10^5	
Extrêmes	2200 - 5 x 10^5	
Génotypes	**N (n = 41)**	%
1a	2	4,9
1b	30	73,1
2	7	17
3	1	2,5
4	1	2,5

Concernant les lésions histologiques, 14 patients (32,5%) avaient une activité nécrotico-inflammatoire minime et 29 (67,5%) avaient une activité modérée à sévère**.** L'activité nécrotico-inflammatoire n'a pu être précisée chez 7 patients. Par ailleurs, 7 patients (14%) avaient une fibrose minime ou peu sévère et 43 (86%) avaient une fibrose sévère. Les caractéristiques histologiques des patients sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques des patients

Paramètres histologiques	n=50	%
Activité nécrotico-inflammatoire		
A0	1	2,3
A1	13	30,2
A2	26	60,5
A3	3	7
Fibrose		
F1	7	14
F2	23	46
F3	13	26
F4	7	14

Trente-cinq malades (70%) ont reçu un traitement antiviral. Le traitement reposait dans la majorité des cas sur l'association Interféron pégylé · et Ribavirine (71,5%). Une réponse virologique soutenue était obtenue dans 70% des cas.

Prévalence de la stéatose

La stéatose était présente chez 28 malades (groupe I), ainsi sa prévalence était de 56 %. Le groupe II comportait 22 patients (44%). Dans le groupe I (n=28), la stéatose était répartie selon la grille semi-quantitative, établie comme suit : minime chez 18 malades (36%), modérée dans 6 cas (12%) et sévère chez uniquement 4 patients (8%).

Facteurs prédictifs de stéatose

Nous avons tout d'abord réalisée une analyse univariée. Les facteurs de risque étudiés sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Facteurs prédictifs de stéatose en étude univariée

Paramètres étudiés	Groupe I : Stéatose (n=28)	Groupe II : Absence de stéatose (n=22)	p
Age (ans)	49,75	43,9	0,03
Sexe (H/F)	12/16	12/10	NS
Diabète (n=7)	4	3	NS
Alcool (n=6)	2	4	NS
Poids (kg)	68,89	67,1	NS
IMC (kg/m2)	25,77	24,36	NS
Surcharge pondérale ou obésité	13	7	NS
Glycémie (mmol/l)	6,14 ± 2,1	5,4 ± 1,08	NS
Triglycéridémie (μmol/l)	1,2 ± 0,5	0,86 ± 0,27	0,012
Cholestérolémie (μmol/l)	3,91 ± 0,53	3,62 ± 1,26	NS
Transaminases (UI/l)			
ALAT	94,96	103, 94	NS
ASAT	74,64	103, 45	NS
Gamma –GT (UI/l)	48,08 ± 42,52	44,4 ± 52,82	NS
Charge virale (UI/ml)	1,22 x 105 UI/l	1,19 x 105	NS

Facteurs épidémiologiques et cliniques

L'âge moyen était de 49,75 ans [35 - 68 ans] pour le groupe I *vs* 43,9 ans [17 - 57 ans] pour le groupe II. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative (p= 0,03). Dans le sous-groupe présentant une stéatose minime, l'âge moyen était de 53,4 ans *vs* 47,3 ans dans le sous-groupe présentant une stéatose modérée à sévère. La différence n'était pas significative.

La stéatose était présente chez 50% des hommes et 61,3% des femmes. La différence entre les 2 groupes n'était pas significative.

La prévalence du diabète dans le groupe I était de 14,6% *vs* de 13,4% dans le groupe II (p=1). La prévalence de la stéatose dans le groupe de patients consommant de l'alcool était de 33% *vs* 59% dans l'autre groupe (p=0,67).

La stéatose existait chez 70% des patients rapportant la notion de prise de médicaments *vs* 48% dans l'autre groupe de patients (p=0,1).

Le poids moyen était de 68,89 kg dans le groupe I *vs* 67,1 kg dans le groupe II (p=0,7). Dans le groupe I, le poids moyen était de 68,87 kg en cas de stéatose minime et de 70,5 kg en cas de stéatose modérée à sévère. La différence n'était pas significative. L'IMC moyen était de 25,77 kg/m^2 dans le groupe I *vs* 24,36 kg/m^2 dans le groupe II (p=0,3). Il était de 25,75 kg/m^2 en cas de stéatose minime *vs* 25,9 kg/m^2 dans le groupe ayant une stéatose modérée à sévère. La différence n'était pas significative. Une surcharge pondérale et/ou une obésité (IMC > 24,9 kg/m^2) étaient observées chez 13 patients du groupe I (48,5%) *vs* 7 patients du groupe II (35%). La différence n'était pas statistiquement significative.

Facteurs biologiques

La glycémie moyenne était de 6,14 et 5,4 mmol/l respectivement dans le groupe I et II. Bien que la glycémie eut été plus élevée chez les patients stéatosiques, la différence n'était pas statistiquement significative (p=0,79). Une hyperglycémie était notée chez 38% des patients du groupe I et 17% des patients du groupe II, mais la différence n'était pas significative.

Le taux moyen de cholestérol total était plus élevé chez les patients du groupe I avec une moyenne de 3,91 *vs* 3,62 µmol/l dans le groupe II. La différence entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative. Le taux moyen des triglycérides était de 1,2 µmol/l dans le groupe I et 0,86 µmol/l groupe II. La différence entre les 2 groupes était sign p=0,012. Le taux de triglycérides était d'autant plus é le degré de stéatose était important. La corrélation deux paramètres était statistiquement significative. En taux de triglycérides était de 1,05 ± 0,45 µmol/l e stéatose minime *vs* 1,51 ± 0,5 µmol/l en cas de stéatose à sévère (p=0,037). La cytolyse était discrètem fréquente dans le groupe II. La différence entre les 2 n'était pas statistiquement significative pour les 2 pa Le taux moyen des gamma-GT était de 48 UI/l pour le et 44,4 UI/l pour le groupe II. La différence n' significative (p=0,7).

Facteurs virologiques

La charge virale sérique moyenne était de 1,22 x 10^5 UI/ml dans le groupe I et de 1,19 x 10^5 UI/ml dans le groupe II. La différence entre les 2 groupes n'était pas significative (p=0,9). La stéatose était présente chez 68% des patients en cas d'infection de génotype non 3 (n=41) et absente chez le patient infecté par le VHC de génotype 3. Aucun des génotypes n'était corrélé à la stéatose. Ainsi, en analyse univariée, l'âge avancé (p=0,03) et les triglycérides (p=0,012), constituaient des facteurs prédictifs de stéatose.

Par la suite nous avons mené une analyse multivariée. En utilisant le modèle de régression logistique, le taux de triglycérides et l'âge étaient 2 facteurs prédictifs de stéatose indépendants.

Le risque de stéatose était multiplié par 2 (figure 1), pour un âge supérieur à 58 ans avec un Odds ratio égale à 2 (1,48 – 2,6 IC de 95% ; p = 0,02).

L'utilisation de la courbe ROC a permis de déterminer une valeur seuil du taux de triglycérides à 1,1 µmol/l (figure 2). Pour un taux de triglycérides > 1,1 µmol/l (figure 3), le risque de stéatose était multiplié par 4, avec un Odds ratio à 4,22 (1,05 – 16,98 IC de 95% ; p = 0,03).

Figure 1 : Corrélation entre l'age et le risque de stéatose en analyse multivariée

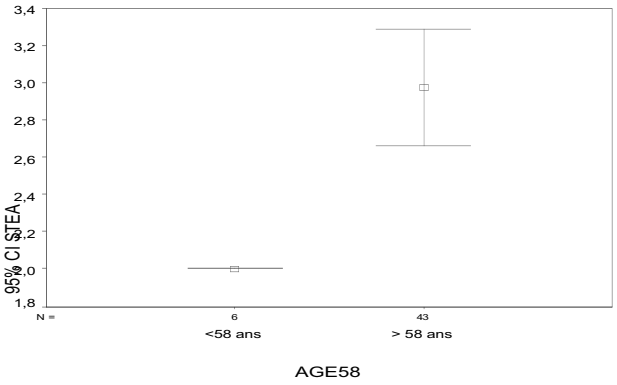


Figure 2 : Courbe ROC de la triglycéridémie

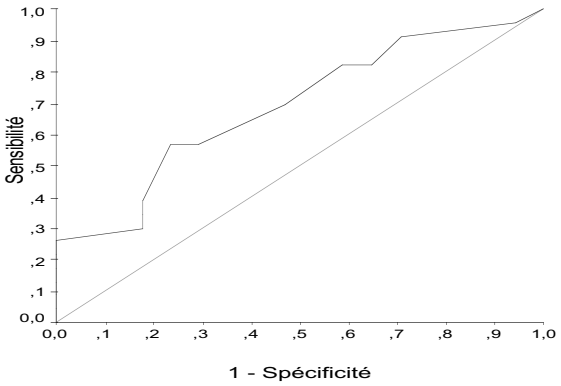
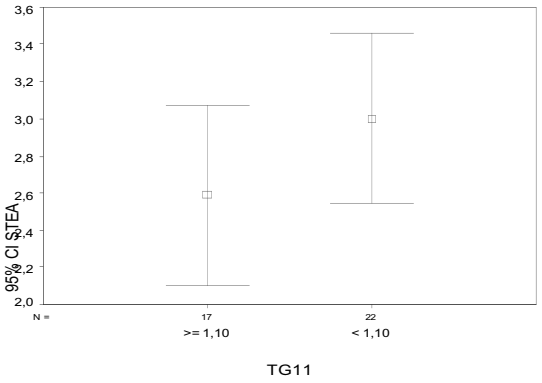


Figure 3 : Corrélation entre le taux de triglycérides et le risque de stéatose en analyse multivariée.



DISCUSSION

L'association stéatose, VHC est actuellement clairement établie [1]. La stéatose au cours de l'HCC est le plus souvent macro-vésiculaire [2]. Elle se distingue de la stéatose hépatique non alcoolique par sa localisation péri-portale prédominante. Plusieurs études épidémiologiques ont montré une prévalence plus élevée de la stéatose au cours des HCC que dans la population générale [2, 3]. Elle serait multipliée par 2,5 [3]. Scheuer et al [2] rapportaient une prévalence de 46%. Dans une revue de la littérature, Goodman et al [4] notent une prévalence variant de 31% à 72%. La prévalence de la stéatose au cours de l'HCC est plus élevée qu'au cours des hépatites virales B (27 à 51%) et des hépatites auto-immunes (19%) [4, 5]. Dans notre série, la prévalence de la stéatose était de 56%, comparable au données de la littérature. L'analyse de la grille semi-quantitative de la stéatose a permis de mettre en évidence dans notre série une stéatose le plus souvent minime ou modérée, dans respectivement 36 et 12% des cas. Dans la littérature, il est également noté que le degré de stéatose est le plus souvent léger à modéré au cours de l'infection chronique par le VHC. Une stéatose affectant moins de 30% des hépatocytes est observée dans 22 à 58% des cas. Une stéatose atteignant 30 à 60% des hépatocytes est présente chez moins de 25% des patients et une stéatose sévère n'est observée que chez 10% des sujets [6, 7, 8].

La pathogénie de la stéatose au cours de l'HCC demeure inconnue. Deux mécanismes sont décrits [9], une stéatose d'origine métabolique liée aux facteurs causaux habituels et une stéatose authentiquement viro-induite principalement décrite au cours de l'HCC de génotype 3. Ainsi, de nombreux facteurs, épidémiologiques, métaboliques et virologiques ont étés incriminés dans la survenue d'une stéatose au cours de l'HCC. Bien que des divergences soient notées, un certain nombre de facteurs associés de façon significative et indépendante à la stéatose ont pu être identifiés. La variabilité des résultats selon les auteurs pourrait être expliquée par des biais méthodologiques et les caractéristiques de la population étudiée (facteurs de risque de stéatose et prévalence de l'infection par le génotype 3 variables). De plus, les critères histologiques pour apprécier la stéatose et sa classification en stades sont différents selon les études.

Le sexe constitue pour certains auteurs un facteur prédictif de stéatose au cours de l'HCC, toutefois les résultats sont divergents. En effet, la stéatose serait plus fréquente chez l'homme dans certains travaux [10, 11, 12] alors qu'une prédominance féminine a été notée dans d'autres [13, 14]. Dans notre série, le sexe ne constituait pas un facteur prédictif de stéatose bien qu'une légère prédominance féminine ait été notée dans le groupe de patients ayant une stéatose.

Dans ce travail, l'âge constituait un facteur de risque de stéatose aussi bien en analyse uni-variée que multivariée. L'âge avancé était également un facteur de risque indépendant de la présence de stéatose, dans une méta-analyse [15], ayant inclus 3068 patients. Cette relation pourrait être expliquée par l'influence de l'âge sur le fonctionnement des mitochondries. En effet, une réduction significative des défenses anti-oxydantes et par conséquent une susceptibilité élevée au stress oxydatif serait à l'origine de la stéatose chez les sujets âgés [16]. La corrélation entre l'âge et la stéatose pourrait également être liée à une prévalence plus élevée des facteurs de risque métaboliques chez les sujets âgés.

L'obésité et le surpoids représentent les principales causes des stéatopathies non alcoolique. Plusieurs études ont montré qu'un IMC supérieur à 25 ou 30 kg/m^2 était un facteur de risque indépendant associé à la stéatose au cours de l'HCC [6, 12, 17, 18, 19, 20]. Dans notre étude, l'IMC moyen était plus élevé chez les patients ayant une stéatose, cependant, la différence n'était pas significative (p= 0,3). Par ailleurs, 65 % des patients ayant un surpoids (BMI >24,9 kg/m^2) avaient une stéatose.

Plusieurs auteurs [5, 12, 21] ont retrouvé une corrélation statistiquement significative entre diabète et stéatose au cours de l'HCC. Dans notre travail, la glycémie était plus élevée chez les patients ayant une stéatose mais la différence n'était pas significative.

L'hyperlipidémie constitue également un facteur de risque métabolique, corrélé à la stéatose au cours de l'HCC [5, 6, 12, 22]. Dans notre série, les triglycérides constituaient un facteur de risque de stéatose en analyse univariée et multivariée. Un taux de triglycérides supérieur à 1,1 mmol/l multipliait le risque de stéatose par 4. Nous avons également noté que le grade de la stéatose était lié au taux des triglycérides. Dans l'état actuel des connaissances, il semblerait qu'il existe des interactions complexes entre la protéine de la capside du VHC et les voies de régulation du métabolisme lipidique induisant un stress oxydatif à l'origine de la stéatose viro-induite au cours de l'HCC [23, 24, 25].

Bien que la plupart des études aient souligné l'impact péjoratif de l'alcool sur la fibrose hépatique, l'association alcool et stéatose au cours de l'HCC reste encore à prouver. En effet, ce facteur de risque a été considéré comme un critère d'exclusion dans la plupart des études. Néanmoins, plusieurs travaux ont corrélé la consommation d'alcool à la stéatose au cours de l'HCC [15, 19, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

L'association stéatose et génotype 3 a été rapportée pour la première fois par Mihm en 1997 [32]. Depuis, plusieurs auteurs

ont confirmé ce rôle stéatogène direct du VHC de génotype 3, notamment dans les séries occidentales [20, 33, 34, 35]. Par ailleurs, une corrélation statistiquement significative entre stéatose et charge virale au cours des HCC de génotype 3 a été rapportée. Dans notre série, nous n'avons pas observé de corrélation entre la stéatose et la charge virale ou le génotype. Ceci pourrait être lié à la faible prévalence de l'infection par le VHC de génotype 3 (2,5%).

CONCLUSION

Dans ce travail, la stéatose au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C était liée à des facteurs métaboliques (surcharge pondérale, diabète, hyperlipidémie). Par contre, nous n'avons pas observé de corrélation entre la stéatose et la charge virale ou le génotype. Cependant, il existe un biais lié aux caractéristiques de la population étudiée du fait d'une prévalence élevée dans notre pays des facteurs de risque de stéatose d'une part et d'une prévalence faible de l'infection par le génotype 3 d'autre part. Ces résultats suggèrent ainsi que les stratégies visant à réduire la stéatose devraient avoir un effet bénéfique sur la progression de la fibrose et le résultat du traitement antiviral.

Références

1. Cross TJ, Quaglia A, Hughes S, Joshi D, Harrison PM. The Impact of Hepatic Steatosis on the Natural History of Chronic Hepatitis C Infection. J Viral Hep 2009; 16:492-9.
2. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S et al. The pathology of hepatitis C. Hepatology 1993; 15: 567-71.
3. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. Gastroenterology 2004; 126: 586-97.
4. Goodman ZD, Ischak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. Semin Liver Dis 1995; 15: 70-81.
5. 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.
6. Hui JM, Kench J, Farrell GC, et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 873-81.
7. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 190-5.
8. 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.
9. Hézode C, Castéra L, Chouteau P, Dhumeaux D, Pawlotstky JM. Stéatose et hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 1091-5.
10. Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C monoinfection. Hepatology 2005; 42:310- 6.
11. Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J Hepatol 2004; 40: 484-90.
12. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J et al. Effect of treatment with peg interferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 75-85.
13. Camma C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in non diabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology 2006; 43:64-71.
14. Cornianu M, Dema A, Taban S, Lazar D, Lazar E, Costi S. Hepatic steatosis associated with hepatitis C virus infection. Rom J Morphol Embryol. 2005; 46:283-9.
15. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-Analysis of individual patient data. Gastroenterology 2006; 130: 1636-42.
16. Fromenty B, Mansouri A, Degoul F, Demmeillers C, Gaou I, Pessayre D. Vieillissement, alcool et mitochondries. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 59-72.
17. Hickman IJ, 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.
18. Monto A, Alonzo J, Watson J, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. Hepatology 2002; 36: 729-36.
19. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N et al. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1807-12.
20. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. J Hepatol 2002; 37: 837-42.
21. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T, LIDO Study Group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. J Hepatol 2003; 39: 1049-55.
22. Gordon A, McLean CA, Pederson JS, Bailey MJ, Roberts SK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: Predictors, distribution and effect on fibrosis. J Hepatol 2005; 43: 38-44.
23. Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. Hepatol Res 2006; 34: 65–73.
24. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. Hepatology 2002; 35: 937-46.
25. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its disease. Biochim Biophys Acta 2002; 1585: 202-12.
26. Bjoro K, Bell H, Hellum KB, et al. Effect of combined interferon-alpha induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomised multicentre study. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 226-32.
27. Fabris P, Floreani A, Carlotto A, et al. Alcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2004; 41: 644–51.
28. Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of

moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: A prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1031-7.
29. Perlemuter G, Letteron P, Carnot F, et al. Alcohol and hepatitis C virus core protein additively increase lipid peroxidation and synergistically trigger hepatic cytokine expression in a transgenic mouse model. J Hepatol 2003; 39: 1020–7.
30. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients. Hepatology 1997; 26: 485-90.
31. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S et al. steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype-specific way. Gut 2004; 53: 406-12.
32. Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. Hepatology 1997; 25: 735-9.
33. Adinolfi LE, 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.
34. 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.
35. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2001; 34: 428-34.