

## La stéatose hépatique au cours de l'hépatite chronique B : prévalence, facteurs de risque, et effet sur la fibrose et la réponse thérapeutique

Aida Ben Slama Trabelsi\*, Mehdi Ksiaa\*, Ahlem Souguir\*, Dhilel Issaoui\*, Badreddine Sriha\*\*, Salem Ajmi\*

\*- Service de gastroentérologie, Hôpital Sahloul, Sousse - Tunisie.

\*\*-Service d'anatomie pathologie Hôpital Farhat Hached Sousse - Tunisie.

A. Ben Slama Trabelsi, M. Ksiaa, A. Souguir, D. Issaoui, B. Sriha, S. Ajmi

A. Ben Slama Trabelsi, M. Ksiaa, A. Souguir, D. Issaoui, B. Sriha, S. Ajmi

La stéatose hépatique au cours de l'hépatite chronique B : prévalence, facteurs de risque, et effet sur la fibrose et la réponse thérapeutique

Hepatic steatosis in chronic hepatitis B: Prevalence, risk factors, and impact on fibrosis and therapeutic response

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°07) : 431-434

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°07) : 431-434

### R É S U M É

**Prérequis :** il est connu de longue date, que la stéatose est une lésion fréquente dans l'hépatite chronique C ; cependant, cette association n'a pas été suffisamment étudiée au cours de l'hépatite chronique B.

**But :** Evaluer la prévalence de la stéatose hépatique dans l'hépatite B chronique et de déterminer son association avec divers paramètres histologiques, biochimiques, virologiques et métaboliques et son effet sur la fibrose et la réponse thérapeutique.

**Méthodes :** notre étude avait colligé 133 patients atteints d'une hépatite chronique B, n'ayant reçu aucun traitement antiviral et ayant eu une ponction biopsie du foie. Nos patients étaient répartis en 2 groupes : cinquante et un patients (38,3%) avaient une stéatose (Groupe I), tandis que 82 (61,7%) n'avaient pas de stéatose (Groupe II).

**Résultats :** Dans le groupe I, la moyenne d'âge, l'IMC, le cholestérol, les triglycérides, et la glycémie, étaient significativement plus élevés que ceux du groupe sans stéatose en étude univariée ( $P < 0,05$ ). En étude multivariée, seul l'IMC élevé, et l'hypertriglycéridémie étaient retenus. Aucune différence significative entre les deux groupes, n'était observée pour le taux des transaminases, le statut AgHBe, et la charge virale ( $P > 0,05$ ). La stéatose ne semble pas influencer ni la sévérité de la fibrose ni la réponse thérapeutique ( $P > 0,05$ ).

**Conclusion :** au cours de l'hépatite chronique B, la stéatose paraît être le résultat de facteurs métaboliques de l'hôte plutôt que l'effet du virus. La stéatose hépatique ne semble pas influencer la progression de la fibrose hépatique ni la réponse thérapeutique, cependant ce rôle de la stéatose doit être mieux étudié par des études cliniques prospectives longitudinales sur de larges populations de malades.

### S U M M A R Y

**Background:** steatosis is a common injury in chronic hepatitis C, but this association has not been sufficiently studied in chronic hepatitis B.

**Aim:** To evaluate the prevalence of hepatic steatosis in chronic hepatitis B and determine its association with various histologic, biochemical, virological, and metabolic diseases, and its effect on fibrosis and therapeutic response.

**Methods:** Our study was compiled 133 patients with chronic hepatitis B who received no antiviral therapy and who had a liver biopsy. Our patients were divided into 2 groups: 51 patients (38.3%) had steatosis (Group I), while 82 (61.7%) had no steatosis (Group II).

**Results:** In groupe I, the average age, BMI, cholesterol, triglycerides, and glucose were significantly higher than the group without steatosis in univariate study ( $P < 0.05$ ). In multivariate analysis, only high BMI and hypertriglyceridemia were included.

No significant difference between the two groups was observed in the rate of transaminases, HBeAg status, viral load ( $P > 0.05$ ). Steatosis doesn't influence fibrosis stage and therapeutic response.

**Conclusion:** During chronic hepatitis B, steatosis appears to be the result of metabolic factors of the host rather than the effect of the virus.

Hepatic steatosis does not seem to influence the progression of liver fibrosis, or therapeutic response, however, the role of steatosis should be better studied by prospective longitudinal clinical studies on large populations of patients.

### M o t s - c l é s

Stéatose, hépatite B chronique, fibrose, facteurs métaboliques, traitement

### Key - words

Steatosis, chronic hepatitis B, fibrosis, metabolic factors, treatment.

Il est connu de longue date, que la stéatose est une lésion fréquente dans l'hépatite chronique C. Au cours des dernières années, l'association entre l'hépatite chronique C et la stéatose a été clairement démontrée ; une stéatose était observée chez 35 à 81% des malades ayant une hépatite chronique C(1).

Ce pendant, cette association n'a pas été suffisamment étudiée au cours de l'hépatite chronique B (HCB). Le mécanisme de la stéatose hépatique(SH) au cours de l'HCB n'est pas encore clairement établi. Une relation significative entre l'index de la masse corporelle, l'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie d'une part et l'apparition de la stéatose chez les malades atteints d'hépatite chronique B d'autre part, était constatée dans la littérature.

Contrairement à l'hépatite chronique C, où plusieurs études ont montré une association significative entre stéatose et fibrose hépatique et stéatose et réponse thérapeutique (2), Cette association n'est actuellement pas démontrée dans l'HCB.

Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence, le degré et la distribution de la SH dans l'hépatite B chronique et de déterminer son association avec divers paramètres histologiques, biochimiques, virologiques et métabolique, ainsi que son effet sur la réponse thérapeutique.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude avait colligé entre 2002 et 2011, 133 patients atteints d'une HCB n'ayant reçu aucun traitement antiviral et ayant eu une ponction biopsie du foie au cours de leur suivi.

Tous les dossiers médicaux des malades étaient revus, et les renseignements étaient recueillis selon un canevas comportant des données relatives à l'identité du malade, à ses antécédents, aux signes de l'examen clinique, biologiques, endoscopique et morphologique. Une relecture de toutes les lames était refaite par le même anatomopathologiste pour déterminer la présence ou non de SH, son degré et son type. La SH était classée en discrète (<10% du parenchyme hépatique), modérée, et sévère (supérieure ou égale à 50% du parenchyme hépatique). L'activité et la fibrose étaient évaluées selon le score de Metavir. Les 133 patients inclus dans l'étude étaient répartis en 2 groupes : Groupe I avec stéatose hépatique et Groupe II sans stéatose. Nous avons comparés les deux groupes pour déterminer les facteurs prédictifs de stéatose.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques de la population :

Cent trente trois patients ayant une hépatite chronique B, étaient inclus dans l'étude.

L'âge moyen des patients était de 32,6 ans avec un sex-ratio de 1,55.

L'IMC moyen de nos patients était de 25 Kg/m<sup>2</sup>.

L'infection virale était à virus mutant dans 65,5% des cas.

Sur le plan biologique, le taux moyen des transaminases était de 2,75N, et le taux moyen de l'ADN viral était de 6421 UI/ml.

A la biopsie hépatique 89 patients avaient un score Métavir supérieur ou égal à F2.

Au total 67 patients avaient reçu un traitement anti viral ; il était à base d'interféron standard dans 8 cas et interféron pegylé dans 59 cas. Le traitement était interrompu à cause d'effet secondaire chez 12 patients. Sur les 55 patients qui avaient terminé leur traitement antiviral, 45,5% avaient obtenu une réponse virologique complète après un suivi moyen de 42 mois.

### Prévalence et caractéristiques de la stéatose hépatique :

A l'examen histologique de la biopsie hépatique, cinquante et un patients (38,3%) avaient une stéatose hépatique, soit une prévalence de 38,3% ; elle était discrète chez 27 patients (53%), modérée dans 18 cas (35%) et sévère chez 6 malades (12%).

Il s'agissait d'une SH macrovacuolaire dans 22 cas (43%), microvacuolaire dans 7 cas et mixte dans 22 cas.

### Facteurs prédictifs de la stéatose hépatiques :

L'âge moyen des patients du groupe I était statistiquement supérieur à celui du groupe II (34 ans vs 28 ans ; p=0,03). Une prépondérance masculine était retrouvée dans les deux groupes (GI : 32H/19F ; GII : 49H/33F) sans différence significative.

Aucune différence significative n'était trouvée entre les deux groupes concernant le taux moyen des transaminases, le statut de l'Ag Hbe, et le taux moyen d'ADN viral.

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était plus élevé dans le groupe I : 29 Kg/m<sup>2</sup> versus 21 Kg/m<sup>2</sup> dans le groupe II (p : 0,016). Dans le groupe I, le taux moyen de cholestérol, la glycémie moyenne, le taux moyen des triglycérides étaient statistiquement plus élevés que dans le groupe II.

Ainsi en étude univariée, l'âge, l'IMC élevé, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, et l'hypertriglycéridémie étaient des facteurs prédictifs de stéatose hépatique (Tableau 1).

Tableau 1: Résultats de l'étude univariée

	Groupe I Stéatose hépatique +	Groupe II Stéatose hépatique -	p
Age	34 ans	28 ans	0,033
Cytolyse	2,7 N	2,8 N	0,48
Ag Hbe -	65%	66%	0,38
ADNviral (UI/ml)	6654	6189	0,016
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29	21	0,042
Cholestérolémie (mmol/l)	5,2	4,1	0,002
Triglycérides (mmol/l)	2,1	0,7	0,028
Glycémie (mmol/l)	7,3	4,6	

En étude multivariée, seul l'IMC élevé, et l'hypertriglycéridémie étaient retenus comme facteurs de risque indépendant de stéatose hépatique (Tableau 2).

### Effet de la stéatose sur le degré de fibrose et la réponse au traitement :

La distribution de l'activité histologique et des différents stades de fibrose était comparable dans les deux groupes avec et sans stéatose (Tableau 3).

L'étude de l'effet de la stéatose sur la réponse thérapeutique

était réalisée par le test Khi deux.

Il n'y avait pas de différence de la réponse thérapeutique entre les deux groupes de patients avec et sans stéatose hépatique ( $p=0,29$ ,  $OR= 1,57$ ,  $IC=[ 0,52-4,69]$ ).

**Tableau 2 :** Résultats de l'étude multivariée

	OR	IC (95%)	P
Age	-	-	NS
BMI	2,52	[1,32-4,05]	0,035
Cholestérolémie	-	-	NS
Triglycérides	5,53	[1,63-18,72]	0,006
Glycémie	-	-	NS

**Tableau 3:** corrélation entre la stéatose hépatique et la fibrose

	Groupe I Stéatose hépatique +	Groupe II Stéatose hépatique -	P
F0	5	8	0,327
F1	11	20	
F2	17	25	
F3	9	14	
F4	9	15	

## DISCUSSION

La stéatose hépatique est définie par la présence d'un dépôt de graisse dans le foie de plus de 5% du poids total de foie, ou plus de 5% des hépatocytes contenant des dépôts de graisse à l'examen microscopique (1).

Il est connu de longue date, que la stéatose est une lésion fréquente dans l'hépatite chronique C. Au cours des dernières années, un intérêt a été donné aux mécanismes physiopathologiques expliquant la genèse de la stéatose au cours de l'hépatite C, et les données suggèrent que des facteurs viraux et de l'hôte sont impliqués dans ce processus (3). Comme dans l'hépatite C, la SH est également observée dans l'HCB.

Seules quelques études avaient porté sur l'association entre la stéatose et l'infection virale B.

La prévalence de la stéatose dans notre série était comparable avec les résultats retrouvés par des études antérieures qui ont rapporté une prévalence de la stéatose allant de 18 à 76% (4-9) (Tableau 4).

Une seule étude tunisienne avait rapporté une prévalence de la SH au cours de l'HCB de 34,1% (10). Cette prévalence était proche de celle trouvée dans notre étude (38,5%).

Dans toutes ces études, la SH paraît fréquemment associée à l'HCB bien que cette association reste moins fréquente que celle notée dans l'hépatite chronique C (72% dans l'étude de Tsochatzis et al) (8).

Le mécanisme de la SH au cours de l'HCB n'est pas encore clairement établi. Des perturbations des métabolismes lipidiques et glucidiques observées chez les malades pourraient être impliquées.

Dans ce travail, nous avons tenté d'étudier les facteurs qui favorisent l'apparition de SH au cours de l'HCB.

Les patients du groupe avec stéatose étaient plus âgés dans

notre étude ; des résultats similaires ont été observés par d'autres études (5, 7,10). Une prédominance masculine a été rapportée dans la littérature (5,6), de même que dans notre travail.

Dans notre étude aucune corrélation n'a été trouvée entre la charge virale et la présence de SH. Ce résultat a été rapporté dans plusieurs études (5,7, 10). Cependant, certaines études ont trouvé une association significative entre la sévérité de la stéatose et la charge virale (11,12).

**Tableau 4 :** les données de la littérature concernant la prévalence de la stéatose au cours de l'hépatite chronique B et les facteurs de risque

	Nombre de cas	Prévalence de la stéatose	Facteurs de risque
<b>Gordon 2005 (4)</b>	17	76%	IMC, cholestérol, triglycéride
<b>Altıparmak 2005(5)</b>	164	39%	Age, sexe, IMC, cholestérol, triglycéride
<b>Thomopoulos 2006 (6)</b>	233	18%	Sexe, IMC, cholesterol, triglycéride
<b>Bondini 2007 (7)</b>	64	32%	Age, IMC, cholesterol, triglycéride
<b>Tsochatzis 2007(8)</b>	213	60%	IMC, diabète
<b>Lesmana 2012(9)</b>	174	29,9%	IMC, tour de taille
<b>Elloumi 2008 (10)</b>	44	34%	IMC, cholestérol
<b>Rastogi 2007(11)</b>	350	34%	Age, sexe, IMC, cholestérol, insuline, triglycéride, ADN

De même, nous n'avons pas trouvé, ni dans notre étude ni dans la littérature de corrélation entre le statut AgHBe, le taux des transaminases et la SH (5,6,10,11). Ces résultats potentialise la possibilité que la SH chez les patients ayant une HCB, est plutôt liée à des facteurs de l'hôte et non au virus. Ceci est différent de l'hépatite chronique C, où la répllication virale a un rôle direct dans la pathogénie de la SH (13).

Dans notre série, les patients avec SH avaient significativement, un indice de masse corporelle, et un taux sérique de triglycéride plus élevés que le groupe des patients sans stéatose.

Des résultats similaires ont été observés par d'autres études (4-12,14). Ces résultats indiquent que la SH dans l'HCB semble être le résultat de facteurs métaboliques liés à l'action de l'insuline plutôt que due à des facteurs viraux, mais des études plus vastes sont nécessaires pour la confirmation de ces résultats.

Contrairement à l'hépatite chronique C, où plusieurs études ont montré une association significative entre stéatose et progression accélérée de la fibrose (2,15), cette association n'est actuellement pas démontrée dans l'HCB.

Dans cette étude, comme dans la littérature (9-12), il n'y avait pas de corrélation entre la stéatose et la progression de la

fibrose, ni l'activité histologique. Cela est probablement lié au rôle des facteurs de l'hôte plutôt que les facteurs viraux.

Le traitement de l'HCB représente un grand défi ; les taux de réponse sont encore bas, malgré les nouvelles stratégies thérapeutiques. En plus des facteurs viraux, d'autres conditions pourraient entraver la réponse thérapeutique. Il a été démontré dans la littérature que la SH n'influence pas seulement la progression de la maladie au cours de l'hépatite chronique C, mais aussi peut diminuer la réponse au traitement (16). Dans la littérature, il n'y a que trois études rétrospectives ayant étudié l'effet de la SH sur la réponse au traitement chez les patients HCB (16,17,18). Ces études avaient montré que la présence de la stéatose n'avait pas d'influence sur la réponse au traitement. Ce même résultat était retrouvé dans notre travail.

## Références

1. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: A reappraisal. *J Viral Hepat* 2006;3:73-80.
2. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. 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.
3. Harrison SA. Steatosis and chronic hepatitis C infection: Mechanisms and significance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3: S92-6
4. Gordon A, McLean CA, Pedersen 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.
5. Altıparmak E, Koklu S, Yalınkılıç M. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005;11:3056-9
6. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsimantzas AC, et al . Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: A study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:233-7
7. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27:607.
8. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Chrysanthos N, Kafiri G, Archimandritis AJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: A comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2007; 39:936-42.
9. Lesmana LA, Lesmana CR, Pakasi LS, Krisnuhoni E. Prevalence of hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients and its association with disease severity. *Acta Med Indones.* 2012;44:35-9.
10. Elloumi H, Hefaiiedh R, Gargouri D, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B: contributing factors and effect on fibrosis. *Tunis Med.* 2008;86:1000-3.
11. Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, et al. Steatosis in chronic hepatitis B: Prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54:454-9.
12. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1361-7.
13. Negro F. Mechanism and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006;12:6756-65.
14. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1082-88.
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;6:1636-42.
16. Ateş F, Yalın M, Alan S. Impact of liver steatosis on response to pegylated interferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4517-22.
17. Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol.* 2007 ; 41:513-7.
18. Shi JP, Lu L, Qian JC, et al. Impact of liver steatosis on antiviral effects of pegylated interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2012;20:285-8.

---

## CONCLUSION

---

Il est clair que la stéatose hépatique est une lésion fréquente chez les malades atteints d'hépatite chronique B. Les facteurs corrélés à l'apparition de la stéatose hépatique sont l'IMC élevé, et l'hypertriglycéridémie.

Le rôle de l'effet cytopathogène du virus n'est pas démontré.

La stéatose hépatique ne semble pas influencer la progression de la fibrose hépatique ni la réponse thérapeutique, cependant ce rôle de la stéatose doit être mieux étudié par des études cliniques prospectives longitudinales sur de larges populations de malades.