

Stéatose hépatique

Johanna Müller-Leisse^{a,b}, Jean-François Dufour^{a,b}

Universität Bern, Schweiz

^a Hépatologie, Département Klinische Forschung; ^b Universitätsklinik für viscérale Chirurgie und Medizin, Inselspital

Quintessence

- La *stéatose hépatique non alcoolique* (SHNA) est une maladie très fréquente, dont la prévalence continue à augmenter. Elle est fortement associée au syndrome métabolique et elle devrait toujours être recherchée dans ce groupe de patients.
- Contrairement à la stéatose simple, la *stéato-hépatite non alcoolique* est associée à une mortalité d'origine hépatique et à une mortalité globale nettement plus élevées.
- La biopsie constitue l'examen diagnostique de référence. Elle devrait être réalisée en cas de suspicion de maladie hépatique avancée sur la base des valeurs biochimiques (ALT, HOMA, IMC, ferritine, M30) et de l'élastographie.
- La principale mesure thérapeutique reste encore aujourd'hui la réduction du poids corporel par modification du mode de vie. Sous certaines conditions, l'administration de vitamine E (800 UI/jour) peut être recommandée chez les patients non diabétiques atteints de SHNA.
- En raison de la mortalité cardiovasculaire accrue, le traitement du syndrome métabolique concomitant revêt une importance déterminante.

Aperçu

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA, en anglais *non-alcoholic fatty liver disease*) constitue une affection fréquente, qui bénéficie d'une attention grandissante. Dans les pays occidentaux, sa prévalence est comprise entre 10 et 40%, égalant ainsi celle de l'hypertension artérielle. Elle peut aller de la stéatose simple, en passant par la stéato-hépatite non alcoolique (en anglais *non-alcoholic steatohepatitis*) et la fibrose, jusqu'à la cirrhose hépatique. La distinction entre ces stades est décisive pour la stratification du risque. En effet, la stéatose simple présente une faible progression, tandis que les patients atteints de stéato-hépatite non alcoolique présentent un risque multiplié par 10 de décéder de complications d'origine hépatique. Dans de nombreux pays, la SHNA constitue déjà aujourd'hui la première cause de valeurs hépatiques élevées et de survenue du carcinome hépatocellulaire. D'ici 2020, il devrait même s'agir de la cause la plus fréquente de transplantation hépatique en Occident.

Toutefois, dans ce groupe de patients, le risque cardiovasculaire accru est tout aussi pertinent, dans la mesure où il est responsable de la majorité des décès. La SHNA est fortement associée au syndrome métabolique et il se pourrait bien qu'elle n'en constitue pas uniquement une manifestation, mais qu'elle soit également

impliquée dans sa pathogenèse. La stéato-hépatite non alcoolique plus particulièrement est de plus en plus considérée comme un facteur de risque indépendant de complications diabétiques et de mortalité cardiovasculaire et globale. Ainsi, la SHNA retient également l'attention en tant que maladie systémique et elle devrait être jugée en conséquence.

Physiopathologie

La physiopathologie de la SHNA n'est pas totalement comprise. Elle est liée à une concentration excessive d'acides gras libres dans le foie, qui proviennent principalement du tissu adipeux viscéral. En revanche, l'apport accru d'acides gras libres par le biais de l'alimentation ne joue qu'un rôle mineur. Les dysfonctions métaboliques des hépatocytes, des adipocytes et des myocytes contribuent à la libération excessive d'acides gras libres et au stockage de triglycérides dans le foie. Parmi ces dysfonctions figurent notamment les dérèglements de la lipogenèse et de la β -oxydation, et en particulier l'insulinorésistance. La composante inflammatoire de la stéato-hépatite est d'une part déclenchée par les cytokines provenant du tissu adipeux; d'autre part, la réaction inflammatoire générale induit une lipotoxicité directe et un stress oxydatif par β -oxydation, y compris de la voie de signalisation NF- κ B pro-inflammatoire, dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer et les cellules stellaires du foie, ce qui donne lieu à une apoptose, à une nécrose et finalement à une fibrose. Cette réaction inflammatoire spécifiquement hépatique, qui s'accompagne également d'une libération de médiateurs proathérogènes, explique par ailleurs la contribution potentielle de la SHNA et en particulier de la stéato-hépatite non alcoolique à l'étiologie du syndrome métabolique et des événements cardiovasculaires.

Les liens entre la SHNA et le syndrome métabolique sont toutefois bidirectionnels et les causalités ne sont pas suffisamment avérées. Ainsi, le syndrome métabolique constitue à son tour le principal facteur de risque de survenue de SHNA et favorise également sa progression. D'après certaines études, le risque de carcinome hépatocellulaire serait même multiplié par 2 à 3 chez les diabétiques, par rapport aux patients non diabétiques atteints de SHNA. Parmi les autres facteurs de risque de survenue de SHNA figurent une alimentation riche en graisses et la consommation de boissons contenant du fructose. Le fructose est métabolisé de manière insulino-dépendante, ce qui supprime la sensation de satiété et favorise la lipogenèse de novo et la synthèse de

triglycéride dans le foie. Par ailleurs, le fructose semble avoir une influence sur la flore intestinale qui, pour sa part, est impliquée dans l'étiologie de la stéatose hépatique. Les mécanismes explicatifs potentiels incluent la production de lipopolysaccharides par les bactéries Gram négatif et la fermentation de polysaccharides, qui conduisent à une lipogenèse et à une gluconéogenèse accrues, ainsi que des influences sur le métabolisme de l'acide biliaire. Des facteurs génétiques jouent également un rôle dans la pathogenèse de la SHNA. Chez les patients atteints de SHNA, des protéines pro-inflammatoires comme la protéine C réactive et l'interleukine-6 et des médiateurs pro-athérogènes comme le «*plasmidogen activator inhibitor 1*» présentent une surexpression d'ARNm. Plusieurs gènes régulant le métabolisme des graisses, la réaction inflammatoire ou la fibrose ont été identifiés, le gène «*Patatin-like phospholipase domain containing 3*» (PNPLA3) étant celui qui a été le mieux étudié. La protéine codée est proche des principales hydrolases des triglycérides dans le tissu adipeux et la mutation de ce gène est associée à une accumulation accrue de graisses dans le foie.

Diagnostic

Malgré sa pertinence clinique de plus en plus reconnue, le diagnostic de la SHNA, qui est le plus souvent asymptomatique, reste toujours fastidieux. Des alternatives à la biopsie sont en cours d'évaluation, mais à ce jour, elle reste l'examen de référence et la seule méthode permettant de faire la distinction entre la stéatose hépatique simple et la stéato-hépatite non alcoolique. Cette distinction revêt une grande importance sur le plan pronostique car, contrairement à la stéatose simple, la stéato-hépatite non alcoolique est associée à une mortalité nettement accrue. Conformément à la définition de la SHNA, la biopsie révèle des dépôts de graisses dans >5% des hépatocytes (avec la fibrose croissante, ces

dépôts peuvent néanmoins régresser). D'autres causes de stéatose, comme une consommation significative d'alcool (>210 g/semaine pour les hommes, >140 g/semaine pour les femmes), doivent être exclues. Lorsque des lésions hépatocytaires sous forme de ballonnisation s'y ajoutent, il s'agit d'une stéato-hépatite non alcoolique. En raison du caractère invasif de la biopsie, une évaluation du rapport bénéfice-risque-coût est nécessaire, excepté en cas de suspicion de maladie à un stade avancé.

Les examens d'imagerie peuvent également révéler une stéatose. Toutefois, à l'échographie, qui est l'examen de premier choix, la stéatose est uniquement apparente à partir d'une dégénérescence graisseuse d'env. 30% des hépatocytes et cet examen ne renseigne pas sur la présence d'une hépatite ou d'une fibrose. La tomographie par résonance magnétique et la spectroscopie par résonance magnétique sont des modalités d'imagerie plus sensibles, mais elles ne peuvent pas être utilisées de façon routinière en raison de leurs coûts élevés. Au vu de la fréquence de la maladie, il faudrait plutôt disposer d'une approche diagnostique non invasive et bon marché. Dès lors, la pertinence de plusieurs combinaisons de paramètres sanguins pour détecter une SHNA a été évaluée. Ainsi, la stéatose hépatique, et en particulier la stéato-hépatite, est souvent associée à une élévation des γ -GT et ALT, et un IMC élevé, une dyslipidémie et une insulino-résistance sont le plus souvent présents. Le *NAFLD fibrosis score* (âge, IMC, ASAT/ALAT, albumine, thrombocytes, diabète sucré) a fait ses preuves comme critère diagnostique pour la SHNA avancée (fibrose/cirrhose) (<http://naflscore.com>) et le taux circulant de fragments de cytokératine 18 a présenté certaines corrélations avec la stéato-hépatite non alcoolique. L'élastographie est un autre examen qui peut servir à évaluer une fibrose et une cirrhose. Elle est déjà établie dans les processus diagnostiques d'autres maladies hépatiques chroniques, mais sa précision est limitée chez les patients obèses.

Malgré tous les efforts déployés, la biopsie reste l'examen de référence pour le diagnostic et la classification de la SHNA et elle devrait être envisagée chez les patients avec suspicion de maladie hépatique avancée, notamment en cas d'élastographie anormale et d'analyses de laboratoire révélant une constellation de valeurs métaboliques pathologiques (score HOMA, diabète sucré, IMC), des signes inflammatoires (hyperferritinémie) et des marqueurs d'apoptose (M30) et de nécrose (ALT). Le *NAFLD fibrosis score* peut également être utilisé. Certes, le diagnostic n'est généralement pas assorti de mesures thérapeutiques médicamenteuses, mais il est déterminant sur le plan pronostique et il renforce la nécessité d'une modification du mode de vie (fig. 1 .

Traitement

Le principal traitement de la SHNA et le seul dont l'efficacité a été démontrée est la réduction du poids corporel par une modification de l'alimentation et du mode de vie. Il semblerait qu'une réduction de 3-5% du poids corporel ait déjà un effet sur la stéatose et qu'une réduction de 10% ait un impact sur l'hépatite. Par ail-

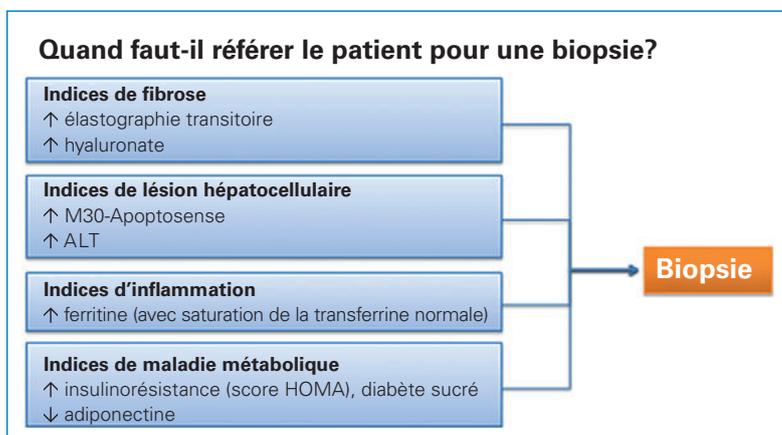


Figure 1

Pour les médecins en cabinet, il est déterminant de savoir quand référer le patient pour un bilan plus approfondi. La figure présente différents paramètres qui justifient la suspicion de SHNA avancée et devraient être pris en compte dans la décision.

Le diagnostic par biopsie hépatique fournit des renseignements essentiels sur le pronostic et, le cas échéant, sur les possibilités thérapeutiques.

leurs, l'entraînement d'endurance a un effet positif, vraisemblablement indépendant de la perte de poids, sur l'évolution de la maladie, ce qui s'explique par des effets bénéfiques sur l'insulinorésistance et le métabolisme des graisses.

Les opérations bariatriques, qui sont des mesures invasives visant une perte de poids, sont également efficaces, mais elles ne sont actuellement pas recommandées comme traitement spécifique de la SHNA et leur profil bénéfice-risque doit encore davantage être évalué. Parmi les approches médicamenteuses testées, les anti-diabétiques influençant le métabolisme lipidique ont notamment été étudiées. La pioglitazone s'est avérée efficace à la fois pour la stéatose et l'inflammation, mais elle est associée à une prise de poids fâcheuse et requiert des évaluations supplémentaires. Après de nombreuses études, aucun effet certain n'a pu être démontré pour la metformine. L'acide ursodésoxycholique constitue une autre substance prometteuse en raison de ses effets sur l'apoptose, sur l'insulinorésistance et sur l'inflammation. Un effet suffisant n'a certes pas pu être démontré en monothérapie, mais l'association avec de la vitamine E a montré de meilleurs résultats et est évaluée dans de nouvelles études. L'efficacité de la vitamine E en monothérapie a déjà été démontrée, en dernier lieu dans l'étude PIVENS conduite avec des patients atteints de stéato-hépatite non alcoolique ayant reçu une dose de 800 UI/jour durant 96 semaines. Il existe néanmoins des indices suggérant une mortalité globale accrue, ainsi qu'une prévalence augmentée des cancers de la prostate. Ainsi, la vitamine E est recommandée avec circonspection dans la stéato-hépatite non alcoolique, mais est déconseillée en cas de diabète, de stéatose simple ou de cirrhose. Par ailleurs, il a été montré que la vitamine E n'apportait pas de bénéfice lorsqu'une réduction du poids corporel était obtenue. La vitamine D, un autre antioxydant, semble être abaissée chez de nombreux patients atteints de SHNA et être corrélée à la sévérité

de maladie. Les premières études ayant évalué la substitution en vitamine D chez l'animal ont montré des résultats concluants, de sorte que cette substance inoffensive pourrait constituer une autre option thérapeutique attractive. L'administration de vitamine D chez des patients atteints de SHNA est actuellement évaluée dans une étude thérapeutique en Suisse (www.sasl.ch).

En conclusion, malgré plusieurs approches prometteuses, il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux ou invasif spécifique de la SHNA en dehors du contexte des études et la motivation à la perte de poids reste la principale mesure. Pour ces raisons et malgré la prévalence élevée de la SHNA, un examen de dépistage n'est actuellement pas indiqué chez les patients à risque élevé. En revanche, lorsque le diagnostic est posé, une grande priorité devrait être accordée au diagnostic et au traitement du syndrome métabolique en raison du risque cardiovasculaire nettement accru chez ces patients. Ainsi, un dépistage du diabète est également recommandé chez les patients non diabétiques.

Correspondance:

Prof. Jean-François Dufour
 Universitätsklinik für viszerale Chirurgie und Medizin
 Inselspital
 CH-3010 Bern
[jean-francois.dufour\[at\]insel.ch](mailto:jean-francois.dufour[at]insel.ch)
www.swissliver.ch

Références recommandées

- Balmer ML, Dufour JF. [Non-alcoholic steatohepatitis – from NAFLD to MAFLD.]. *Ther Umsch.* 2011;68(4):183–8.
- Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):233–48.
- Burgi AC, Dufour JF. [Treatment of nonalcoholic steatohepatitis]. *Rev Prat.* 2012;62(10):1425–7.
- Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: End of the story? *J Hepatol.* 2011;54(5):856–8.
- Dufour JF. Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: ready for prime time? *Hepatology.* 2010;52(2):789–92.