

Diagnostic et orientations thérapeutiques de la NAFLD (stéato-hépatite non alcoolique)

Frédéric Oberti, service d'Hépato-Gastroentérologie, CHU Angers

Les nombreuses publications de ces 2 dernières années témoignent de la prévalence croissante des stéato-hépatopathies non alcooliques (stéatose et stéato-hépatite), parallèlement à celle de l'obésité notamment dans les pays occidentaux, et d'autre part, des questions non résolues concernant la physiopathologie, l'histoire naturelle, les moyens diagnostiques et la prise en charge thérapeutique de cette affection.

1) Définition et histoire naturelle

Les stéatopathies non alcooliques représentent une cause très fréquente d'atteinte hépatique et d'augmentation chronique de l'activité des transaminases (cause la plus fréquente aux Etats Unis, 23 %) (1). La présence de stéatose est rapportée sur environ 20 à 30 % des biopsies hépatiques réalisées dans la population générale, et celles de la NASH dans 2 à 3 %.

La définition correspond à des lésions, comparables à celles objectivées lors des intoxications alcooliques chroniques, en l'absence de prise significative d'alcool (> 20 à 30 g/j chez l'homme, > 20 g/j chez la femme), ou d'association à d'autres hépatopathies chroniques (virales, toxiques). Toutefois, l'exclusion, notamment des lésions d'origine alcoolique, est en pratique difficile à affirmer car repose sur des seuils de consommation variables selon les pays et les études.

L'histoire naturelle est mal connue en raison de l'absence d'étude prospective longitudinale assez puissante. La prévalence exacte dans la population générale est inconnue. Les lésions de stéatose sont classiquement notées chez la majorité des malades obèses (60 à 75 %), diabétiques (21 à 78 %) et avec hypertriglycéridémie (50 %). Les lésions de NASH sont objectivées chez environ 20 % des malades obèses (2). Cependant les lésions de NASH peuvent également être notées chez des malades sans surpoids (3%), ni diabète patent..

Le spectre histologique va de la simple stéatose, d'évolution bénigne (environ 2 % de cirrhose à 9 ans), à des lésions de stéato-hépatites évolutives responsables de l'apparition d'une fibrose hépatique et de véritable cirrhose (15 % à 5 ans) (3) pouvant se compliquer de carcinome hépatocellulaire (4). Plusieurs études ont suggéré que la cirrhose secondaire à une NASH représenterait la principale cause des cirroses dites cryptogénétiques (5). Piège diagnostique, parallèlement au développement des lésions de fibrose, la stéatose intra-hépatocytaire et l'infiltrat inflammatoire ont tendance à disparaître, aboutissant à un tableau de cirrhose non active, d'étiologie indéterminée. Les facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose ne sont pas connus.

2) Rappel physiopathologie

La théorie des « 2 hits » est actuellement bien admise. Une première phase est responsable de l'accumulation d'acides gras au sein des hépatocytes, phase adaptative qui fragilise les hépatocytes et les rend plus sensibles aux agressions. La deuxième phase, peroxydation lipidique secondaire à un stress oxydatif, est responsable *in fine* des lésions cellulaires et de l'apparition de la fibrose hépatique. En fait, les mécanismes et causes des lésions initiales de la stéatose sont moins bien connues. Il est admis que le concept d'insulino-résistance joue un rôle étiopathogénique central, survenant probablement dans un contexte génétique favorable (6). Des facteurs d'origine adipocytaire (leptine, résistine, adiponectine), notamment à partir de la graisse centrale (péri-viscérale), ont été incriminés dans l'apparition de l'insulino-résistance et des lésions de stéatose. L'existence de facteurs génétiques prédisposant à l'apparition de ces lésions a également été suggérée (anomalies mitochondrielles, polymorphisme génétique de synthèse des cytokines inflammatoires).

3) Diagnostic

Compte tenu de la prévalence des lésions de stéatose dans la population générale, le diagnostic doit être de plus en plus souvent recherché, mais est parfois malaisé. La difficulté est essentiellement de préciser la sévérité des lésions, notamment la présence d'une fibrose hépatique, et les risques de cirrhose.

Le motif de consultation le plus fréquent est une anomalie du bilan hépatique chez un patient se déclarant asymptomatique ; il s'agit plus rarement de symptômes cliniques non spécifiques (asthénie, hépatomégalie, arthralgies, syndrome d'apnée du sommeil...)

Le diagnostic est aisément évoqué dans un contexte de syndrome métabolique (obésité, diabète non insulino-dépendant de type 2, dyslipidémie (surtout en cas d'hypertriglycéridémie), et hypertension artérielle) (7). La prévalence semble être indépendante du sexe. Les lésions seraient plus sévères chez la femme mais vraisemblablement en raison d'un diagnostic plus tardif. Plusieurs études ont montré que les lésions de stéatose pouvaient exister en l'absence de surpoids ou de diabète. Néanmoins, un syndrome d'insulino-résistance est présent chez quasiment tous les malades, soulignant l'intérêt d'une recherche systématique (glycémie à jeun, insulinémie à jeun, HOMA test) en cas de doute. Il faut retenir que le surpoids est un mauvais reflet de l'insulino-résistance, et que la mesure du tour de taille (idéalement rapport taille/hanche) est plus informatif. Il est important également de connaître le « passé pondéral » des malades, et les éventuelles variations antérieures de poids.

En pratique, les anomalies biologiques amenant à la recherche d'une stéatose sont aspécifiques et le plus souvent modérées (cytolyse hépatique, augmentation des GGT, hyperferritinémie). La cytolyse hépatique prédomine essentiellement sur les ALAT, sauf au stade de cirrhose. A noter, la fréquence de stéatose et de stéato-hépatite en l'absence de cytolyse « anormale ». Ce dernier point souligne l'absence de notion claire de la normale des aminotransférases, et la variabilité des normales selon les laboratoires.

L'hyperferritinémie (50 à 60 % des cas) est généralement de l'ordre de 500 ng/ml, avec un coefficient de saturation de la transferrine < 50 %, et l'absence d'hépatosidérose élevée (en moyenne 100 µmol/g de foie, N < 30) dans la majorité des cas (70 %), évaluée par le dosage de la concentration hépatique en fer, ou par IRM. Une récente étude a proposé un score diagnostic pour la NASH (sensibilité 80 %, spécificité 89 %), composé des paramètres suivants : HTA, ALAT > 40, index d'insulino-résistance > 5 (2). A noter la présence d'anticorps anti-nucléaires à un titre significatif dans 30 % des cas.

Généralement la principale difficulté diagnostique est d'éliminer toute autre cause d'hépatopathie chronique, et notamment la consommation d'alcool ou la prise de toxique. Il est probable que le simple interrogatoire du malade ne soit pas suffisant, mais il n'existe actuellement pas de moyen diagnostic clinique ou biologique suffisamment fiable. Pour l'évaluation de la consommation d'alcool, les examens biologiques de dépistage (VGM, CDT) sont décevants, et l'utilisation de questionnaires plus spécifiques (CAGE, DETA), pourrait être intéressante. Une des risques diagnostiques est d'éliminer le diagnostic de stéatose en présence d'une autre hépatopathie. Au vu de la prévalence, il est probable que la stéatose puisse être fréquemment une cause associée, favorisant ainsi une évolutivité plus sévère.

Les examens morphologiques (échographie, TDM et IRM) manquent trop de sensibilité (60 à 80 %) et de spécificité (80 à 90 %). Aucun de ces examens ne permet de différencier la stéatose simple de la NASH, et encore moins de diagnostiquer la fibrose. La quantification de la graisse centrale, notamment par IRM, pourrait se révéler intéressante dans un but de dépistage et pronostic.

La biopsie hépatique est encore le seul moyen diagnostique de référence (7). Cet examen a plusieurs intérêts : 1) affirmer la présence des lésions ; 2) préciser l'activité inflammatoire et le degré de fibrose ; 3) éliminer d'autre cause d'hépatopathie chronique, associée (alcool, VHC) ou plus récente (diagnostic différentiel difficile avec une hépatite alcoolique) ; 4) permettre une meilleure compréhension physiopathologique par le biais d'étude clinique permettant d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

En pratique, la réalisation de la biopsie est logique en cas de suspicion de lésion évolutives (NASH) ou évoluées (fibrose, cirrhose), ou de doute diagnostique.

Les éléments essentiels au diagnostic histologique sont 1) une stéatose d'intensité variable (généralement occupant plus de 30 % des hépatocytes), essentiellement macrovacuolaire, parfois mixte, prédominant dans la région centrolobulaire (zone 3), associée à 2) un infiltrat inflammatoire lobulaire (surtout à polynucléaires), 3) des hépatocytes ballonnés et plus rarement 4) une fibrose péri-sinusoidale plutôt centro-lobulaire. De manière plus inconstante, des corps de Mallory, une hépatosidérose, des mégamitochondries, des corps acidophiles, des corps glycogéniques et des lipogranulomes peuvent être observés. L'apport de l'histologie est également important en montrant l'absence de certaines lésions (stéatose microvesiculaire, sclérose hyaline, lésions veno-occlusive, inflammation portale, fibrose portale, cholestase et lésions biliaires).

Les stéatopathies non alcooliques sont réparties en 4 classes : 1) stéatose simple, 2) stéatose et infiltration lobulaire inflammatoire, 3) présence de lésions de ballonnisation, et 4) fibrose. Les 2 derniers niveaux correspondent au tableau de NASH, d'évolution plus sévère. Le tableau 1 rapporte la classification du degré d'activité nécrotico-inflammatoire (ou grade) et du degré de fibrose (ou stade).

Lors de la biopsie initiale, une cirrhose est observée dans 7 à 16 % des cas. Selon différentes études (2,8,9), les paramètres prédictifs de fibrose au moment de la biopsie sont : âge > 40-50 ans, BMI > 28, diabète, hypertriglycéridémie, sexe féminin, ALAT > 2 N, rapport ASAT/ALAT > 1, taux Ig A élevé, HTA, et C-peptide, hépatosidérose. Toutefois, les différents scores proposés n'ont pas été validés. Ils peuvent toutefois aider à la décision de réaliser une biopsie hépatique. Classiquement, la biopsie n'est proposée que chez les malades > 40 ans, avec des ALAT > 2 N de manière répétée, ou en cas de suspicion de cirrhose.

La place des marqueurs sanguins de fibrose hépatique dans l'évaluation de la sévérité des stéato-hépatites reste à préciser.

4) Prise en charge thérapeutique (tableau 2)

Il est assez difficile d'avoir une idée précise de l'efficacité des traitements évalués en raison de l'hétérogénéité des études (population, objectifs, critères de jugement) et de leur manque de puissance.

Les mesures hygiéno-diététiques restent l'option actuellement la plus efficace à visée hépatique mais également cardio-vasculaire : perte pondérale progressive (environ 10 % du poids initial, 0,5 à 1,5 Kg/semaine), régime diététique équilibré (réduction calorique, fibres, acides gras polyinsaturés, exercice physique (utile indépendamment de la perte pondérale), arrêt de la consommation en boissons alcoolisées notamment en cas de fibrose hépatique, arrêt des traitements hépatotoxiques (amiodarone, tamoxifène....)).

Plusieurs molécules ont été évaluées. Les résultats sont à ce jour peu concluants. L'utilisation de ces différentes molécules repose sur des propriétés cytoprotectrices hépatiques (acide ursodésoxycholique), anti-oxydantes (vitamine E (10), silymarine, S adénylméthionine, betaïne (11)), antidiabétiques (metformine (12), thiazolidinediones (13)), ou hypolipémiantes (fibrates, statines). L'intérêt de saignées en cas de surcharge martiale hépatique a également été suggéré.

Références

- 1) Clark J, Brancati F, Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.
- 2) Dixon J, Bhathal P, O'Brien P. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
- 3) Neuschwander-Tetri B, Caldwell S. Non alcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
- 4) Bugianesi E, Leone N, vanni E et al. Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
- 5) Caldwell S, Oelsner D, Iezzoni J et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- 6) Harrison S, Kadakia S, Lang K et al. Non-alcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2714-24.
- 7) Brunt E. Non alcoholic steatohepatitis *Sem Liv Dis* 2004;24:3-20.
- 8) Angulo P, Keach J, Batts K et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-60.
- 9) Ratiu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- 10) Hasegawa T, Yonada M, Nakamura K et al. Plasma transforming growth factor β level and efficacy of β tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Alim Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
- 11) Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen R et al. Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-7.
- 12) Marchesini G, Brizi M, Giampaolo B et al. Metformine in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
- 13) Neuschwander-Tetri B, Brunt E, Wehmeier K, Oliver D, Bacon B. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.

Tableaux et figures

Tableau 1 : grade et stade des stéato-hépatites non alcooliques

Grade ou degré d'activité nécrotico-inflammatoire	
Grade 0	Activité absente ; stéatose discrète (< 30%), modérée (30 à 60 %), sévère (> 60 %)
Grade 1	Activité discrète
Grade 2	Activité modérée
Grade 3	Activité sévère
Stade ou degré d'extension de la fibrose hépatique	
Stade 0	Absence de fibrose
Stade 1	Fibrose périsinusoïdale centrolobulaire isolée
Stade 2	Fibrose portale et périportale
Stade 3	Septa porto-portes, porto-sushépatiques
Stade 4	Cirrhose