

ADIPOKINES ET NASH

Docteur Lawrence SERFATY – Hôpital Saint-Antoine, Paris.

La stéatose hépatique non alcoolique ou non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) représente la première cause d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux avec une prévalence estimée de 10 à 24% dans la population générale (1,2). Fréquemment associée à une insulinorésistance et indépendamment du surpoids, la stéatose hépatique non alcoolique est récemment devenue un des éléments du syndrome d'insulinorésistance (3). Dans 20 à 30 % des cas, elle peut s'associer à des lésions nécrotico-inflammatoires avec ou sans fibrose définissant alors une stéatohépatite non alcoolique ou NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis). Alors que la stéatose pure est d'évolution bénigne, la NASH est une hépatopathie potentiellement grave susceptible d'évoluer vers la fibrose dans plus de 50 % des cas, et la cirrhose dans 15 % avec risque d'hépatocarcinome (1).

Le diagnostic de NASH repose sur l'examen histopathologique du foie. Afin d'éviter une biopsie hépatique inutile chez la majorité des patients ayant une stéatose pure, l'identification de marqueurs prédictifs de stéatohépatite est indispensable pour l'optimisation de la prise en charge de ces patients. Chez 105 patients ayant une obésité morbide et biopsiés de façon systématique, Dixon et al ont retrouvé comme facteurs indépendants de NASH l'index d'insulinorésistance, la présence d'une HTA et d'une hypertransaminasémie (4). Les facteurs prédictifs de fibrose dans la NASH ont fait l'objet de 3 études rétrospective chez des patients biopsiés pour anomalie des tests hépatiques. Les paramètres indépendants étaient l'âge, l'IMC, l'activité ALAT, le ratio ASAT/ALAT >1 , l'existence d'une hypertriglycéridémie et l'existence d'un diabète (5-7). Cependant leurs valeurs prédictives médiocres incitent à rechercher d'autres marqueurs.

La pathogénie des lésions fibro-inflammatoires au cours du NASH reste méconnue. Selon la « two hits hypothesis », l'insulinorésistance conduisant à la stéatose pourrait être le premier hit et le stress oxydatif et les cytokines proinflammatoires le second hit (8). Les adipokines telles que la leptine, l'adiponectine, le tumor necrosis factor ? (TNF-?) et l'interleukine 6 (IL-6) sont des cytokines sécrétées par les adipocytes qui pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la NASH. Chez les patient ayant un syndrome métabolique, les taux circulants élevés de leptine, TNF-?, IL-6 et bas d'adiponectine ont été montrés comme favorisant l'insulinorésistance (9-11). Outre leur action sur le métabolisme glucido-lipidique, ces adipokines pourraient également moduler la réponse inflammatoire et la fibrogénèse hépatique (11). Les propriétés anti-inflammatoires de l'adiponectine ont été démontrées dans les modèles d'athérosclérose. En revanche, la leptine semble avoir un effet pro-inflammatoire par le biais d'une augmentation de la sécrétion de TNF?. Alors qu'elles ne sont pas exprimées dans le foie normal, l'adiponectine et la leptine sont surexprimées dans les modèle animaux de fibrogénèse hépatique (12). Des études récentes chez l'animal indiquent que les cellules étoilées du foie activées en myofibroblastes expriment la leptine, suggérant un effet profibrogénique de la leptine (13). Le TNF-? et l'IL-6 ont également des propriétés proinflammatoires (11).

En raison de leur possible implication dans la pathogénie des lésions de NASH, les adipokines circulantes pourraient être un marqueur non invasif pour différencier les patients ayant une NASH de ceux ayant une stéatose pure. Une étude a montré une corrélation positive entre leptine et degré de stéatose mais pas d'association significative avec la NASH (14). Chez des patients australiens ayant une stéatose non alcoolique, Hui et al ont montré qu'une hypoadiponectinémie était associée à des lésions de NASH indépendamment du niveau d'insulinorésistance (15). Ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études (16,17). A Saint-Antoine, nous avons montré dans une série rétrospective de patients ayant une stéatose non alcoolique que le rapport adiponectine/leptine et le degré

d'insulinorésistance étaient les 2 facteurs prédictifs indépendants de NASH (17). La combinaison de ces 2 paramètres permettait de prédire l'existence d'une NASH avec une aire sous la courbe à 0.9. En terme de fibrose, le niveau d'IL-6 circulante était un facteur prédictif indépendant. Ces résultats doivent être confirmés sur la cohorte prospective multicentrique CYTOL (18).

1. Angulo, P. (2002). "Nonalcoholic fatty liver disease." *N Engl J Med* 346(16): 1221-31.
2. Bellentani S, Tiribelli C (2001). The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *Journal of Hepatology* 35 : 531-537.
3. Marchesini, G., M. Brizi, *et al* (2001). "Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome." *Diabetes* 50(8): 1844-50.
4. Dixon, J. B., P. S. Bhathal, *et al* (2001). "Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese." *Gastroenterology* 121(1): 91-100.
5. Angulo, P., J. C. Keach, *et al*. (1999). "Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis." *Hepatology* 30(6): 1356-62.
6. Ratziu, V., P. Giral, *et al*. (2000). "Liver fibrosis in overweight patients." *Gastroenterology* 118(6): 1117-23.
7. Abrams GA, Kunde SS, et al. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004; 40:475-83.
8. Day CP, James OF (1998). Steatohepatitis : a tale of two "hits"? *Gastroenterology*; 114: 842-845.
9. Considine, R. V., M. K. Sinha, *et al*. (1996). "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans." *N Engl J Med* 334(5): 292-5.
10. Arita, Y., S. Kihara, *et al* (1999). "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 257(1): 79-83.
11. Vettor R, Milan G, et al (2005). Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:3-10
12. Yoda-Murakami, M., M. Taniguchi, *et al*. (2001). "Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver." *Biochem Biophys Res Commun* 285(2): 372-7.
13. Potter, J. J., L. Womack, *et al*. (1998). "Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression." *Biochem Biophys Res Commun* 244(1): 178-82.
14. Uygun, A., A. Kadaiyifci, *et al*. (2000). "Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis." *Am J Gastroenterol* 95(12): 3584-9.
15. Hui JM, Hodge A, et al (2004). Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology*; 40: 46-54.
16. Vuppala R, Marri S, et al (2005). Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study. *J Clin Gastroenterol*; 39: 237-42.
17. Lemoine M, Ratziu V, et al (2005). Serum adipokine levels predictive of liver injury in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*; 42: A24.
18. De Ledinghen V, Ratziu V, et al (2005). Pathological findings and predictive factors of liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol*; 42: A3.

Docteur Lawrence SERFATY
Service d'Hépatologie
Hôpital Saint-antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75751 PARIS CEDEX 12