

Stéatopathies non alcooliques (NASH)

Lawrence Serfaty

Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, INSERM UMR S 893, UPMC, Paris, France

La stéatose non alcoolique, qui correspond à l'accumulation d'acides gras libres sous forme de triglycérides dans l'hépatocyte, est encore trop souvent considérée comme une lésion fréquente mais bénigne, ne justifiant ainsi aucune prise en charge spécifique. Cette attitude a plusieurs raisons : 1) le regroupement sous une même dénomination d'entités physiopathogéniques différentes, 2) l'incertitude quant à la pathogénie des lésions hépatiques, 3) l'absence de marqueurs spécifiques, et donc la difficulté d'apprécier précisément l'impact clinique de la maladie et 4) des thérapeutiques encore insuffisamment développées.

La stéatose, ou plutôt les stéatopathies non alcooliques, ont des causes très diverses mais pourraient être schématiquement classées en trois grands groupes physiopathogéniques : les stéatopathies purement mitochondrielles, comme les stéatoses microvésiculaires d'origine médicamenteuse ou gravidique, qui peuvent aboutir à la défaillance hépatique; les stéatopathies par défaut d'exportation de VLDL, comme l'abétaliprotéinémie ou l'infection virale C, d'évolution bénigne; et enfin les stéatopathies par afflux d'acides gras libres (AGL), comme la stéatopathie métabolique (NAFLD en anglais) associée à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique, de très loin la plus fréquente et pouvant se compliquer de fibrose.

Le pronostic hépatique très différent de ces stéatopathies suggère que l'accumulation de triglycérides dans l'hépatocyte ne pourrait n'être qu'un simple signal. Ainsi, la stéatose en elle-même intervient probablement peu dans la pathogénie des lésions nécrotico-inflammatoires des stéatopathies métaboliques, lésions présentes dans environ 20% des cas et définissant la stéatohépatite non alcoolique (NASH en anglais) susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (1). En dépit d'une corrélation entre le pourcentage de stéatose et la sévérité des lésions fibro-inflammatoires, les études longitudinales indiquent que la stéatose pure, même sévère, évolue exceptionnellement vers la NASH et la cirrhose (1). L'insulinorésistance (IR), qui joue un rôle central dans la stéatogenèse par le biais d'un afflux portal d'AGL et d'une majoration de la lipogenèse intrahépatique, est associée au stress oxydant et aux lésions de NASH (2,3). L'amélioration de la stéatose mais également des lésions fibro-inflammatoires sous traitement insulinosensibilisant est en faveur du rôle

central attribué à l'IR au cours de la NASH (4). Parmi les nombreux mécanismes évoqués pour expliquer le lien entre IR et NASH, le concept de lipotoxicité est particulièrement convaincant. Les lésions fibro-inflammatoires seraient liées à l'accumulation d'AGL toxiques, comme les palmitates ou les céramides, non estérifiés en triglycérides qui eux sont peu toxiques (3,5). Ainsi, il a été montré dans les modèles animaux que le blocage de la synthèse des triglycérides était associé à une majoration des lésions fibro-inflammatoires parallèlement à une accumulation intrahépatique en AGL, suggérant que la stéatose pourrait être un mécanisme protecteur dans la survenue des lésions de NASH (6). Ces résultats suggèrent que les lésions de NASH pourraient être en rapport avec un afflux d'AGL dépassant les capacités d'estérification en triglycérides de l'hépatocyte et aboutissant à l'accumulation d'AGL toxiques, favorisant ainsi le stress oxydant et les lésions fibro-inflammatoires.

Le diagnostic de NASH pose deux problèmes majeurs : la nécessité d'une biopsie hépatique en l'absence de marqueur fiable et l'exclusion des autres causes d'hépatopathies chroniques, en particulier l'alcool. Ces difficultés diagnostiques sont à l'heure actuelle un obstacle à la prise en charge des patients, que ce soit en termes de dépistage, d'évaluation de la sévérité des lésions ou de traitement, comme cela était le cas chez les patients atteints d'hépatite non A non B avant la mise en évidence du virus C. Le développement de marqueurs indirects de NASH devrait permettre d'optimiser le dépistage dans les populations à risque comme les diabétiques ou les obèses, et ainsi d'éviter une biopsie inutile chez la majorité des patients ayant une stéatose pure d'évolution bénigne. Le rapport adiponectine/leptine sérique couplé au score de HOMA pourrait être intéressant pour distinguer NASH et stéatose pure (9). Les marqueurs non invasifs de fibrose, sériques ou physique par fibroscan, sont en cours d'évaluation dans la stéatopathie métabolique avec des performances diagnostiques voisines de celles observées dans les hépatites virales (8-10). Cependant une étude récente portant sur plus de 13000 patients évalués pour hépatopathies chroniques indique que l'obésité mais également le diabète sont une cause fréquente d'échec de mesure de l'élastométrie par le fibroscan (11). Il est probable que dans un avenir proche ces nouveaux outils diagnostiques permettent de mesurer l'impact clinique réel de la stéatopathie métabolique. Quant au caractère exclusif du diagnostic de NASH il doit être reconstruit, un patient alcoolique ou infecté par le virus C pouvant également être porteur d'une stéatopathie métabolique, celle-ci étant un facteur aggravant de fibrose, comme cela a été démontré dans l'hépatite C (12).

Les données sur l'histoire naturelle de la stéatopathie métabolique suggèrent que la progression de la maladie est lente et qu'une minorité de patients évoluent vers la cirrhose et

le carcinome hépatocellulaire (1). Parmi les causes de décès chez les patients, le foie arrive en 3^{ème} position, après le cancer et les maladies cardiovasculaires (1). La surmortalité cardiovasculaire observée chez les patients ayant une stéatopathie métabolique reste débattue : la stéatose est-elle une conséquence ou un facteur aggravant du syndrome métabolique aboutissant à l'athérosclérose ? Il a été montré dans plusieurs études de cohorte que la stéatopathie métabolique, ou ses marqueurs indirects comme l'activité des transaminases, étaient prédictifs d'accidents cardiovasculaires indépendamment des facteurs de risque classiques comme l'insulinorésistance et le syndrome métabolique (13,14). Il a également été montré chez les patients ayant une stéatose métabolique que les lésions hépatiques étaient corrélées de façon indépendante à l'épaisseur intima-média carotidienne, suggérant que la paroi vasculaire et le foie de ces patients partagent des médiateurs inflammatoires communs (15). Plus récemment a été développé le concept de lipotoxicité cardiaque définie par l'accumulation de graisse intra et extra péricardique chez de jeunes patients non diabétiques ayant une stéatose métabolique (16). Ces données suggèrent qu'au delà de ses conséquences hépatiques, la stéatopathie métabolique pourrait nécessiter une prise en charge spécifique chez les patients à risque cardiovasculaire. On ne peut cependant pas exclure que la stéatose ne soit là encore qu'un simple signal. Seules des études interventionnelles prospectives pourront répondre à cette question. Une autre conséquence extra hépatique de la stéatose est son influence sur l'équilibre du diabète chez les patients insulino-requérants, ce qui pourrait là encore justifier une prise en charge spécifique (17).

Le rôle central attribué à l'insulinorésistance au cours de la NASH justifie le recours à des traitements insulino-sensibilisants chez ces malades. La perte de poids associée à l'activité physique est actuellement le traitement de référence de l'insulino-résistance mais il est difficile à obtenir en pratique clinique justifiant le développement de traitements médicamenteux. Plusieurs molécules insulinosensibilisantes comme la metformine ou les glitazones ont été évaluées sur de petits effectifs de patients soulignant la difficulté de réaliser de grands essais dans la NASH (18,19). L'implication encore relativement modeste de l'industrie pharmaceutique n'est pas étrangère à cette situation. Une autre explication est la toxicité potentielle des nouvelles molécules comme les inhibiteurs des récepteurs aux cannabinoïdes (CB1) retirés précocement du marché en raison de leurs effets secondaires neuropsychiatriques. Dans l'avenir, des critères de jugement autres que l'atteinte hépatique, comme le risque cardio-vasculaire, devraient également permettre d'évaluer l'efficacité des traitements de la stéatopathie métabolique.

Références

1. Serfaty Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. *Diabetes Metab* 2008; 34(Pt 2): 634-7.
2. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
3. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 829-838.
4. Serfaty L. Pioglitazone: The beginning of a new era for NASH? *J Hepatol* 2007 : 160-162.
5. Mc Clain CJ, Barve S, Deaciuc I. Good fat/bad fat. *Hepatology* 2007; 45: 1343-46.
6. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1366-1374.
7. Lemoine M, Ratziu V, Minji K, et al. Serum adipokines levels predictive of liver injury in non- alcoholic fatty liver disease. *Liver Intern* 2009 (impression en cours).
8. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006 ; 6 : 1-13.
9. Angulo J, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
10. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008; 43: 720-8.
11. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with liver stiffness measurement failure and unreliable results using fibroscan : a five year experience in 13369 examinations. *J Hepatol* 2009 ; 50 : S52.
12. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon RE, Poupon R. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1807-1812.
13. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2119-2121.
14. Goessling W, Massaro J, Vasan RS, D'agostino RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1935-1944.
15. Targher G. Association between liver histology and early carotid atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (Letter). *Hepatology* 2005; 42: 974-975.

16. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008; 47 : 51-56.
17. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000 ; 49: 749-58.
18. Belfort R, Harrison SA, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307.
19. Ratziu V et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135: 100-10.