

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue Publiquement le 9 Avril 2014
Par Madame Badaoui Idouahman Fayza**

Les Stéatopathies hépatiques non alcooliques,

au sein de la population adulte :

Du diagnostic au traitement.

Membres du jury :

Président : M. Dine Thierry,
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille 2
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin.

Assesseur : M. Frimat Bruno,
Maitre de conférences associé de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille 2
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens.

Membre(s) extérieur(s) : Mme Cheval-Loeffler Liliane,
Pharmacien.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A M. Dine, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Durant mes études, j'ai pu apprécier la qualité de vos enseignements. Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.

A M. Frimat pour avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail, merci pour votre disponibilité, votre soutien et vos précieux conseils. Je vous prie d'accepter ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Mme Cheval qui m'a ouvert les portes de sa pharmacie et m'a permis d'acquérir les connaissances nécessaires à la pratique de ce métier. Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Cheval. En particulier Agnès : pour ton investissement, ton soutien et tes précieux conseils durant mon stage officinal.

A mes parents à qui je dédie ce travail. Merci pour votre soutien, vos encouragements, votre patience.

A mon mari Ichem, merci pour ta présence, ta collaboration, ta patience, ton soutien et ton amour.

A ma sœur Rachida et mes frères Rachid et Ahmed qui m'ont toujours encouragé tout au long de mes études.

A mes petits neveux et nièces (Soumeyya, Ilyès, Ihsane, Sana, Anas et Assiya) pour vos beaux sourires.

A toute ma famille, ma belle-famille et mes amies : merci de votre soutien.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	13
Introduction	15
Epidémiologie	17
Partie 1 : Stéatose et Stéatohépatite non alcooliques : deux entités récentes en Hépatologie clinique.....	19
A. Découverte originelle des NAFLD.....	19
B. Etiologies et facteurs associés aux stéatopathies hépatiques non alcooliques	19
1. Predispositions génétique et environnementale	19
a. La place du génome	19
b. Influence environnementale : implications nutritionnelles	20
b.1. Rôle des lipides de l'alimentation.....	20
b.2. Rôle des glucides de l'alimentation	20
b.3. Rôle des antioxydants de l'alimentation	21
2. Etiologies métaboliques : les stéatopathies hépatiques non alcooliques dites « primaires »	22
a. Syndrome métabolique	22
a.1. Définition générale	22
a.2. Première composante : Insulinorésistance	23
a.2.1. Rappel sur la signalisation physiologique de l'insuline et les tissus concernés	23
a.2.3. Mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance à l'insuline	24
a.3. Seconde composante : obésité androïde	25
a.3.1. Localisation et répartition du tissu adipeux	25
a.3.2. Rôle physiologique du tissu adipeux	25
a.3.3. Conséquences de l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral	26
a.4. Troisième composante : Dyslipidémie	26
a.5. Quatrième composante : Hypertension artérielle	27
3. Etiologies non métaboliques : les stéatopathies hépatiques non alcooliques dites « secondaires »	27
C. De la stéatose à la stéatohépatite : les caractéristiques histopathologiques	28
1. Rappel sur l'anatomie et histologie d'un foie sain	28
2. Appréciation histologique des lésions de stéatose hépatique	29
3. Appréciation histologique des lésions de stéatohépatite.....	29
a. Les principales lésions de souffrance cellulaire	29
b. L'activité nécrotico-inflammatoire	31
c. La fibrose.....	31
4. Evolution histologique de la stéatose vers la stéatohépatite : un hasard ou un lien de cause à effet ?	32

D. De la stéatose hépatique de l'obèse à la stéatohépatite, en l'absence d'intoxication alcoolique : quels sont les mécanismes physiopathologiques ?	32
1. Rôles respectifs des principales adipokines rencontrées lors des NAFLD	33
a. Adiponectine	33
b. Leptine	33
c. TNF- α : Tumor Necrosis Factor α	33
d. IL-6 : Interleukine-6	33
e. Résistine et Visfatine	34
f. Chimiokines.....	34
2. Théorie des « deux coups »	34
a. « Premier coup » ou stéatose hépatique	34
a.1. Rôle de l'obésité.....	34
a.2. Synthèse de novo d'acides gras ou lipogenèse hépatique	35
a.3. Défaut de sécrétion des VLDL.....	35
a.4. Stéatose hépatique : conséquence et/ou cause de l'insulinorésistance	36
b. « Second coup » ou stéatohépatite	37
b.1. Stress oxydatif.....	37
b.1.1. Rôle de la mitochondrie.....	37
b.1.2. Anomalies de production de cytokines.....	38
b.2. Peroxydation lipidique	39
b.3. Rôle du cytochrome	39
b.4. Rôle récent de l'homocystéine et de la S-Adénosylméthionine.....	40
b.5. Mécanismes de protection.....	41
E. Histoire naturelle et complications	41
1. Fibrose	41
a. Rôle des cellules étoilées et de Kupffer.....	41
b. Rôle du fer.....	41
c. Rôle des endocannabinoïdes et de leurs récepteurs	42
2. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire.....	43
a. Cirrhose	43
b. Carcinome hépatocellulaire	43
3. Complications extra-hépatiques : complications cardiovasculaires.....	44
Partie 2 : Diagnostic dans la pratique quotidienne	46
A. Diagnostic étiologique.....	46
B. Diagnostic Clinico-biologique et radiologique.....	47
1. Clinique	48
2. Biologique	49
a. Bilan hépatique	49
b. Hémogramme	50
c. Bilan ferrique	50
d. Bilan des comorbidités : les anomalies du syndrome métabolique	50

3. Radiologique : Techniques d'imagerie conventionnelle	51
a. Echographie	52
b. Tomodensitométrie (TDM) ou « Scanner »	52
c. Imagerie par Résonance magnétique (IRM)	52
C. Diagnostic histologique.....	53
1. Rappel des principales lésions histologiques rencontrées lors des NAFLD	53
2. Appréciation de la gravité des lésions histologiques des stéatopathies hépatiques non alcooliques	54
a. Classification de Matteoni.....	54
b. Classification de Brunt.....	54
c. NAS : NAFLD Activity Score	55
3. Méthode invasive utile au diagnostic histologique : PBH	56
a. Principe: En quoi consiste-t-elle ? Que montre-t-elle ?	56
b. Indications	57
c. Importance des facteurs clinicobiologiques prédictifs de fibrose: Qui et comment biopsier ?	57
d. Contre-indications	57
e. Avantages	58
f. Limites.....	58
4. Développement de méthodes non invasives d'évaluation des NAFLD	59
a. Diagnostic non invasif de la stéatose.....	59
a.1. Steatotest.....	59
a.2. Spectrométrie du proton ou spectroscopie par résonance magnétique.....	59
b. Diagnostic non invasif de la NASH	61
b.1. Marqueurs sériques.....	61
b.2. NASHTest	62
b.3. Mise en évidence de l'inflammation par imagerie	62
c. Diagnostic non invasif de la fibrose : intérêt dans le pronostic	62
c.1. Facteurs prédictifs de fibrose et classification de METAVIR	62
c.2. Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	63
c.3. Approche biologique.....	66
c.3.1. Les marqueurs sanguins et algorithmes cliniques.....	66
c.3.2. Les marqueurs sériques	67
c.3.2.1. Fibrotest	67
c.3.2.2. Mesure du taux d'acide hyaluronique.....	68
c.3.2.3. ELF Score ou Enhanced Liver fibrosis score	68
c.3.2.4. Limites des tests sériques.....	69
d. Combinaison Steatotest + NASHTest + Fibrotest : Fibromax	69
d.1. Principe	69
d.2. Interprétation des résultats	70
d.3. Avantages et limites	71
e. Perspective diagnostiques : Association des marqueurs sériques et de l'imagerie.....	72

D. Que peut-on néanmoins en retenir pour notre pratique quotidienne ?	74
1. Importance du diagnostic différentiel : NASH versus ASH.....	74
2. Quelles méthodes préférées (invasive/non invasive) ?.....	74
Partie 3 : Prise en charge éducative et thérapeutique	77
A. Généralités et prérequis.	77
B. Prise en charge du syndrome métabolique.....	77
1. Réduction pondérale : de la pédagogie au service de la thérapeutique	77
a. Stratégies de réduction pondérale : Importance des règles hygiéno-diététiques	77
a.1. Perspectives du traitement nutritionnel.....	78
a.2. Importance de l'activité physique.....	81
b. Traitement médicamenteux de l'obésité.	82
b.1. Prérequis	82
b.2. Orlistat (Xenical®, Alli®)	83
b.3. Sibutramine (Sibutral®)	87
c. Traitement chirurgical de l'obésité.	88
c.1. Buts	88
c.2. Technique.....	89
c.2.1. Restrictive	89
c.2.2. Mixtes	90
c.3. Avantages et limites de ces méthodes dans les NAFLD	91
2. Diabète et NAFLD : Rôle des insulinosensibilisants	93
a. Biguanides : Intérêt du Metformine.....	93
b. Thiazolidinediones.....	95
c. Analogues au GLP-1 : Intérêt d'exenatide et liraglutide	97
3. Traitements hypotenseur et hypolipémiant	99
a. Prise en charge de l'hypertension artérielle : potentiel du système SRA	99
b. Prise en charge des dyslipidémies	99
b.1. Importance de la diète riche en oméga 3 dans la NASH.....	99
b.2. Molécules hypolipémiantes.....	100
b.2.1. Place des Fibrates dans les NAFLD	100
b.2.2. Place des statines dans les NAFLD.....	101
C. Traitements hépatoprotecteur et antioxydant.....	102
1. Rôle de l'acide Ursodésoxycholique (Delursan®).....	102
2. Rôle de la vitamine E (Toco®).....	104
3. Rôle de la bétaine	105
D. L'avenir de la prise en charge des NAFLD : de nouvelles cibles thérapeutiques à l'horizon ; importance des approches thérapeutiques expérimentales... ..	106
1. Importance du système endocannabinoïdes : une nouvelle stratégie de traitement de la fibrose hépatique.....	106
2. Adipokines.....	107
a. Pentoxifylline	107
b. Rôle d'une adipokine protectrice : Adiponectine	108

3. Futur traitement prometteur : GFT-505.....	108
E. Traitements associés et Surveillance du malade	110
1. Principe	110
2. Place du pharmacien.....	112
Partie 4 : Illustration clinique de la difficulté de prise en charge des NAFLD	113
Conclusion	129
Bibliographie	130
Liste des figures	141
Liste des tableaux.....	143
Annexes	144

LISTE DES ABREVIATIONS

(Par ordre chronologique d'apparition)

- **NAFLD** : Stéatopathie non alcoolique
- **NASH** : Stéatohépatite non alcoolique
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **Cu/Zn SOD** : Cuivre/Zinc Superoxyde dismutase
- **Mn SOD** : Manganèse Superoxyde dismutase
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **IDF** : Fédération internationale du diabète
- **HOMA** : Homeostatic Model Assessment
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IRS** : Substrat au récepteur de l'insuline
- **PI3K ou PI3-Kinase** : Phosphatidyl-inositol 3 kinase
- **IL-1** : Interleukine de type 1
- **TNF- α** : Facteur de nécrose tumorale de type α
- **HDL** : Lipoprotéine de densité élevée
- **IGF-1** : Facteur de croissance à l'insuline de type 1
- **VLDL** : Lipoprotéine de très faible densité
- **HAART** : Traitement antirétroviral hautement actif
- **RES** : Réticulum endoplasmique
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **TGF- β** : Facteur de croissance tumorale de type β
- **GLUT-4** : Transporteur spécifique au glucose
- **NF κ B** : Nuclear Factor Kappa B : Facteur nucléaire Kappa B
- **JNK** : Jun N-terminal kinase :
- **SOCS3** : Inhibiteur du signal insulinique de type 3
- **MCP-1** : Monocyte chemoattractant protein-1
- **CC Chemokine** : Cystéine-cystéine chimiokine
- **AdipoR1** : Récepteur de type 1 aux adipocytes
- **SREBP-1** : Sterol Regulatory Element Binding Protein
- **PPAR γ** : Peroxisome Proliferator Activated receptor γ
- **AcylCoA** : Acyl Coenzyme de type A
- **PKC** : Protéine kinase de type C
- **ROS** : Espèce réactive de l'oxygène
- **GSH** : Glutathion
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- **MPO** : Myeloperoxydase
- **HNE** : 4-hydroxynonanal
- **MDA** : malonaldéhyde
- **TIMP-1** : Tissue inhibitor of metalloproteinase
- **COX** : Cyclo-oxygenase
- **CTGF** : Connective Tissue Growth factor
- **CB1, CB2** : Endocannabinoides 1 et 2
- **CRP** : Protéine C réactive
- **PPSB** : Prothrombine/ Proconvertine/ Facteur de Stuart/ Facteur antihémophilique de type B
- **CAGE** : Cut Down Annoyed Guilty eye opener

- **AUDIT**: Alcohol use disorders identification test
- **VGM**: volume globulaire moyen
- **CDT**: transferrine carboxy desialylée
- **ANI**: Alcoholic/non-alcoholic liver disease index
- **ALD**: Hépatopathie alcoolique
- **GGT ou γ -GT**: Gamma glutamyl tranférase
- **PAL ou ALP**: Phosphatases alcalines
- **PAI-1** : Plasminogène activateur inhibiteur de type 1
- **HOMA**: Homeostasis model assessment insulinorésistance
- **QUICKI**: Quantitative insulin sensitivity check index
- **PBH**: Ponction biopsie hépatique
- **TCA**: Temps Céphaline active
- **TP**: Taux de Prothrombine
- **CK-18**: Cytokératine 18
- **NADPH**: Nicotine adénine dinucléotide phosphate
- **PME**: Phospho-monoester
- **PDE**: Phospho-diester
- **ASH**: Stéatohépatite alcoolique
- **AEP** : Antiépileptique
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral
- **AMP** : Adénosine monophosphate
- **AMP- kinase** : Adénosine monophosphate kinase
- **FAS** : Synthétase d'acides gras
- **ADRP** : Adipose differentiation-related protein
- **TZDs** : Thiazolidinediones
- **GLP-1** : Glucagon like peptide 1
- **SRA** : Système Rénine Angiotensine
- **HMG-CoA** : Hydroxy méthylglutaryl-CoA réductase
- **AUDC** : Acide ursodésoxycholique
- **FXR** : Farnesoid X receptor
- **AUDC-LPE** :
- **SAM** : S-adenosyl méthionine
- **PTX** : Pentoxifylline
- **AFP** : Alpha-foeto protéine
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **MELD** : Model for end stage liver disease
- **TP** : Taux de prothrombine
- **HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- **FOGD** : Fibroscopie œsogastroduodénale

INTRODUCTION

Dans le contexte actuel épidémiologique des pays industrialisés, la croissance de l'obésité et du diabète de type II posent de nombreux problèmes de santé publique dont celui des stéatopathies hépatiques non alcooliques.

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques ou NAFLD (acronyme anglais pour *Non alcoholic fatty liver disease*) regroupent plusieurs entités anatomopathologiques allant de la simple stéatose à la stéatohépatite non alcoolique (connue sous le nom de NASH acronyme anglais pour *Non alcoholic Steatohepatitis*), voire la fibrose et/ou cirrhose sévères. Elles appartiennent à un vaste domaine pathologique auparavant très peu exploré, connu de nos jours sous le nom de syndrome métabolique caractérisé principalement par les états d'obésité et d'insulinorésistance.

La stéatose hépatique correspondant à l'accumulation d'acides gras libres sous forme de triglycérides dans l'hépatocyte est encore trop souvent sous-estimée et considérée comme une affection certes fréquente mais bénigne, ne justifiant ainsi aucune prise en charge spécifique ou d'examen approfondis.

La stéatohépatite non alcoolique a été décrite pour la première fois en 1980 par Ludwig et ses collaborateurs. [1] C'est une pathologie dont l'amplitude et les répercussions sont de plus en plus préoccupantes dans le monde médical. Elle correspond à une affection métabolique acquise, simulant parfaitement une hépatopathie alcoolique, mais survient en dehors de toute consommation excessive d'alcool. Les lésions hépatiques qui lui sont attribuées sont celles de la stéatose couplées à un stress inflammatoire d'où le nom de stéatohépatite. Ces lésions sont susceptibles de progresser vers la fibrose, la cirrhose voire le carcinome hépatocellulaire mettant en jeu le pronostic vital des patients.

Malgré sa reconnaissance tardive, elle est devenue près de 30 ans plus tard l'une des maladies hépatiques les plus fréquentes dans le monde.

L'explication d'un tel essor est surtout épidémiologique positionnant ainsi la stéatohépatite non alcoolique en tant que troisième motif de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique et l'hépatite virale de type C.

La question sur leurs conséquences est sujet qui suscite de nombreux débats.

Les pathologies cardiovasculaires et le diabète ont longtemps été considérés comme les principales causes de surmortalité au sein de la population obèse. Il est admis depuis quelques années, que le bilan de l'obésité ainsi que celui du diabète de type II doit désormais comporter une exploration hépatique systématique.

En effet, la démonstration que la NASH puisse se compliquer en carcinome hépatocellulaire de diagnostic assez tardif souligne de manière incontestable la gravité de cette pathologie.

Cette maladie est associée à des difficultés diagnostiques qui constituent à l'heure actuelle un obstacle à la prise en charge des patients. La recherche de la thérapeutique optimale est un domaine en plein essor puisqu'aucun traitement codifié suffisamment efficace n'a été trouvé à ce jour. De nombreuses molécules ont été testées mais toujours hors AMM.

Bien que les stéatopathies non alcooliques se présentent dans un cadre épidémiologique assez évocateur, l'absence d'éducation de certains professionnels de santé, en particulier médecins non hépatologues ainsi que pharmaciens, quant à la possibilité d'une atteinte hépatique due non seulement à l'obésité mais également au diabète, font que cette affection est le plus souvent sous-estimée par le grand public.

A partir de données récentes de la littérature, cette thèse a pour objectif d'élargir le champ de nos connaissances sur une pathologie dont la prévalence et sévérité sont inquiétantes. De nombreuses interrogations y seront soulevées : Les patients souffrant de stéatose hépatique vont-ils nécessairement évoluer en stéatohépatite? Quels sont les mécanismes à l'origine de cette évolution? Comment expliquer les complications possibles en cirrhose voire en carcinome hépatocellulaire? Quels sont les outils diagnostiques mis à disposition ? Quelle prise en charge globale et quelle efficacité pour la thérapeutique ?

Dans un premier temps, il sera important de définir les principales caractéristiques étiologiques, histologiques ainsi que physiologiques de cette pathologie.

Dans une deuxième partie, nous allons aborder les différentes méthodes de diagnostic ainsi que leur limite dans la pratique clinique quotidienne.

Une troisième partie s'intéressera à la difficulté de la prise en charge. Les perspectives thérapeutiques nourrissant les espoirs seront également présentées.

Enfin, nous illustrerons ce travail par le biais d'un cas clinique issu de l'hôpital Claude Huriez à Lille, service des Maladies de l'Appareil Digestif du Professeur A. Cortot soulignant l'importance du dépistage et de la prise en charge mais également leur difficulté, en pratique quotidienne.

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence des stéatopathies hépatiques non alcooliques est estimée entre 6.3 et 30% dans le monde entier. Elle affecte entre 20 et 30% des sujets de la population occidentale et jusqu'à 90% des personnes atteintes d'obésité morbide. La NASH quant à elle touche entre 2 et 3% de la population générale et environ 37% de la population obèse. [2,3]

Cette prévalence est à corréliser avec la croissance dramatique de l'obésité, de l'insulinorésistance et du diabète de type 2 que connaissent la majorité des pays industrialisés (affectant respectivement 15 à 30% et 7 à 15% des sujets). Ils constituent les principales caractéristiques du syndrome métabolique à l'origine des NAFLD ; syndrome affectant plus de 25% de la population occidentale de nos jours.

Ce phénomène grandissant de jour en jour, affecte surtout les pays industrialisés dans lesquels l'hygiène de vie est à déplorer : sédentarité et mauvaise habitude alimentaire semblent être le quotidien de nombreux d'entre nous. De récentes études épidémiologiques ont pu montrer que la prévalence des NAFLD touchant entre 10 et 15% les personnes sans surpoids est comprise entre 70 et 90% chez la population obèse. De manière similaire, la prévalence de la NASH d'environ 3% chez les personnes sans surpoids est comprise entre 15 et 20% chez les obèses. [3]

L'ampleur de l'épidémie d'obésité laisse présager que la fréquence et la sévérité des stéatopathies non alcooliques ne cesseront d'augmenter dans les années à venir. [3-5]

Outre l'obésité, le diabète de type II associé à une insulinorésistance et l'hyperlipidémie sont retrouvés dans une large proportion de patients avec une NAFLD. Nous estimons entre 40 et 70% la prévalence des NAFLD au sein de la population diabétique de type II et entre 20 et 75% celle des NASH au sein de cette même population.

Concernant la population avec une hyperlipidémie (hypertriglycémie et/ou hypercholestérolémie), on estime entre 20 et 81% les patients avec une NAFLD. [4,5]

Cependant, il reste difficile d'apprécier la prévalence exacte des NAFLD car elles sont le plus souvent asymptomatiques : 30 à 50% des patients présentent une hépatomégalie.

Leur diagnostic nécessite une investigation rigoureuse éliminant toute consommation excessive d'alcool et les autres étiologies (virales, médicamenteuses...). De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle d'outils diagnostiques spécifiques aux NAFLD, à part la biopsie mais qui ne peut être systématiquement pratiquée.

Les stéatopathies non alcooliques se positionnent comme l'un des premiers motifs de consultation pour perturbation du bilan hépatique (augmentation anormale des transaminases persistant sur une période d'au moins 6 mois). En France, entre 50 et 90% des patients hospitalisés pour NAFLD ont leur bilan hépatique perturbé. [2,3]

Il est désormais admis que la stéatohépatite non alcoolique affecte autant la population masculine que féminine, d'âge moyen (40-50ans).

Elle affecte toutes les ethnies mais avec une prévalence plus élevée chez les populations hispanique, européenne et américaine par rapport à la population africaine. Ces différences sont principalement liées aux habitudes alimentaires. [5,6]

Il est important de signaler l'incidence de ces pathologies au sein de la population pédiatrique. Elles affectent 3% de la population pédiatrique générale et jusqu'à 53% des

enfants obèses. [3]

L'évolution de la NAFLD est variable et seule une minorité des patients va progresser vers les stades ultimes de la maladie avec un risque accru de développer certaines pathologies secondaires au syndrome métabolique. En effet, le risque de diabète est augmenté de 2.5, le risque de décès par maladies cardiovasculaires est deux fois plus élevé. [3]

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées afin d'évaluer le degré d'évolution de la stéatose hépatique à l'origine bénigne. Le suivi des données histopathologiques a pu mettre en évidence une stabilité des lésions histologiques dans 59% des cas, une régression de celles-ci dans 13% et une progression vers la fibrose ou cirrhose dans 28% des cas.

La NASH quant à elle, possède un profil d'évolution plus défavorable à la survie du patient. Considérée comme une hépatopathie avancée, les lésions restent stables spontanément dans 54 % des cas, s'améliorent dans 4% des cas et s'aggravent dans 42%. Bien que l'évolution de la fibrose soit lente par rapport aux maladies alcooliques du foie, celle-ci est loin d'être négligeable. En effet, lorsque le diagnostic est posé : 30 à 40% sont déjà au stade de fibrose hépatique dont 25% à un stade avancé et 10 à 15% présente une cirrhose. La NASH progresse vers la cirrhose dans 10 % des cas en 20 ans. [7]

Elle serait responsable de 13% des carcinomes hépatocellulaires. Ce qui est loin d'être négligeable et met en avant le fait que la NASH ne soit pas une pathologie bénigne et est reconnue désormais comme une cause majeure de cirrhose cryptogénétique (50% de ces cirrhoses seraient liées à la NASH), la conduisant à la troisième place des motifs de transplantation hépatique, après la cirrhose d'origine alcoolique et l'hépatite virale de type C.

La gravité potentielle de la NASH est également mise en évidence par l'augmentation significative de la mortalité hépatique mais également de la mortalité globale, par rapport à la population générale. [8]

Bien que la progression de ces stéatopathies non alcooliques soit le plus souvent lente, asymptomatique et que seule une minorité de patients soit exposée au risque de carcinome hépatocellulaire, c'est en raison de sa forte prévalence qu'elle pourrait devenir dans les années à venir la première cause de cirrhose voire de carcinome hépatocellulaire.

Une véritable médiatisation autour de cette hépatopathie s'est créée ces dernières années auprès des professionnels de santé qui se sont attachés à développer de nombreuses études afin de mieux comprendre cette nouvelle entité et tenter de développer les traitements les plus adéquats. [8]

Quoiqu'il en soit, les données épidémiologiques actuelles placent ces hépatopathies en véritable problème de santé publique sous-estimé.

Partie 1 : Stéatose et stéatohépatite non alcooliques : deux entités récentes en Hépatologie clinique

A. Découverte originelle

Le premier lien entre la stéatose hépatique et l'obésité fut établi en 1958 par Westwater JO et Fainer D. [9]

La NASH fut mise en évidence, en 1980, par un travail mené par Ludwig et son équipe sur un groupe de 20 patients, suivis sur une durée de 10 ans à la Mayo Clinic, majoritairement de sexe féminin (60%), obèses (90%), diabétiques (25%) et atteints d'une hyperlipoprotidémie (25%). Il mit en évidence sur le plan clinique une hépatomégalie chez 85% de ces patients ainsi qu'une élévation des transaminases (ALAT et ASAT) chez 90% d'entre eux. Sur le plan histologique, la ponction biopsie hépatique trouva plusieurs lésions d'hépatite dont une stéatose macro vésiculaire associée à une inflammation lobulaire de différents degrés de sévérité à hauteur de 100%, la présence de corps de Mallory ainsi qu'une fibrose chez 70% d'entre eux, enfin une cirrhose fut décelée dans 15% des cas. Au terme de ces recherches, la conclusion fut que ces lésions retrouvées chez des personnes diabétiques obèses sont semblables à celles retrouvées chez un foie d'une personne atteint d'une hépatopathie chronique d'origine alcoolique. Ainsi le terme de NASH fut utilisé pour la première fois afin de désigner une hépatopathie chronique ressemblant sur le plan clinique et histologique à une maladie alcoolique du foie, cependant décelée chez des patients ne consommant pas d'alcool de manière régulière (à savoir moins de trente grammes d'alcool par jour pour l'homme et moins de vingt grammes d'alcool par jour pour la femme). [1]

Toutes ces caractéristiques histologiques citées ci-dessus seront détaillées par la suite.

B. Etiologies et facteurs associés aux stéatopathies non alcooliques

1. Prédispositions génétique et environnementale

a. La place du génome

Les stéatopathies non alcooliques apparaissent comme une hépatopathie complexe où les facteurs génétiques ont toute leur importance. (*Tableau 1*)

De récentes études suggèrent que des facteurs génétiques/familiaux représentent d'importants déterminants de la progression des NAFLD : il existe donc une prédisposition aux NAFLD (susceptibilité ainsi que transmissibilité des facteurs de risques des NAFLD semblent être portées par le phénotype).

L'importance de ces facteurs génétiques et de leurs mutations respectives varient d'une population à une autre et fonction du mode de vie : c'est la notion de polymorphisme génétique.

Sur les bases des constats admis lors des diverses études, le rôle des gènes est à l'heure actuelle une piste thérapeutique intéressante : un screening génétique complet avant tout diagnostic et prise en charge semblerait une aide utile en clinique. Cela reste limité car rappelons tout de même que ces études n'ont pas été menées à grande échelle et reste des méthodes très coûteuses. [3,4]

Les facteurs ethniques semblent jouer un rôle dans l'histoire familiale des NAFLD. En effet, certaines études ont pu démontrer que la prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique était plus élevée dans la population hispanique, européenne et américaine que chez les afro-américains. Ceci serait lié essentiellement aux habitudes alimentaires. [2,10]

Etudes	Mutation sur gène de :	Anomalies associées
Chalasanani, 2010	Collagène III α 1 (COL13A1)	Lésions histologiques de fibrose et inflammation lobulaire
Younossi, 2013	Métabolisme lipidique (PNPLA3)	Sévérité des lésions de stéatose, d'inflammation et de fibrose visibles au cours de la NASH

Tableau 1 : Exemples de mutations à l'origine de lésions visibles au cours des NAFLD. D'après Younossi Z.M. et al. Systematic review with meta-analysis : non-alcoholic steatohepatitis- a case for personalised treatment based on pathogenic targets. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39: 3-14.

b. Influence environnementale: Implications nutritionnelles

L'effet direct du type d'alimentation sur le développement des stéatopathies non alcooliques ainsi que sur leur évolution a bien été établi. (Figure 1) Cet effet est d'autant plus défavorable que le sujet est sédentaire. Cette partie va s'intéresser sur les déterminants alimentaires impliqués dans le développement des NAFLD.

b.1. Rôle des lipides de l'alimentation

Le type de macronutriments en particulier le type de lipides et d'acides gras pourrait favoriser la progression des lésions de stéatose ainsi que de stéatohépatite, en dehors de leur rôle dans l'obésité et le diabète de type II.

En effet, on a pu démontrer qu'un régime riche en acides gras saturés (ex : acide stéarique, palmitique...) et pauvre en acides gras polyinsaturés (ex : acide oléique, linoléique...) favoriserait rapidement l'apparition d'une insulino-résistance et par conséquent d'une stéatose hépatique. Par ailleurs, l'augmentation de ce flux d'acides gras au niveau hépatique conduirait à des lésions de fibrose (caractéristique de la stéatohépatite) par mécanismes de peroxydation lipidique ainsi que de nécrose hépatocytaire (ces mécanismes seront détaillés par la suite).

b.2 Rôle des glucides de l'alimentation

Une étude datant de 2006 a pu démontrer que les lésions de stéatose n'étaient pas liées à la quantité de glucides ingérée par les patients mais plutôt à leur index glycémique.

L'index glycémique permet de caractériser la réponse glycémique induite par les différentes formes d'hydrates de carbones constituant l'alimentation. [11]

Ces études ont conduit à la conclusion qu'un index glycémique élevé pourrait entraîner par hyperglycémie ainsi que par hyper insuliniémie postprandiales, une augmentation de la résistance à l'insuline et donc favoriser le développement d'un diabète.

Cependant, certains travaux ont pu démontrer que le fructose dont l'index glycémique est particulièrement bas pourrait par stimulation de la lipogenèse de novo contribuer au développement d'une obésité.

Quoiqu'il en soit, nous observons une accumulation de données issues de la « Health Professionals follow up study » et de la « Nurses Health study », suggérant qu'une alimentation pauvre en fibres et riche en glucides d'index glycémique élevé (à l'exception du fructose) contribuerait au développement d'un diabète et/ ou d'une obésité responsables d'une stéatose hépatique voire de lésions de stéatohépatite, en l'absence de prise en charge. [11]

b.3. Rôle des antioxydants de l'alimentation

Les apports alimentaires en antioxydants sont essentiels pour l'équilibre de notre système de défense. Celui-ci est composé de divers composants qui interagissent entre eux à différents niveaux: plasmatique, membranaire et cellulaire.

On y retrouve principalement:

- les systèmes non enzymatiques liposolubles dont la vitamine E.
- les systèmes non enzymatiques hydrosolubles dont la vitamine C.
- les systèmes enzymatiques de défense primaire dont la Cu/Zn SOD (Cuivre Zinc Super Oxyde Dismutase) présente dans le milieu extracellulaire, la matrice mitochondriale, le cytoplasme; la Mn-SOD (Manganèse Super Oxyde Dismutase) présente dans la mitochondrie; la catalase; la glutathion peroxydase.

Ce pool d'antioxydants dépend des apports alimentaires.

Depuis quelques temps, nous observons une accumulation d'indices suggérant qu'au cours de la stéatose et de la NASH, une diminution des capacités anti oxydantes ainsi qu'une augmentation des produits d'oxydation des lipides et des protéines seraient observées.

Connaitre dès lors les déterminants alimentaires spécifiques des NAFLD dont la NASH semble jouer un rôle important dans la compréhension de la pathogenèse ainsi que dans le développement de nouvelles thérapeutiques plus ciblées. [12]

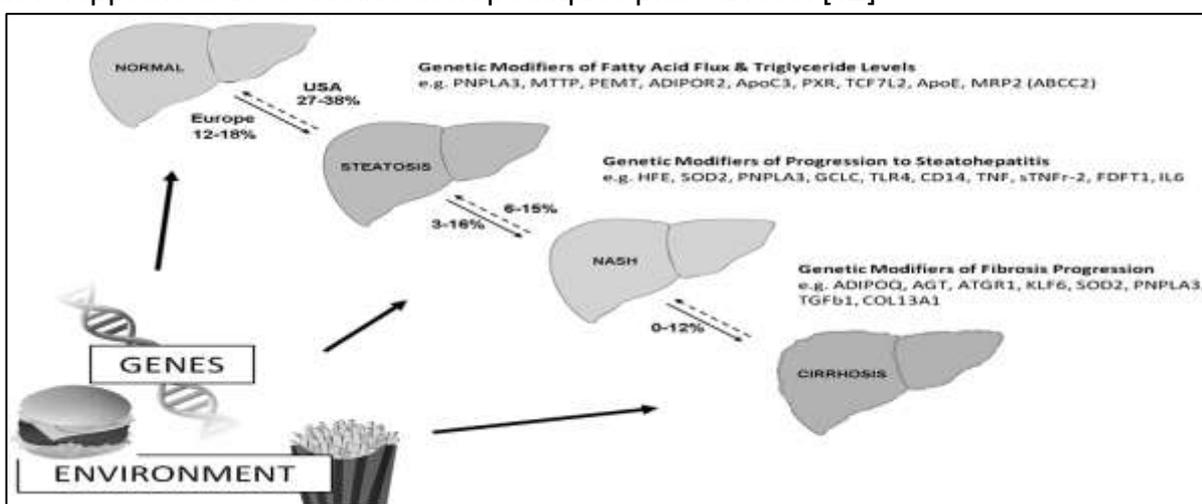


Figure 1: Illustration des modifications génétiques et environnementales visibles au cours de la progression de la stéatopathie hépatique non alcoolique. D'après Quentin M. Anstee, Ann K. Daly, Christopher P. Day, Genetic modifiers of non alcoholic fatty liver disease progression, *Biochimica et Biophysica Acta* 1812. 2011; 1557-1566.

2. Etiologies métaboliques: Les stéatopathies non alcooliques dites « primaires »

a. Syndrome métabolique

En dehors de l'alcool qui reste la première cause de stéatose et de stéatohépatite, les autres étiologies non alcooliques regroupent principalement les anomalies du métabolisme glucidique et/ou lipidique. Dans la littérature, les stéatopathies non alcooliques sont considérées comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. [13]

a.1. Définition générale

La définition a évolué depuis quelques années. Inventé par Reaven en 1980, le syndrome métabolique fut premièrement dénommé syndrome X puis syndrome d'insulinorésistance. A l'heure actuelle, il se définit comme l'association complète ou partielle de plusieurs anomalies métaboliques à savoir : l'hypertrophie du tissu adipeux abdominal viscéral et sous-cutané se manifestant par une augmentation du tour de taille, des troubles de la tolérance au glucose, d'une résistance à l'insuline, d'une dyslipidémie ainsi que d'une hypertension artérielle. Les facteurs impliqués dans sa survenue sont principalement liés au mode de vie : mauvaise alimentation et sédentarité.

Deux principales définitions ont été proposées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et celle de l'IDF (International Diabetes Federation).

La plus récente est celle proposée par l'IDF dont l'élément indispensable à la définition est le tour de taille reflétant l'augmentation du tissu adipeux périviscéral. Elle inclut l'origine ethnique. (Tableau 2) [14]

Obésité centrale	Tour de taille:
	Sujet européen: H \geq 94 cm, F \geq 80 cm
	Sujet américain: H \geq 102cm, F \geq 88cm
	Sujet asiatique: H \geq 90cm, F \geq 80cm
Plus 2 critères parmi:	
Elévation des triglycérides*	\geq 1,7mmol/L (1,5g/L) ou traitement spécifique
Baisse du HDL-Cholestérol*	H < 1,03mmol/L (0,4g/L); F < 1,29mmol/L (0,5g/l) ou traitement spécifique
Elévation de la pression artérielle	Systolique \geq 130mmHg ou diastolique \geq 85mmHg ou traitement spécifique
Elévation de la glycémie*	\geq 5,6mmol/L (1,0g/L) ou diabète de type 2 connu
⇓ Rechercher systématiquement	
Présence d'une stéatopathie métabolique	Stéatose à l'échographie ou stéatopathie métabolique diagnostiquée sur une biopsie hépatique après avoir éliminé les causes secondaires de stéatopathies,
H: Homme; F: Femme; HDL: High Density Cholesterol; * à jeun	

Tableau 2 : Association du syndrome métabolique et des stéatopathies métaboliques. D'après R.Anty et al. les stéatopathies métaboliques : conséquences hépatiques du syndrome métabolique, Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007 ; 31 :1127-1134

Le syndrome métabolique connu depuis bien longtemps des endocrinologues ainsi que des hépatologues, joue un rôle central dans la pathogénicité de la NASH. C'est pour cette raison qu'elle est décrite comme son expression hépatique, dans de nombreuses sources de littérature.

Comme l'a suggéré le travail de Dixon et col. , la prévalence de la NASH augmente avec le cumul de facteurs de risque métabolique. Dans cette étude, la NASH était observée chez 75% des patients présentant un diabète et une HTA, alors qu'elle n'était présente que chez 7% des malades ne souffrant ni de diabète, ni d' HTA.

Par ailleurs, il a été également démontré que la sévérité de l'atteinte hépatique et la progression de la stéatose simple vers la stéatohépatite seraient plus importantes chez les personnes cumulant plusieurs facteurs de risque du syndrome métabolique. (Figure 2) [15]

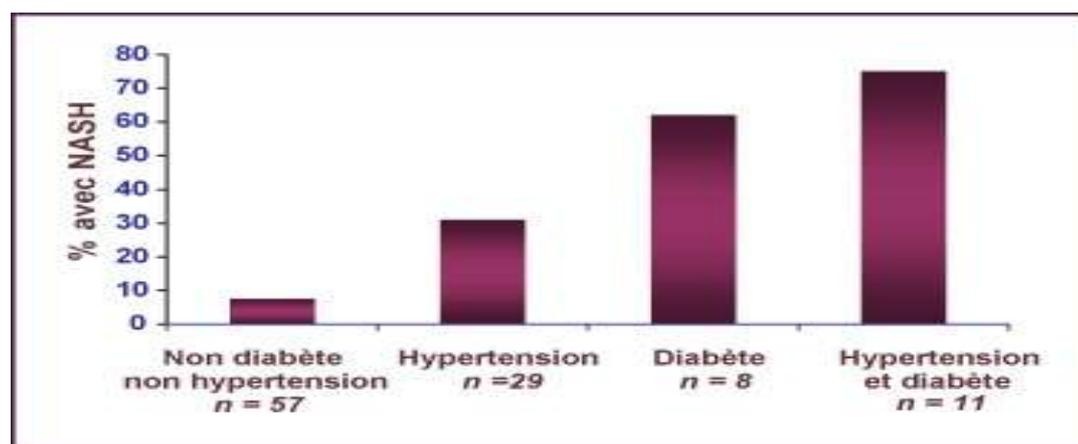


Figure 2 : Fréquence de la NASH au cours du syndrome métabolique. D'après Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. *Non alcoholic fatty liver disease: Predictors of non alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001; 121: 91-100.*

Connaitre les différentes composantes de ce syndrome permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine des NAFLD.

a.2 Première composante : Insulino-résistance

La définition de l'insulinorésistance est physiopathologique ; elle correspond à la réduction de l'action de l'insuline sur les tissus cibles.

Elle peut se produire de manière physiologique et correspondre à une réponse d'adaptation à des situations telles que la grossesse, période de jeûne. A l'inverse, elle peut être pathologique lors de situations d'obésité, de diabète.

Elle se définit par une diminution de la capacité de réguler le taux de glucose plasmatique pour une concentration quelconque d'insuline plasmatique. On assiste à une résistance aux effets de l'insuline sur la captation, le métabolisme du glucose et des lipides (particulièrement à leur stockage.). [16]

a.2.1 Rappel sur la signalisation physiologique de l'insuline et les tissus concernés

Le rôle principal de l'insuline est anabolique ; en effet, il consiste en la mise en réserve et l'utilisation de substrats énergétiques de nature glucidique ou lipidique.

L'insuline va agir sur trois tissus cibles : le tissu adipeux constitué d'adipocytes, le tissu hépatique composé d'hépatocytes et le tissu musculaire de myocytes.

Elle va permettre non seulement l'entrée de glucose dans le muscle mais également la synthèse de glycogène dans celui-ci et le foie, l'inhibition de la production hépatique de glucose et de la production des acides gras par le tissu adipeux (action anti-lipolytique), enfin la synthèse de réserves lipidiques stockées dans le tissu adipeux.

L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de la molécule d'insuline sur son récepteur spécifique présent à la surface de ces tissus. Celui-ci appartient à la famille des récepteurs à activité Tyrosine kinase qui une fois activé, va s'auto phosphoryler mais également phosphoryler son principal substrat appelé IRS (Insulin Receptor Substrate), sur un résidu de tyrosine. Cette voie est celle de la PI3 kinase (Phosphatidyl-inositol 3 kinase). (*Figure 5*) [16]

a.2.3. Mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance à l'insuline

L'insulinorésistance est due au blocage physiologique de la voie PI3 kinase. Ceci est dû à la phosphorylation sur des résidus de thréonine ou sérine du récepteur spécifique à l'insuline et de son substrat IRS. Une fois phosphorylés, ces résidus deviennent inactifs et bloquent ainsi la transmission du signal à l'insuline, induisant une insulinorésistance au niveau du foie. (*Figure 5*)

Ceci va donc induire une augmentation de la production de glucose et donc une hyperglycémie à jeun. A partir de là, deux situations possibles :

- l'hyperglycémie induit une augmentation de la production d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans afin de maintenir une glycémie normale : état d'hyper insulinémie.

- l'état d'hyper insulinémie devient insuffisant et la situation de normo glycémie va se détériorer en intolérance au glucose puis diabète.

Les agents susceptibles d'induire cette insulinorésistance sont principalement les acides gras libres circulants, les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α) sécrétés en excès par le tissu adipeux, au cours du syndrome métabolique. [16]

Ceci a pour conséquences des perturbations :

- glucidiques : diabète de type II
- lipidiques : distribution androïde du tissu adipeux, hypertriglycémie, diminution du HDL-cholestérol, entraînant des complications hépatiques et vasculaires.

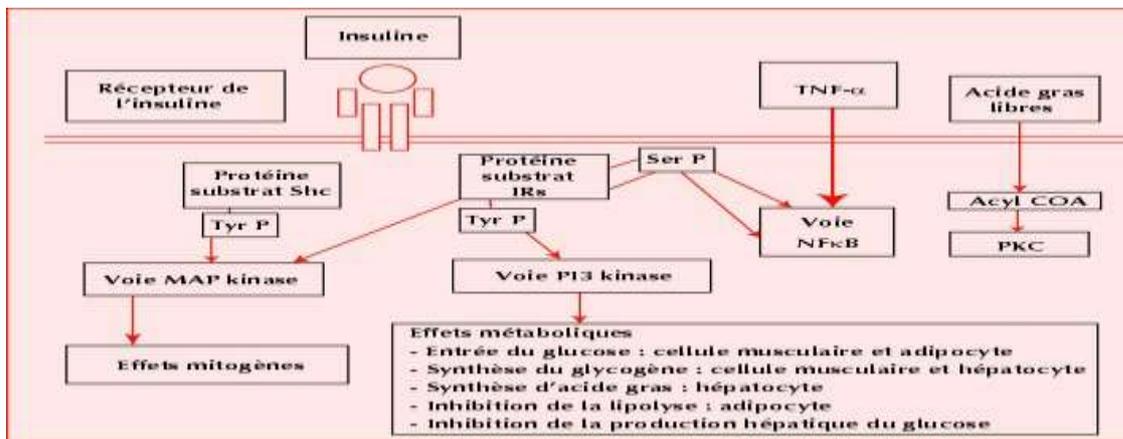


Figure 3 : Mécanismes moléculaires de la signalisation par l'insuline et de la résistance à l'insuline. D'après Jacqueline Capeau, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux, Syndrome Métabolique et insulino-résistance : physiopathologie, Dossier- Syndrome métabolique, mt cardio 2006 ; 2 (2) :155-64.

a.3 Seconde composante : Obésité androïde

L'obésité est définie par un excès de masse grasse conduisant à un surpoids néfaste pour la santé. Nous distinguons deux types d'obésité :

-l'obésité gynoïde où l'excès de masse grasse est concentré au niveau des membres inférieurs.

-l'obésité androïde où l'excès de masse grasse est concentré au niveau des membres supérieurs (celle qui nous intéresse dans le cadre de notre exposé).

a.3.1 Localisation et répartition du tissu adipeux

Le tissu adipeux est composé d'adipocytes provenant de la différenciation de cellules mésenchymateuses sous l'influence de certains stimuli hormonaux tels que l'insuline, les catécholamines, l'IGF1 (acronyme anglais pour facteur de croissance insulinoïque de type 1).

On distingue deux principales localisations du tissu adipeux : sous-cutané et viscéral.

La répartition de ce tissu est importante ; localisé au niveau des membres inférieurs il est peu actif, à l'inverse localisé dans les membres supérieurs il devient alors très actif.

Le tissu adipeux viscéral est plus particulièrement associé aux NAFLD. En effet, certains travaux ont pu démontrer que ce tissu adipeux est plus résistant aux effets anti-lipolytiques de l'insuline, et qu'il était directement relié au foie par la circulation sanguine portale. De plus, il a été démontré qu'une augmentation du tissu adipeux viscéral était associée à une augmentation plus importante du contenu en lipides hépatiques, que celle provoquée par le tissu adipeux sous-cutané. [16]

a.3.2 Rôle physiologique du tissu adipeux

En situation physiologique, le tissu adipeux sous-cutané va libérer les acides gras stockés après un repas aux muscles pour fonctionner alors que le tissu viscéral travaille de concert avec le foie et lui envoie les acides gras : source d'énergie.

La fonction endocrine du tissu adipeux correspond à la sécrétion d'adipokines qui régulent non seulement le métabolisme énergétique (prise alimentaire, sensibilité à

l'insuline, métabolisme lipidique) mais également l'état inflammatoire de l'organisme (figure 6). Le rôle respectif de chacune sera décrit ultérieurement. [16]

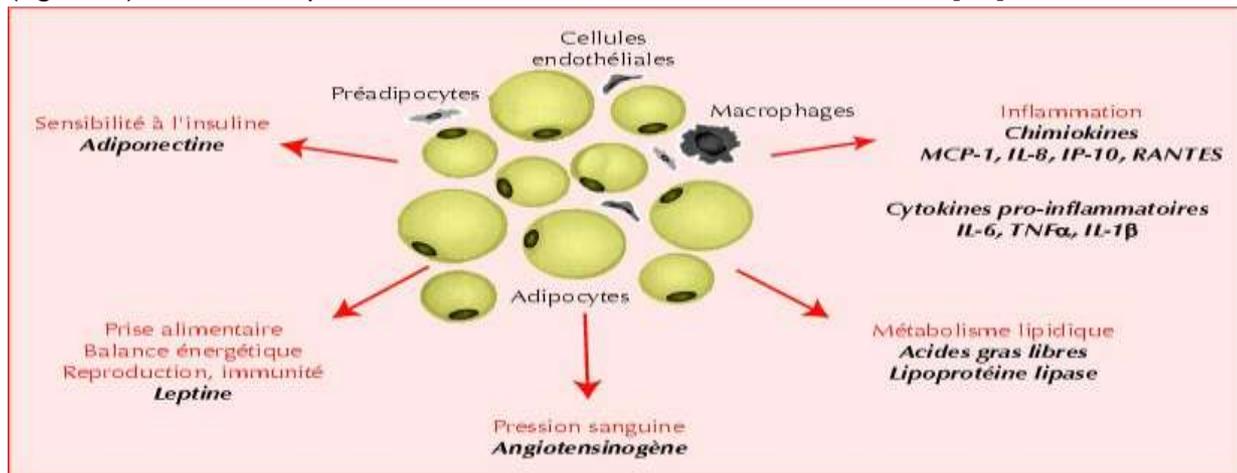


Figure 4: Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte. D'après Jacqueline Capeau, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux, *Syndrome Métabolique et insulino-résistance : physiopathologie, Dossier- Syndrome métabolique, mt cardio. 2006 ; 2 (2) :155-64.*

a.3.3 Conséquences de l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral :

En situation d'adiposité pathologique à savoir l'obésité, les apports énergétiques deviennent supérieurs aux besoins, ce qui va induire une augmentation en :

- nombre des adipocytes induisant une hyperplasie du tissu adipeux.
- taille des adipocytes induisant une hypertrophie du tissu adipeux.

Cette situation d'hypertrophie du tissu adipeux viscéral rencontrée dans le syndrome métabolique, va conduire à une exacerbation de la lipolyse. Ce qui conduit à une augmentation du flux d'acides gras libres circulants vers le foie via la vascularisation portale et par conséquent une augmentation de celle des triglycérides qui vont s'accumuler dans le foie.

Cette hypertrophie est également responsable des variations en concentrations d'adipokines sécrétés par le tissu adipeux ce qui va modifier :

- l'état inflammatoire au niveau hépatique qui sera exacerbé
- la sensibilité à l'insuline de l'organisme qui sera réduite.

a.4 Troisième composante : Dyslipidémie

Lors du syndrome métabolique, nous observons une hypertriglycéridémie associée à une hypercholestérolémie.

En effet, l'excès d'acides gras libres ainsi que l'état d'hyper insulinémie rencontrés au niveau hépatique vont induire une hyperproduction de VLDL. Ces VLDL vont avoir un temps de résidence dans le plasma plus long, du fait de cette insulino-résistance. Il en est de même pour les HDL. Ceci va favoriser les échanges entre ces deux acteurs ; les VLDL vont s'appauvrir en triglycérides au profit des HDL et s'enrichir en cholestérol aux dépens des HDL. On a dès lors un profil lipidique pro-athérogène, hautement prédictif du risque cardiovasculaire qui est l'une des complications à long terme que développent certains sujets avec une NASH. [16]

a.5 Quatrième composante : Hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle liée au syndrome métabolique serait liée à trois principaux mécanismes mais cela reste discutable.

Physiologiquement, l'insuline a non seulement un effet vasodilatateur mais va également agir sur la réabsorption rénale du sodium. En cas de syndrome métabolique, l'effet vasodilatateur est perdu mais pas le second qui est intensifié augmentant la tension artérielle.

Par ailleurs, les adipocytes sont capables de sécréter de l'angiotensinogène et de le transformer en angiotensine II : hormone hypertensive.

Enfin, l'excès d'acides gras rencontrés lors de l'obésité contribuerait à l'augmentation de la tension artérielle par effet vasoconstricteur. [16]

En définitif, nous comprenons que le syndrome métabolique est lié à un tissu adipeux viscéral hypertrophique, insulino-résistant, libérant de manière accrue via la circulation portale des acides gras libres, des cytokines pro-inflammatoires, altérant l'équilibre métabolique ainsi que la sensibilité à l'insuline du tissu hépatique. Ses principales composantes sont à risque cardiovasculaire en favorisant un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire favorable à l'athérogénèse. Il explique non seulement les complications hépatiques mais également extra-hépatiques des NAFLD.

3. Etiologies non métaboliques: Les stéatopathies non alcooliques dites « secondaires »

Plus rarement, les NAFLD peuvent être secondaires à une toxicité iatrogène, des troubles nutritionnels prolongés, ou même associées à d'autres hépatopathies telles que l'hépatite virale de type C, ou des maladies rares (déficit en α 1-antitrypsine, maladie de Wilson, abêtalipoprotéïnémie).

En effet, elles peuvent survenir à la suite d'une dénutrition à visée amaigrissante obtenue de manière volontaire par gastroplastie ou de court-circuit digestif (couramment appelé méthode du « by-pass ») ou de manière involontaire lors de certaines pathologies tels que les cancers.

Parmi les médicaments induisant des lésions de stéatose, on retrouve les corticostéroïdes utilisés de manière prolongée à dose élevée, les HAART (highly active antiretroviral drugs), amiodarone, nifédipine, diltiazem, méthotrexate et chloroquine.

A l'heure actuelle, le principal médicament à l'origine de lésions de stéatohépatite est le tamoxifène; anti-œstrogène utilisé dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant. De nombreux cas de fibrose hépatique ainsi que de cirrhose ont été décelés après son administration sur une longue durée, ce qui pousse les professionnels de santé à réévaluer son rapport bénéfice/risque dans sa principale indication. Récemment, un lien entre le microbiote intestinal et le développement de la NASH a été décrit pour la première fois. Des souches bactériennes d' *Helicobacter Pylori* y seraient impliquées. [2,17]

Notre exposé s'intéressera uniquement aux stéatopathies non alcooliques primaires.

C. De la stéatose à la stéatohépatite : les caractéristiques histopathologiques

L'étude de l'histologie des stéatopathies non alcooliques est un sujet qui a nourri de nombreuses revues de littérature médicale. Nous devons cela à de grands pathologistes tels que Connor qui a décrit pour la première fois le lien éventuel entre le développement de la cirrhose et la surcharge graisseuse hépatique chez la population diabétique en 1938, mais également à Westwater and Fainer qui se sont intéressés à l'histologie des NAFLD chez des sujets obèses en 1958. Cependant le travail de Ludwig et col. en 1980 demeure l'étude clé qui a permis de donner naissance au terme de NASH.

Ces hépatopathies sont caractérisées par un large éventail de critères histologiques, en particulier par des lésions élémentaires comprenant la stéatose hépatocytaire isolée pure, associée ou non à une inflammation donnant lieu à la stéatohépatite. Celle-ci peut être associée à une fibrose de degré varié voire une cirrhose. Toutes ces lésions apparaissant chez des sujets ne consommant pas excessivement d'alcool (c'est-à-dire ne consommant pas au-delà de 20 grammes d'alcool par jour pour une femme et 40 grammes d'alcool par jour pour un homme).

Ciblant le foie de sujets atteints de surpoids ou d'obésité morbide et/ou de diabète, ces lésions ont de nombreuses similarités avec celles observées au cours de l'hépatopathie alcoolique mais différent de celles d'origine virale. [18,19]

1. Rappel sur l'anatomie et histologie d'un foie normal : les principaux tissus, structures, cellules hépatiques.

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme, pesant entre 1 kg et 2.3 kg, mesurant environ 10 cm, est délimitée par une fine capsule inélastique : la capsule fibreuse. Il est constitué de quatre lobes : droit plus gros que le gauche, caudé et carré.

Il est situé dans la partie supérieure de la cavité abdominale, occupant la majeure partie de l'hypocondre droit, une partie de l'épigastre et se prolongeant jusque dans l'hypocondre gauche.

C'est un organe richement vascularisé ; l'apport sanguin hépatique y est double (non seulement par l'artère hépatique mais également par la veine porte) et ressort par la veine cave inférieure. La vascularisation est également en partie due aux canaux hépatiques droit et gauche ainsi qu'aux vaisseaux lymphatiques.

Le foie est également innervé par de nombreuses fibres nerveuses. [20]

Il est formé :

- D'Hépatocytes et lobules hépatiques constituant ses unités fonctionnelles : elles vont être impliquées dans les fonctions de filtration, de sécrétion exocrine et métabolique du foie.
- D'espaces inter lobulaires où se trouvent artérioles, veinules et conduits biliaires inter lobulaires.
- De cellules de Kupffer assurant la fonction d'épuration du foie par phagocytose.
- De canalicules biliaires récoltant la bile afin de la déverser dans les conduits biliaires. [21]

2. Appréciation histologique des lésions liées à la stéatose hépatique

La prévalence de la stéatose pure au sein de la population atteinte de stéatopathies non alcooliques est de l'ordre de 80%. [8]

La stéatose hépatocellulaire est une lésion histologique se définissant par l'accumulation de corps gras essentiellement des triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes. Elle survient lorsque cette accumulation excède 5% du poids total du foie. La stéatose pure envahissant entre 1 et 5% des hépatocytes est considérée comme physiologique. [25]

Celle-ci est principalement macrovésiculaire ou macrovacuolaire c'est-à-dire se présentant sous forme de large vacuole refoulant le noyau en périphérie. Elle prédomine dans la région centrolobulaire. Elle peut être diffuse ou localisée. (*Figure 7*) [17,22-25]

Certains groupes d'hépatocytes avec une stéatose microvésiculaire peuvent être cependant observés, dans certains cas. Le noyau ici reste au centre et le cytoplasme contient de multiples vacuoles de petite taille.

La stéatose macrovésiculaire est habituellement due à un certain nombre d'anomalies au niveau du métabolisme des lipides tandis que la stéatose microvésiculaire est la caractéristique de certaines pathologies dues à un défaut dans la bêta oxydation des acides gras, des désordres au niveau du métabolisme de l'urée, ...

Dans les NAFLD, l'accumulation d'acides gras commence de la zone 3 de Rappaport de l'acinus et dans certains cas plus sévères occupe l'acinus entier.

Par division du parenchyme en 3 parties, la stéatose peut être évaluée de manière semi-quantitative: inférieure à 33%, entre 33 et 66% et supérieure à 66%. [18]

La stéatose reste une condition bénigne et réversible puisqu'elle n'est ni associée à une inflammation, ni à une fibrose. [22]

3. Appréciation histologique des lésions liées à la stéatohépatite

Paradoxalement, près de 30 ans après l'introduction du terme de « NASH » dans le vocabulaire de l'hépatologie, il n'y a toujours pas de consensus entre les divers hépatopathologistes concernant les critères minimum nécessaires au diagnostic histologique de la stéatohépatite non alcoolique. Ceci expliquerait dès lors l'intervalle de l'ordre de 2 à 30%, correspondant à la fréquence de patients chez qui une NASH a été diagnostiquée de manière histologique. [25]

Bien qu'elle puisse se compliquer en cirrhose voire carcinome hépatocellulaire, la NASH demeure une pathologie sous-diagnostiquée.

L'histopathologie de la NASH est associée à une constellation de lésions hépatocellulaires, que nous allons tenter de décrire. [23]

a. Les principales lésions de souffrance cellulaire :

La définition de la NASH est essentiellement histologique. [24] Elle est caractérisée par une stéatose macrovésiculaire (répondant aux mêmes critères que la stéatose pure décrite ci-dessus), par une invasion sévère de ballonisations hépatocellulaires ainsi qu'une inflammation lobulaire moyenne comportant des polynucléaires neutrophiles, des leucocytes ainsi que des monocytes dispersés dans le cytoplasme des hépatocytes. On

parlera d'activité nécrotico-inflammatoire. [22,23]

- **Ballonnisations hépatocytaires**

Les ballonnisations hépatocellulaires correspondent à une altération hépatocytaire donnant naissance à de larges hépatocytes avec un cytoplasme rare, ceci s'expliquant par l'accumulation de graisses à l'intérieur. Celles-ci se localisent de manière préférentielle au niveau de la zone 3 des acini ainsi qu'au niveau des zones de fibrose périsinusoïdale. [18] La dégénérescence des ballonnisations est une caractéristique significative de la NASH. [25]

- **Corps de Mallory**

Ils correspondent à de denses inclusions intracytoplasmiques, retrouvées généralement dans la zone 3 de Rappaport des hépatocytes ballonnés, ainsi que dans les aires de fibrose. Ils sont composés de filaments de cytokératine, de nombreuses protéines... Les filaments de cytokératine (8 et 18) pourraient avoir un rôle protecteur contre les lésions toxiques cellulaires et par conséquent les corps hyalins de Mallory seraient le résultat d'une réponse cellulaire de défense à un stress toxique (cette notion de stress cellulaire sera détaillée dans la partie concernant les mécanismes physiopathologiques). [26]

A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus entre les différents auteurs quant au caractère indispensable de la présence de ces corps dans la définition histologique de la NASH. Néanmoins, le travail de Matteoni et son équipe [27] suggère que leur présence est une caractéristique requise dans le diagnostic de la NASH et surtout une signature de sa progression.

- **Noyaux glycogéniques**

Ils correspondent à l'accumulation de glycogène dans le noyau des hépatocytes. C'est une caractéristique commune décrivant la NASH. [18]

- **Méga mitochondries ou mitochondries géantes**

Au niveau des zones acinales, il existe une distribution diffuse d'hépatocytes contenant des méga mitochondries.

Ces anomalies structurales des mitochondries, comme les corps de Mallory, correspondraient non pas à une lésion hépatocellulaire mais plutôt à une réponse adaptatrice face à un stress oxydatif.

- **Dépôts ferriques hépatiques: Quelle relation avec l'histologie des NAFLD ?**

Mise en évidence par la coloration de Perls, cette surcharge en fer se trouve principalement en deux endroits : au sein des hépatocytes et/ou à l'intérieur du système réticulo-endoplasmique (RES).

Cette accumulation ferrique est un marqueur de sévérité car elle est associée le plus souvent à une augmentation du risque de fibrose portale.

b. L'activité nécrotico-inflammatoire :

Associées à ces lésions de souffrance cellulaire, nous retrouvons des lésions nécrotico-inflammatoires. [25] Ces dernières correspondent à une nécrose associée à un infiltrat inflammatoire de localisation lobulaire, de sévérité moyenne, de contenu mixte associant de façon prédominante des polynucléaires neutrophiles mais également des cellules mononucléaires. [17,18] La présence de ces polynucléaires neutrophiles dans ces infiltrats va permettre de distinguer les formes de NASH les plus récentes des plus anciennes. [25]

Cette inflammation chronique peut également être observée au niveau portal, ce qui correspondrait à une phase progressive plus active de la NASH ou laisserait présager la présence d'une autre hépatopathie sous-jacente telle que l'hépatite virale chronique C. Cette idée que l'inflammation portale est signe d'aggravation de la maladie a été mise en avant par une étude menée en 2010 par le comité de pathologie de la NASH CRN (Cooperative Research Network). Sur 728 biopsies de patients adultes atteints de NAFLD, il a pu être démontré que 60% d'entre eux présentaient une inflammation portale chronique moyenne alors que 23% en présentaient une plus sévère. Ceci s'observé d'autant plus que le type de population étudié était âgé (environ 50 ans), de sexe féminin (71 % contre 51% chez les hommes), d'indice de masse corporelle élevé (56 % avaient un IMC > 35kg/m²) et avec une insulino-résistance plus marquée. Il a été également démontré que 36% de ceux présentant une inflammation portale sévère présentaient déjà une fibrose en pont et 26% une cirrhose ! [12]

c. La fibrose :

La fibrose résulte d'un dépôt de collagène dans l'espace de Disse suite à l'activation des cellules de Kupffer et des cellules stellaires hépatiques.

Suite au stress inflammatoire, les cellules de Kupffer vont produire du TGF- β qui va stimuler les cellules étoilées du foie. Ces dernières vont se transformer en myofibroblastes producteurs de collagène.

Initialement observée dans la zone 3 de rapport de l'acinus, la forme caractéristique de la fibrose est centrolobulaire puis progresse dans le lobule hépatique le long des sinusoides ; on parle de fibrose périsinusoïdale ou péricellulaire.

Elle est corrélée au degré d'activité des lésions observées au cours de la NASH. En effet, des lésions telles que les corps de Mallory ou la dégénérescence des ballonisations hépatocytaires sont des indicateurs de fibrose. [18,28]

Lorsque la maladie progresse, la fibrose devient périportale suivie dans certains cas d'une fibrose en pont. L'évolution ultime de la fibrose est la distorsion architecturale globale hépatique avec constitution d'une cirrhose.

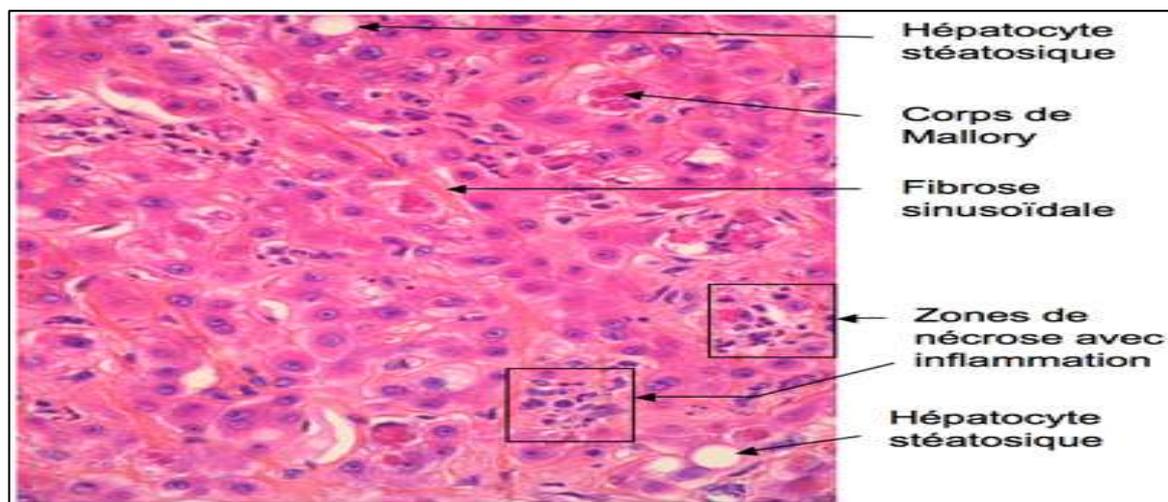


Illustration57 : Illustration des principales lésions de souffrance cellulaires visibles lors des NAFLD. D'après Jean Charles Duclos-Vallée. Les maladies du foie et des voies biliaires [en ligne] (page consultée le 25/11/2013) <http://www.chb.aphp.fr/foieEtMaladies/maladies/hepatiteAlcoolique/index.phtml>

L'analyse des lésions hépatiques va permettre:

- de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces hépatopathies chroniques
- la distinction entre la simple stéatose et la stéatohépatite
- le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

4. Evolution histologique de la stéatose vers la stéatohépatite : un hasard ou un lien de cause à effet ?

La transition entre ces deux entités histologiques n'est pas toujours aussi claire. Néanmoins, la plupart des études menées ont conclu que seuls les patients ayant une stéatose de grade sévère avaient plus tendance à développer une stéatohépatite.

C'est ce qui a pu être démontré à travers l'étude menée par Chalasani et son équipe en 2008, sur un groupe d'environ 500 patients. En effet, par le biais d'études statistiques significatives, une relation de cause à effet entre la sévérité et la localisation de la stéatose et certaines caractéristiques type de la NASH (à savoir inflammation lobulaire, fibrose localisée à la zone 3, corps de Mallory ainsi que les ballonisations hépatocytaires) a pu être mise en évidence. [29]

D. De la stéatose hépatique de l'obèse à la stéatohépatite, en l'absence d'intoxication alcoolique : quels sont les mécanismes physiopathologiques ?

Les détails des mécanismes de la pathogénèse à l'origine du développement d'une stéatohépatite non alcoolique à partir d'une simple stéatose ne sont pas à l'heure actuelle, totalement élucidés. Bien que d'énormes progrès dans ce domaine aient vu le jour ces dernières décennies, le modèle explicatif le plus plausible reste celui de l'hypothèse des « 2 attaques » ou « the two hits theory », décrite pour la première fois par Day et col. en 1998.

1. Rôles respectifs des principales adipokines rencontrées lors des NAFLD

Le tissu adipeux produit de nombreuses adipokines participant à l'homéostasie nutritionnelle et énergétique. Au cours des stéatopathies métaboliques, leur sécrétion est perturbée.

a. Adiponectine

L'adiponectine joue un rôle protecteur dans la physiopathologie des stéatopathies non alcooliques.

C'est une cytokine ayant des effets insulino-mimétiques en favorisant l'entrée du glucose dans les muscles par le récepteur spécifique au glucose : GLUT4 et en inhibant la production hépatique du glucose. En situation d'insulinorésistance, sa concentration est diminuée. Plus l'état de résistance à l'insuline augmente plus sa production diminue.

Par ailleurs, elle contribuerait à la protection contre le processus d'athérogénèse par inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle ainsi que de la paroi vasculaire. [16]

b. Leptine

Elle est essentiellement sécrétée par les cellules du tissu adipeux sous cutané. Sa production est augmentée lors de l'obésité et est corrélée à l'IMC.

Elle possède trois actions principales : [16]

- Un effet pro-inflammatoire via l'activation des macrophages et la production de TNF- α .
- Un effet pro-fibrogénique au niveau hépatique.
- Une action lipolytique par diminution de la signalisation médiée par l'insuline.

En situation de stéatohépatite, le rapport leptine/adiponectine est augmenté.

c. TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

C'est une cytokine essentiellement produite par les macrophages ainsi que les lymphocytes.

Elle va activer la cascade pro-inflammatoire NF κ B au niveau des adipocytes induisant une insulino-résistance par inhibition de la signalisation médiée par l'insuline. Ceci se faisant par phosphorylation des résidus de sérine au niveau des IRS et des récepteurs spécifiques de l'insuline, via l'activation de certaines sérine/thréonine kinases telles que la JNK et l'IKK β .

Lors des stéatopathies non alcooliques, ce facteur va diminuer la sécrétion d'adiponectine augmenter la production d'IL-6 et par conséquent favoriser la lipolyse à l'origine de l'excès d'acides gras libres circulants. [16]

d. Interleukine 6 : IL-6

Elle va jouer un rôle dans la physiologie du syndrome métabolique en favorisant l'état d'insulinorésistance par activation du SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) qui va inhiber le signal insulinémique par fixation sur les récepteurs à l'insuline empêchant son interaction avec les IRS et en induisant sa dégradation par le protéosome d'IRS-1 et 2.

Il va également empêcher la différenciation des adipocytes ce qui favorisera l'état d'obésité. [16]

e. Résistine et Visfatine

Ce sont des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par le tissu adipeux inflammatoire des sujets obèses dont les taux circulants sont corrélés au risque cardiovasculaire et non pas à l'insulinorésistance. Ces deux cytokines vont avoir un rôle dans les complications extra-hépatiques associées aux stéatopathies non alcooliques. [16]

f. Chimiokines

Ce sont des cytokines qui vont favoriser l'attraction d'autres cytokines vers certains sites inflammatoires par exemple. On retrouve principalement le facteur MCP-1 qui est une CC Chemokine (Cystéine-cystéine chimiokine) impliqué dans l'obésité et le diabète de type II, ainsi que l'IL-8 impliquée dans l'angiogenèse et l'attraction des monocytes vers les sites inflammatoires. [16]

2. Théorie des « deux attaques »

Lors du syndrome métabolique, on retrouve un tissu adipeux viscéral libérant trop d'acides gras, de cytokines pro- inflammatoires, moins d'adiponectine, altérant dès lors la sensibilité du foie à l'insuline ainsi que son équilibre métabolique à l'origine de la stéatose intrahépatocytaire qui couplée à une lipotoxicité ainsi qu'à l'activité inflammatoire entrainera la stéatohépatite.

a. « Première attaque » ou stéatose hépatique

La stéatose provient du déséquilibre entre la synthèse des acides gras libres au niveau hépatique et leur dégradation. (*Figure 6*)

Cette rupture d'équilibre peut être la conséquence de trois choses différentes : [3,12]

- Obésité par apport excessif d'origine alimentaire qui va entrainer un afflux d'acides gras par le tissu adipeux vers le foie et une diminution de leur destruction.
- Excès de synthèse hépatique : synthèse de novo d'acides gras.
- Défaut de sécrétion des lipoprotéines de faible densité (VLDL).

L'insulinorésistance joue un rôle central dans cette pathogénicité. De nombreuses études qu'elles soient faites sur les animaux ou humains ont permis de révéler unanimement la relation entre l'obésité viscérale, l'insulinorésistance et la stéatose hépatique.

La primauté de l'insulinorésistance ou de la stéatose est discutée. En effet, une fois la stéatose simple installée elle peut majorer l'insulinorésistance en augmentant la production hépatique de glucose entrainant un hyperinsulinisme réactionnel. On assiste à un cercle vicieux où stéatose et insulinorésistance peuvent se causer et se promouvoir.

a.1 Rôle de l'obésité et de l'insulinorésistance

L'obésité est caractérisée par un tissu adipeux hypertrophique insulinorésistant et générant un état inflammatoire chronique.

L'insuline inhibe physiologiquement la lipolyse des tissus adipeux afin de synthétiser des triglycérides exportés vers les tissus périphériques sous forme de VLDL grâce à l'Apo B-

100.

En situation d'insulinorésistance, l'action anti-lipolytique de l'insuline n'est plus aussi efficace provoquant une libération accrue d'acides gras libres à partir des graisses viscérales. Ces derniers vont être exportés vers le foie: c'est la stéatose hépatique provoquée par l'accumulation d'acides gras libres et de triglycérides dans les hépatocytes.

Par ailleurs, la sensibilité à l'insuline est intimement associée à la sécrétion de certaines adipokines en particulier l'adiponectine. En situation physiologique, elle va être sécrétée de manière accrue par les adipocytes favorisant non seulement le contrôle de la prise de poids mais également celui de la sensibilité à l'insuline. Au niveau hépatique, elle stimule la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras libres et exerce un effet anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse et de la libération du facteur de nécrose tumorale.

Par contre en situation pathologique d'obésité, le schéma est inversé. L'adiponectine ne pourra plus se fixer à son récepteur Adipo R1 et donc ne supprimera pas la signalisation médiée par SREBP-1 : facteur induisant la transcription des gènes codant pour des enzymes impliquées dans la lipogenèse. La production d'acides gras libres sera maintenue et augmentera le risque de stéatose.

De plus, les adipocytes vont recruter les monocytes qui vont se différencier en macrophages produisant de manière accrue des cytokines pro inflammatoires comme l'IL-6 ; on parle de stress inflammatoire responsable de la résistance à l'insuline. L'effet antilipolytique de l'insuline sera diminué : la lipolyse sera donc exacerbée induisant l'afflux d'acides gras libres circulants vers le foie, du fait du drainage portal du tissu adipeux viscéral.

a.2. Synthèse de novo d'acides gras ou lipogenèse hépatique

L'hyperinsulinémie provoquée par l'état d'insulinorésistance va empêcher la voie de catabolisme des acides gras et favoriser leur accumulation au niveau intra hépatique. A l'état physiologique, les acides gras sont une source d'énergie par le biais de leur dégradation. Une fois cette dernière inhibée, le métabolisme des acides gras est alors orienté vers la synthèse hépatique de triglycérides. [12]

La synthèse de novo représenterait 30% des triglycérides hépatiques, ce qui n'est pas négligeable.

Il a été démontré que l'hyperinsulinémie ainsi que l'insulinorésistance activeraient le facteur de transcription SREBP-1c au niveau hépatique, à l'origine de la synthèse de novo d'acides gras.

Ce stockage accru va sensibiliser le foie à des toxiques responsables des lésions de NASH ; c'est le phénomène de lipotoxicité.

a.3. Défaut de sécrétion des VLDL

Chez le sujet obèse, l'exportation des acides gras sous forme de VLDL est amoindrie, ce qui va causer une accumulation graisseuse au niveau hépatique. Bien qu'il y ait une augmentation de la production de VLDL, la production d'Apo B100 est diminuée par l'action conjuguée de l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie. Dès lors l'exportation des lipides à partir du foie ne se fera plus normalement favorisant leur accumulation. [12,

22,25]

Il est admis l'implication du TNF- α dans la réduction de la production de l'Apo B100 causant ainsi les perturbations au niveau de la sécrétion des VLDL, menant à une augmentation des niveaux d'acides gras libres circulants.

Au total on a un profil lipidique athérogène hautement prédictif du risque cardiovasculaire par sécrétion de lipoprotéines riches en triglycérides et cholestérol.

a.4. Stéatose hépatique : conséquence et/ou cause de l'insulinorésistance ?

L'insulinorésistance est bien le précurseur de la stéatose hépatique. Cependant, la lipotoxicité due à la graisse hépatique accumulée va également induire une insulinorésistance via l'activation d'une cascade de sérine kinase qui induirait des anomalies au niveau de la voie de signalisation de l'insuline.

En effet, rappelons que chez un sujet en bonne santé, la stimulation de l'IRS par l'insuline dans les cellules musculaires va induire l'activation de la PI3K (phosphoinositide 3 kinase) qui en retour va induire l'activation du GLUT- 4 permettant l'entrée du glucose. [30]

En revanche, lors de stéatose hépatique rencontrée dans les NAFLD, le foie est exposé à une grande quantité d'acides gras non estérifiés provenant du tissu adipeux périphérique et viscéral. Un mécanisme analogue à celui rencontré en situation physiologique dans les cellules musculaires est décrit pour les cellules hépatiques : en situation de stéatose, la mise en circulation d'acides gras va mener à l'accumulation de diacylglycérol et d'acyl-CoA (principaux métabolites des acides gras) qui en retour vont activer un certain type d'isoforme de protéine kinase C (isoforme theta) qui favoriserait la phosphorylation de l'IRS-1 et IRS-2 aux résidus sérine et thréonine causant ainsi un dysfonctionnement dans la synthèse cellulaire de glucose potentiellement augmentée et donc une diminution de la réponse à l'insuline. [22,25]

Cette relation de cause à effet entre l'insulinorésistance et la stéatose va contribuer à pérenniser les anomalies visibles au niveau hépatique à l'origine des lésions de NASH et de ses complications.

Nous comprenons donc qu'un excès de graisse alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et échappant aux possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale ou de sécrétion de VLDL va donc aboutir à un « engorgement » de triglycérides au niveau hépatique ; c'est la stéatose simple hépatique. [12]

Lorsque l'insulinorésistance et la stéatose hépatique sont présentes, ces deux anomalies participeraient à un cercle vicieux rendant vulnérable le foie. Ils vont favoriser l'apparition d'un stress oxydatif via la production de ROS responsable de l'aggravation des lésions de stéatohépatite.

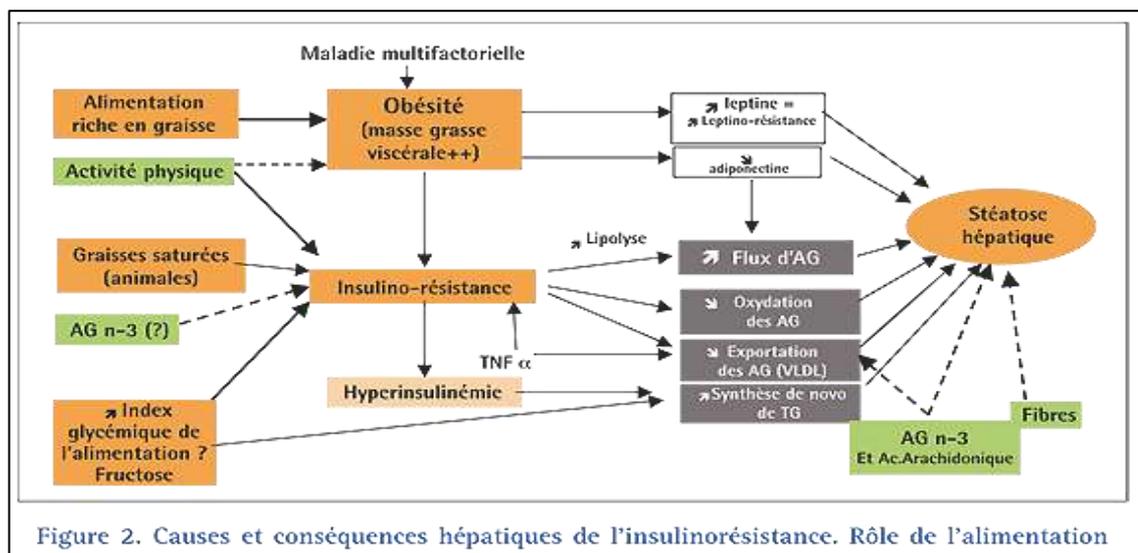


Figure 2. Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance. Rôle de l'alimentation

Figure 6: Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance. Rôle de l'alimentation. D'après Didier Quilliot, Philip Bohme, Olivier Ziegler, La stéatohépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement, Nutrition clinique et métabolisme. 2011 ; 25 : 153-163.

b. « Seconde attaque » ou stéatohépatite

Décrite comme un phénomène complexe et multifactoriel, la stéatohépatite non alcoolique est due au développement d'une activité nécrotico-inflammatoire.

Stress oxydatif, anomalies de production de cytokines, peroxydation lipidique et implication du cytochrome sont les principaux phénomènes impliqués. [12,17]

b.1. Stress oxydatif

Survenant dans un foie rendu préalablement vulnérable par la stéatose associée à l'insulinorésistance, le stress oxydatif apparaît comme l'élément clé de cette seconde attaque. (Figure 10)

b.1.1. Rôle de la mitochondrie

En situation physiologique, la β -oxydation ainsi que la phosphorylation oxydative mitochondriales des lipides vont permettre la production d'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate), utilisable par les cellules.

Une surcharge en acides gras libres dans le foie cause une augmentation de leur oxydation mitochondriale ainsi que de la production de ROS (principalement : radical hydroxyle, anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène) induisant inflammation et nécrose cellulaire caractéristiques de la NASH : c'est le stress oxydatif. [6,25]

Cette dysfonction mitochondriale va induire une perturbation dans les chaînes respiratoires constituant l'usine mitochondriale, menant à l'activation de voies alternatives à l'oxydation des acides gras libres (bêta-oxydation peroxysomale). Il en résulte une hyperproduction de ROS à l'origine d'une gamme de dommages cellulaires.

Par ailleurs, lors de stéatohépatite non alcoolique les mitochondries présentent des anomalies structurales ; elles sont de plus grande taille on parle de mégamitochondries. Cette anomalie va induire une rupture d'équilibre entre la production de radicaux libres et

les systèmes de détoxification (ex : catalase, glutathione peroxydase, SOD) conduisant aux ROS. On y trouve principalement le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit à partir de l'anion superoxyde qui sera utilisé comme substrat par la MPO des macrophages afin de transformer l'ion chloreux en acide hypochloreux, responsable d'altérations cellulaires. L'H₂O₂ va également catalyser les réactions de peroxydation lipidique. Ces ROS vont induire l'expression du Fas-ligand sur les hépatocytes et causer leur apoptose. [25]

b.1.2. Anomalies de production de cytokines

Les acides gras en excès vont contribuer à la cascade inflammatoire. [30]

Les principales cytokines pro-inflammatoires rencontrées lors de NASH sont : leptine, TNF α , IL-6, resistine. Elles sont essentiellement produites par les macrophages du tissu adipeux hypertrophié. [14,17]

La leptine va diminuer la signalisation médiée par SREBP-1c ce qui explique son effet pro-inflammatoire. De plus, elle va contribuer à majorer le taux de production du TNF- α . Celui-ci est responsable de dysfonctions fonctionnelles et structurelles au niveau de la mitochondrie. [31]

L'IL-6 va déréguler le SOCS3 qui est un inhibiteur de la signalisation de l'insuline et aggraver l'état d'insulinorésistance hépatique qui va ensuite activer la production de cytokines pro-inflammatoires par les adipocytes hypertrophiés; c'est un cercle vicieux.

Enfin la resistine, adipokine récemment décrite sécrétée par les macrophages et le tissu adipeux va potentialiser l'action du TNF α et amplifier l'état inflammatoire. Ce facteur de nécrose tumorale va diminuer l'expression du récepteur activé de la prolifération des peroxydases de type gamma : récepteur nucléaire jouant un rôle capital dans le maintien de la sensibilité à l'insuline. [32,33]

En revanche l'une des principales cytokines hépatoprotectrices : l'adiponectine voit son taux diminué. En production suffisante, elle permettrait de diminuer le risque de nécrose et d'inflammation en favorisant la β -oxydation des acides gras libres en excès. Elle possède deux types de récepteurs spécifiques : Adipo R1 et R2. Suite à sa fixation sur Adipo R2, elle va activer la voie médiée par PPAR α ce qui va stimuler la β -oxydation mitochondriale en particulier les systèmes de détoxification que sont la SOD 1 et la catalase. Elle a donc en temps normal un effet anti-inflammatoire et anti-oxydatif. Par cette même action au niveau de PPAR α , elle va inhiber la signalisation médiée par TGF- β et donc avoir une action anti-fibrotique au niveau hépatique.

Son taux diminuant lors de NASH, elle rend dès lors le foie plus vulnérable à l'action des ROS et cytokines pro-inflammatoires. [32]

Les cytokines apparaissent comme des cibles intéressantes à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques.

b.2. Peroxydation lipidique

Les ROS vont s'attaquer aux lipides accumulés dans le foie : c'est la peroxydation lipidique aboutissant à des lésions de souffrance cellulaire au niveau hépatique. On distingue deux types de produits de peroxydation :

- Hydroperoxydes lipidiques : HNE : 4-hydroxynonanal
- Aldéhydes : MDA : malondialdehyde.

Ils vont engendrer des anomalies au niveau du génome mitochondrial codant pour les sous-unités de la chaîne respiratoire. Ceci aura pour conséquence des défauts de fonctionnement au niveau de cette chaîne induisant une production accrue de ROS. [31]

De plus, ils vont contribuer à la dysfonction mitochondriale en se liant aux phospholipides (principaux constituants de la membrane mitochondriale). Cette liaison va induire une altération de la perméabilité de cette membrane.

Enfin, les produits de peroxydation lipidique vont également activer la production de corps de Mallory ainsi que de collagène par les cellules stellaires hépatiques induisant un état de fibrose puis de mort cellulaire. [25]

b.3. Rôle du cytochrome

L'insulinorésistance va induire l'activation de deux principaux cytochromes : Cyt P450 2E1 et 3A4. Durant leur cycle catalytique, ils vont non seulement favoriser la diminution de la production de GSH mais également l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires ainsi que de ROS (anion superoxyde et H₂O₂) responsables de l'activité nécrotico-inflammatoire ainsi que des dommages cellulaires voire de la mort cellulaire. [17]

Le Cyt P 450 2E1 catalyserait la peroxydation lipidique et favoriserait l'insulinorésistance. Tout ceci contribue à pérenniser le milieu inflammatoire favorable au développement des lésions de NASH et de leur aggravation. [34]

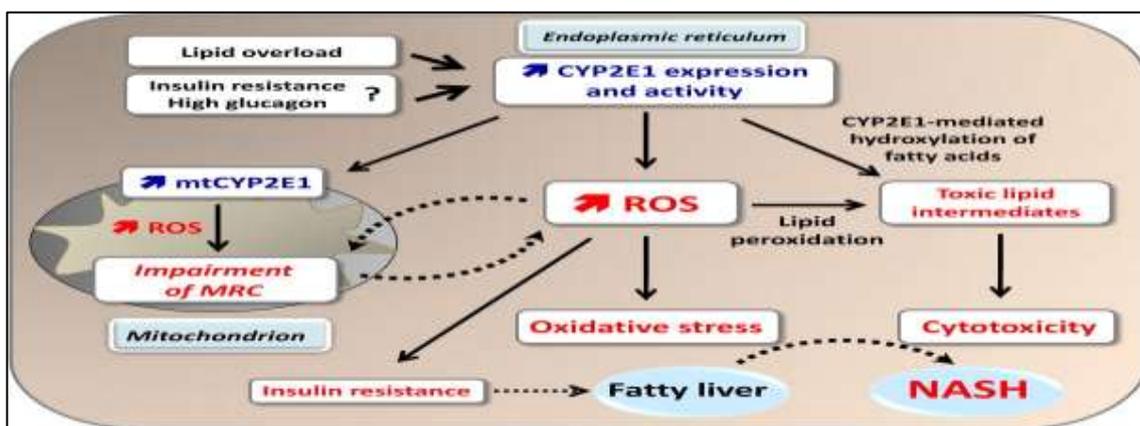


Figure 7: Schéma représentant les probables causes et conséquences de l'induction du cytochrome P2E1 dans le cadre des NAFLD. D'après J.Aubert et al., Increased expression of cytochrome P450 E1 in nonalcoholic fatty liver disease : mechanisms and pathophysiological role, Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. 2011 ; 35, 630-637

b.4. Rôle récent de l'homocystéine et de la S-adenosylmethionine

L'homocystéine est un acide aminé soufré intervenant dans le métabolisme de la méthionine. Des données expérimentales ont pu démontrer que toute anomalie enzymatique du métabolisme de l'homocystéine entraînant une hyper-homocystéinémie est responsable d'une stéatose hépatique au minimum et dans les cas les plus graves d'un carcinome hépatocellulaire.

En effet l'hyperhomocystéinémie va causer trois principales anomalies :

- Une surexpression du facteur de transcription SREBP-1 induisant une stéatose.
- Une modulation de l'activité de la voie NFκB responsable de la cascade inflammatoire causant les lésions de NASH.
- Une stimulation du TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase) responsable de la fibrose.

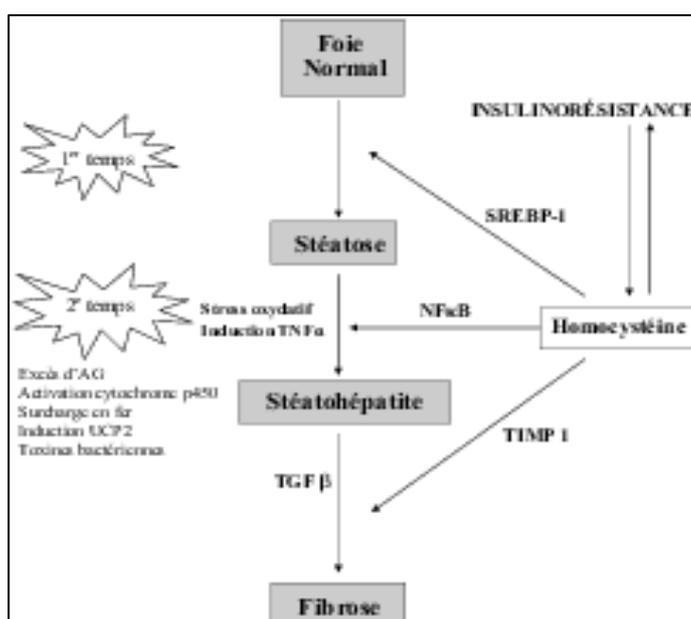


Figure 8 : Mécanisme d'action possible de l'homocystéine dans la genèse de la stéatohépatite. D'après X. Roblin et al. Rôle de l'homocystéine au cours de la stéatose hépatique et de l'hépatite chronique C, *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 ;31 :415-420

La S-adenosylmethionine est synthétisé à partie de la méthionine. Un déficit en S-adenosylmethionine peut induire l'inhibition de la production d'enzymes mitochondriales anti-oxydantes tels que les COX. Ces modifications vont causer des dysfonctions mitochondriales inhibant la phosphorylation oxydative via principalement une perte de 40% du gradient protonique. Ceci conduisant à la majoration du stress oxydatif. [35]

La conséquence des lésions inflammatoires visibles lors de NASH sont soit :

- Apoptose des acides gras libres lipotoxiques via l'action du Fas-ligand et du TNF- α , entraînant un climat entretenant l'inflammation chronique du parenchyme hépatique.
- Fibrose via principalement les cellules étoilées et les cellules de Kupffer du foie.

b.5. Mécanismes de protection

Les mécanismes à l'origine de la NASH sont grandement causés soit par la saturation soit par la défaillance de la défense anti-oxydante.

Les systèmes de défense cellulaire des cellules hépatiques comprennent des :

- mécanismes enzymatiques : SOD, catalase
- mécanismes non enzymatiques : GSH

Certaines études ont démontré que parmi certains groupes patients avec une NASH, les lésions de stéatohépatite étaient associées à un taux très bas de GSH, alors que d'autres ont décrit une diminution progressive du taux de GSH. Initialement il serait très élevé afin de pallier à l'attaque des ROS puis s'épuiserait au cours de la pathogénèse de la NASH.

E. Histoire naturelle et complications

Depuis quelques années, il est admis que la stéatose simple est une affection bénigne alors que la stéatohépatite est une forme grave des NAFLD. Elle est potentiellement létale et peut évoluer dans 15 à 30% des cas vers la cirrhose. Elle est associée à un cortège de complications extra-hépatiques principalement cardiovasculaires. Dans une étude menée en 2002 sur 100 malades avec une NASH, la mortalité à 10 ans était de 60 ans : 25% des décès furent d'origine hépatique contre 70% d'origine cardiovasculaire. [36,37]

1. Fibrose

a. Rôle des cellules étoilées et de Kupffer

La fibrose hépatique est la conséquence de l'action conjuguée des cellules étoilées ainsi que des cellules de Kupffer. En effet, après la phagocytose des corps apoptotiques résultant de l'action du Fas-ligand ainsi que du TNF- α , les cellules de Kupffer vont produire du TGF- β qui va ensuite activer les cellules étoilées. Ces dernières vont se transformer en cellules fibroblastique produisant du collagène, responsable des lésions de fibrose.

Le signal du TGF- β va être potentialisé par la leptine ce qui va aggraver la fibrose. De plus, la leptine est une adipokine qui va également activer la production de CTGF au niveau des cellules stellaires hépatiques et majorer donc la production de collagène. [32]

b. Rôle du fer

Dans le foie, le fer peut se répartir de trois façons différentes : uniquement dans les hépatocytes, uniquement dans le RES ou dans les deux.

En fonction de sa répartition, il aura des impacts plus ou moins importants sur l'évolution de la NASH vers la fibrose. En effet, une étude menée par Nelson a pu mettre en avant l'idée que le dépôt ferrique au niveau du RES uniquement était associé à un stade plus sévère de la maladie. On y retrouvait des proportions de stéatose, d'inflammation lobulaire, d'inflammation portale, de ballonnisation hépatocellulaires, de fibrose portale plus importantes. (*Figure 12*)

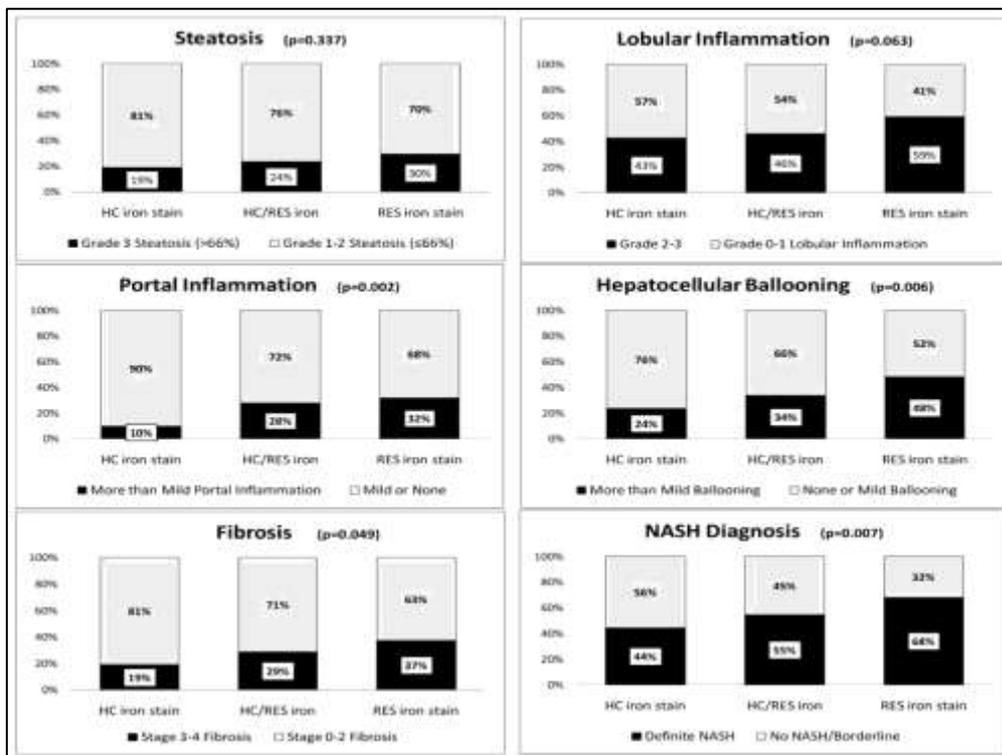


Figure 9 : Relations entre les différentes lésions histologiques visibles lors de la NASH et les différentes localisations des dépôts de fer. D'après Nelson et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2001; 53: 448-458.

La localisation de la répartition du fer ainsi que la quantité répartie seraient liées à l'hepcidine. Celle-ci se lierait à la protéine de transport du fer pour l'internaliser ce qui a pour conséquence une diminution de l'afflux de fer vers les hépatocytes. Lors de NAFLD, une mutation sur le domaine HFE codant pour l'hepcidine serait responsable de la diminution de son activité et donc l'afflux de fer vers les hépatocytes augmenterait. [38]

Les conséquences de ce dépôt de fer en abondance dans le foie sont :

- Une majoration du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique des acides gras libres. [12]
- Des effets pro-inflammatoires et cytotoxiques via l'activation de la voie NFκB dans les cellules de Kupffer.
- Un effet profibrotique par activation des cellules étoilées responsables de la production de collagène et donc des lésions de fibrose hépatique. [6]

Plusieurs revues d'hépatologie parlent d'hépatosidérose dysmétabolique ; elle serait associée à 60% des cas à une stéatose, 25% à une stéatohépatite et 12% des cas à une fibrose voire à une cirrhose. Elle est caractérisée par une surcharge ferrique hépatique se traduisant biologiquement par une hyperferritinémie isolée sans cause connue ainsi qu'un ou plusieurs symptômes du syndrome métabolique. [31]

c. Rôle des cannabinoïdes et de leurs récepteurs

Lors de la NASH, on assiste à une surexpression des récepteurs des cannabinoïdes de type 1 (CB1) des cellules myofibroblastiques hépatiques ce qui a pour conséquence une activation de la fibrogénèse hépatique. L'effet inverse est obtenu après activation des récepteurs CB2. Cette implication du système cannabinoïdes est relativement récente et

se trouve être une piste thérapeutique intéressante et prometteuse. [12]

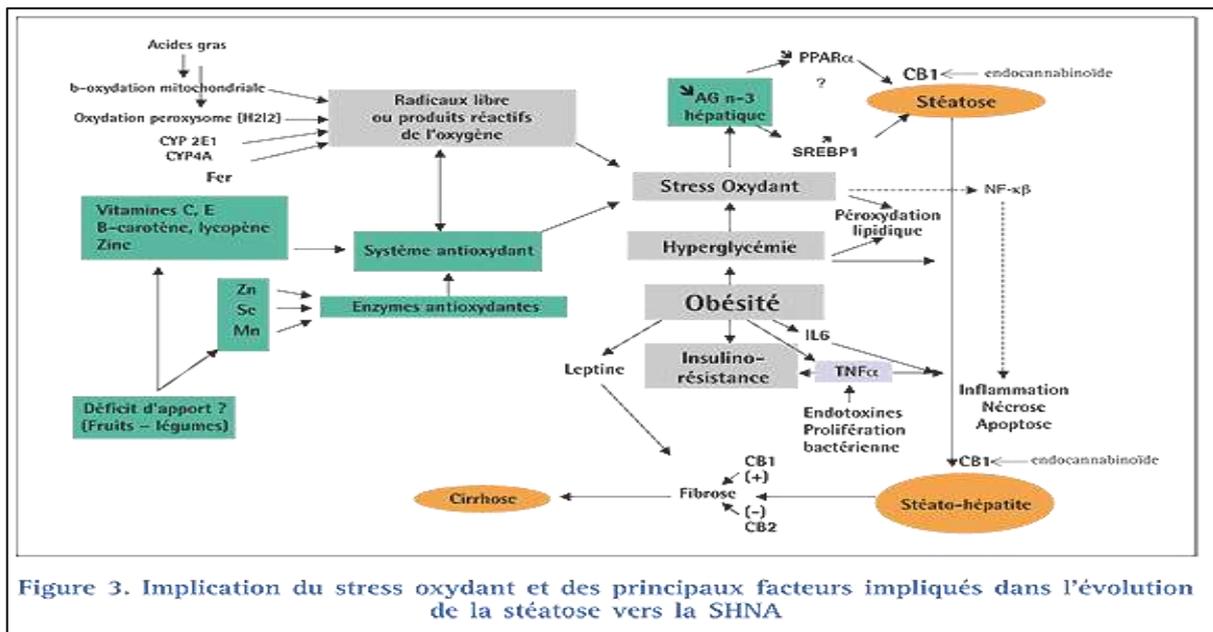


Figure 10 : Implication du stress oxydant et des principaux facteurs impliqués dans l'évolution de la stéatose vers la NASH. D'après Didier Quilliot, Philip Bohme, Olivier Ziegler, La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement, Nutrition clinique et métabolisme. 2011 ; 25 : 153-163.

2. Cirrhose et Carcinome hépatocellulaire.

a. Cirrhose

La cirrhose constitue un état irréversible et est liée à l'installation préalable d'une fibrose. Le diabète ainsi que l'obésité exposent au risque de cirrhose et de ses complications (carcinome hépatocellulaire). [39]

On estime entre 10 à 15% les personnes ayant une NASH qui développent une cirrhose. Les pourcentages dans la littérature sont souvent sous-estimés car la NASH est une maladie d'évolution lente et le suivi de ces patients n'est pas régulier. [8]

Certaines études dont celle de Sanyal et col. a pu démontrer que le risque de mortalité par décompensation hépatique suite à une cirrhose associée à une NASH était la même que les cirrhoses associées aux hépatites virales C. [40]

La cirrhose est considérée comme une étape prénéoplasique.

b. Carcinome hépatocellulaire

Au cours de la NASH, les hépatocytes sont soumis à un stress inflammatoires ainsi qu'à de multiples agressions qui ont pour conséquence de générer la mort cellulaire ainsi qu'un mécanisme compensateur de prolifération cellulaire. La chronicité entre les lésions et les mécanismes de réparation du tissu hépatique conduit à terme à la survenue d'altérations génétiques et de mutations dans les voies contrôlant le cycle et la survie cellulaires. Ce qui a pour conséquence l'acquisition d'un phénotype transformé des hépatocytes aboutissant au carcinome hépatocellulaire.

Le potentiel carcinogénique de la NASH s'explique par les dérégulations métaboliques et inflammatoires qui lui sont associées.

On retrouve :

- l'hyperinsulinisme: les hépatocytes vont être directement exposés à de grande quantité d'insuline et d'IGF-1 qui sont de puissants agents mitogènes et anti-apoptotiques.

- l'action des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α) et de la leptine avec ses propriétés pro-angiogéniques. [41]

L'étude menée par El Serag a pu démontrer l'incidence croissante du risque de carcinome hépatocellulaire chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets normaux. [39] (Figure 13)

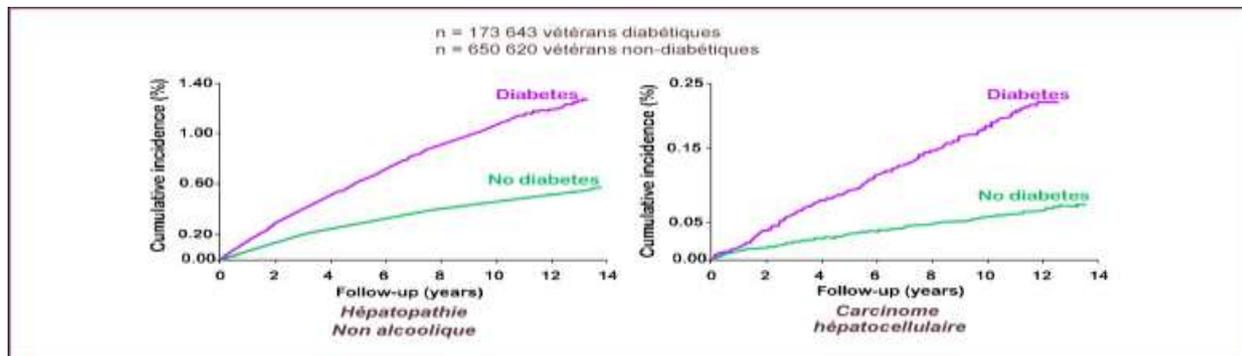


Figure 11 : Risque cumulatif de stéatopathie non alcoolique et de carcinome hépatocellulaire chez les diabétiques. D'après El-Serag HB, Tran T, Everhart JE, Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004;126:460-468

3. Complications extra-hépatiques : complications cardiovasculaires

Il est désormais admis l'idée que les stéatopathies non alcooliques ne soient non seulement associées à une morbi-mortalité hépatique mais également à une augmentation du risque de coronaropathies, d'anomalies cardiaques structurales et fonctionnelles (ex : hypertrophie et dysfonction ventriculaire gauche) et d'arythmie (fibrillation atriale). [42]

Le risque de développer un décès par maladies cardiovasculaires est deux fois plus élevé chez les patients atteints de NAFLD que les sujets normaux. Il a été démontré que ces patients vont plus souvent mourir de causes extra-hépatiques principalement cardiovasculaire et/ou cancéreuse que des conséquences hépatiques de la maladie. [3]

La physiopathologie à l'origine de ces complications est très complexe : on parle de lipotoxicité cardiaque se définissant par l'accumulation de graisse intra et extra péricardique. (Figure 12)

La stéatopathie non alcoolique dans ses formes les plus sévères va exacerber les mécanismes hépatiques et systémiques à l'origine de l'insulinorésistance et causer une dyslipidémie athérogène.

Le tissu adipeux viscéral hypertrophié inflammatoire qu'on lui associe, va relarguer au niveau du foie des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, TNF- α , CRP ainsi que des acides gras libres causant des dysfonctions endothéliales participant à l'état inflammatoire chronique. Ceci va promouvoir la synthèse de facteurs de coagulation (fibrinogène, PAI-1, facteur VII de la fraction PPSB) ainsi que de facteurs pro-fibrosants (TGF- β , IGF-1) et donc augmenter le risque de fibrose par majoration des processus de

coagulation.

De plus, ce tissu adipeux va sécréter des chimiokines : MCP-1 qui va recruter des monocytes et des macrophages qui vont à leur tour produire des cytokines pro-inflammatoires au niveau de la paroi vasculaire. On parle d'inflammation vasculaire qui est prélude au développement des maladies coronariennes et de l'athérosclérose. La diminution du taux d'adiponectine va contribuer à l'aggravation de ces lésions par perte de son effet anti-athérogène.

Par ailleurs, les NAFLD sont associées indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité, le diabète ou l'HTA, à un dysfonctionnement endothélial circulatoire à l'origine de l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-media carotidienne et du nombre des plaques athéromateuses. La paroi vasculaire et le foie des patients avec une stéatopathie non alcoolique partageraient des médiateurs inflammatoires communs. [42]

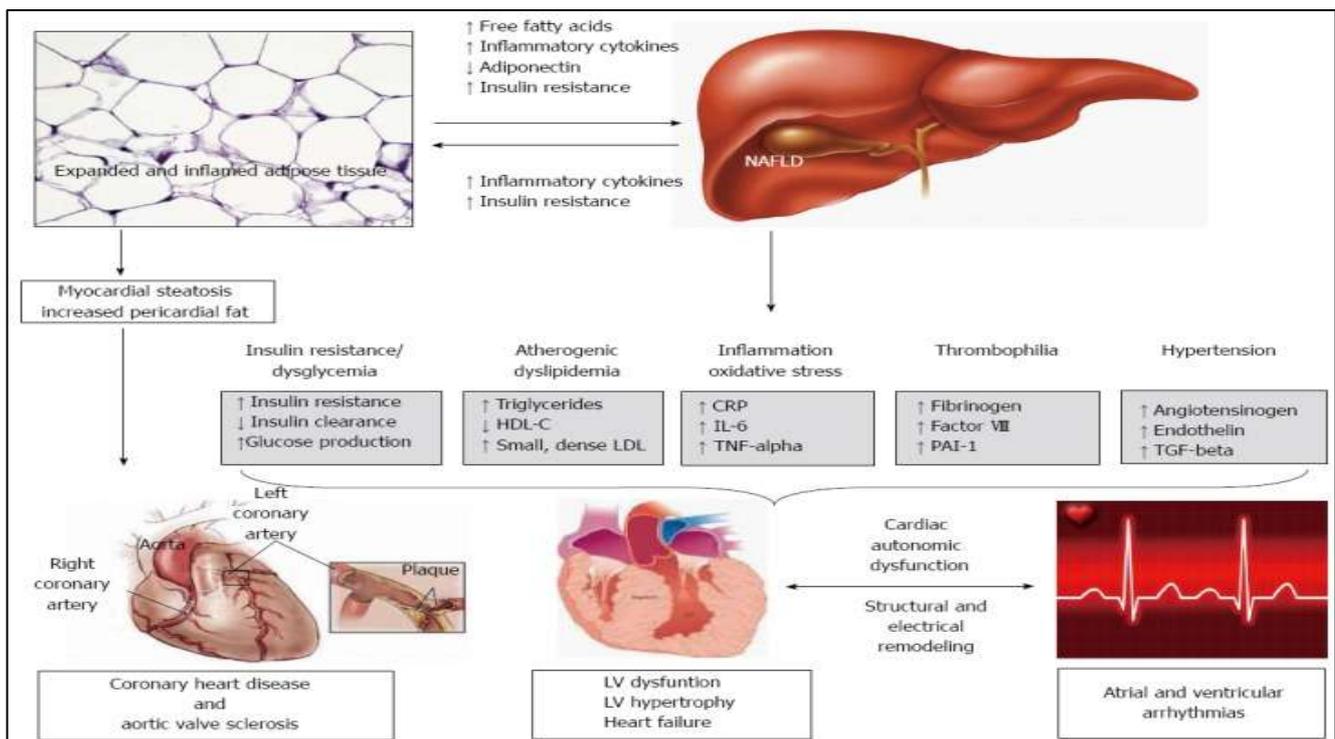


Figure 12 : Mécanismes à l'origine des complications cardiaques dans les stéatopathies hépatiques non alcooliques. D'après Ballestri S. et al. Risk of cardiovascular cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology. 2014; 20(7): 1724-1745.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie des NAFLD semble être un prérequis dans le développement de nouveaux outils d'aide au diagnostic mais également dans la prise en charge optimale des patients.

Partie 2 : Diagnostic dans la pratique quotidienne

Le diagnostic des NAFLD possède un intérêt épidémiologique. Cependant, il rencontre à l'heure actuelle de nombreuses difficultés rendant non seulement le dépistage mais également l'évaluation de la sévérité des lésions difficiles.

Le développement de méthodes spécifiques, sensibles, reproductibles permettront un diagnostic précoce ; empêchant de sous-estimer la prévalence de ces hépatopathies au sein de la population mais également de mettre en place une prise en charge le plus tôt et efficacement possible avant l'apparition insidieuse d'une cirrhose voire d'un carcinome hépatocellulaire.

A. Diagnostic étiologique

Etant donné le manque de marqueurs spécifiques aux NAFLD, le diagnostic est basé avant toute chose sur l'exclusion d'autres causes d'hépatopathies chroniques, à savoir principalement les stéatopathies d'origine alcoolique et/ou virales de type B ou C. [43]

Pour cela un interrogatoire rigoureux du patient est requis et parfois de son entourage proche, lorsque les informations données par le malade même ne sont pas en corrélation avec les signes cliniques visibles. [44]

Devront être utilisés des questionnaires spécialisés bien appropriés ainsi que des systèmes de score afin d'évaluer la consommation alcoolique du patient. Le questionnaire CAGE (Cut Down Annoyed guilty eye-opener) est une méthode de repérage clinique témoignant l'existence probable de problèmes liés à une consommation excessive d'alcool.

Il est constitué de 4 questions simples :

- Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer voire d'arrêter de consommer de l'alcool ?
- Etes-vous déjà senti gêné par les critiques des gens au sujet de votre consommation ?
- Etes-vous déjà senti coupable de boire ?
- Avez-vous déjà ressenti le besoin de boire de l'alcool dès votre réveil ?

Lorsque le patient répond positivement à au moins une de ces questions et s'il obtient un score d'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) supérieur à 8, cela confirme l'hépatopathie d'origine alcoolique. [45] (*Annexe 1*)

Toute consommation d'alcool inférieure à 20 grammes par jour pour les femmes et inférieure à 30 grammes pour les hommes pourra exclure une stéatopathie alcoolique (ces valeurs ont fait l'objet d'un consensus lors de la conférence de l'American Association for the Study of Liver Disease en 2002). Cependant, il est à noter que certaines études dont celle de Ruhl and Everhart ont démontré que ces valeurs sont plus faibles chez des personnes obèses et/ou diabétiques. En effet, moins d'un verre d'alcool par jour pourrait induire des lésions de stéatose hépatique au sein de ce type de population.

Lorsque l'exclusion de toute consommation d'alcool s'avère difficile par un interrogatoire seul, le clinicien pourra s'appuyer sur des biomarqueurs classiques :

- VGM (Volume Globulaire Moyen) compris entre 86 et 90 fl.
- le taux de CDT (Carbohydre déficient transferrin ou transferrine carboxy desialylée) correspondant au ratio entre le taux de transferrine desialylée sur le taux de transferrine total. Inférieur à 1.7%, on considère le test comme négatif. C'est un examen montrant 81% de sensibilité et 98% de spécificité. [46]
- Le calcul de l'ANI (Alcoholic/Non alcoholic liver disease index). [47]
Cet index a été développé par une équipe de chercheurs au sein de la Mayo Clinic. Il est composé de plusieurs paramètres facilement évaluables : sexe, taille, poids, VGM, taux d'ASAT et ALAT., L'index ANI sera déterminé par analyse logistique. Un score supérieur à 0 correspondra à une hépatopathie d'origine alcoolique, alors qu'un score inférieur à 0 correspondra à une stéatopathie hépatique non alcoolique. Chaque valeur trouvée sera associée à un pourcentage de fiabilité. En effet, par exemple un index de 8.95 sera associé à un risque de ALD à 99%, alors qu'un score de -5.04 lui sera associé à 99% à une NAFLD. Ce score est très utilisé chez les patients atteints de cirrhose décompensée en attente d'une greffe hépatique. [46]

Les hépatites virales B ou C seront exclues par mesure de la sérologie (recherche d'antigènes et anti-corps anti HBs et HBc).

Il est important de signaler que des causes nutritionnelles autres que le syndrome métabolique peuvent engendrer une stéatose et/ou une stéatohépatite. On y retrouve principalement les troubles nutritionnels dus à une dénutrition prolongée causée par une opération (volontaire : by-pass, gastroplastie à visée amaigrissante soit involontaire résection intestin lors de cancers ou maladie de Crohn) ou lors d'une nutrition parentérale.[7]

Il faudra également rechercher la présence éventuelle d'hépatopathies auto-immunes (par analyse d'auto-anticorps et électrophorèse des protéines), de maladies héréditaires telles que la maladie de Wilson, la déficience en α 1-anti-trypsine.

Etant donné l'existence de stéatopathies iatrogènes, l'historique médicamenteux des patients devra être connu (certains médicaments tels que tamoxifène, méthotrexate, amiodarone, les corticostéroïdes à long terme, les anticalciques tels que nifédipine, diltiazem seront à exclure). [46,48]

B. Diagnostic clinico-biologique et radiologique

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques sont caractérisées par une succession d'anomalies clinicobiologiques associées au syndrome métabolique. [14]

Tandis que certains patients possèdent quelques symptômes mais non spécifiques des NAFLD, la plupart restent asymptomatiques et leur pathologie se révèle de manière fortuite à la suite d'examens biologiques et/ou radiologiques ; ce qui est problématique. L'évaluation initiale consistera à non seulement identifier le moindre signe clinico-biologique mais également la présence éventuelle de comorbidités liées au syndrome métabolique. [46]

1. Clinique

La plupart des patients sont asymptomatiques. Les signes cliniques visibles ne sont pas spécifiques des stéatopathies non alcooliques mais plutôt des hépatopathies chroniques. Cependant quelques signes évocateurs semblent revenir dans les revues de littérature.

En effet, la stéatose va être caractérisée par :

- des douleurs intermittentes au niveau supérieur de l'hypochondre droit avec un foie douloureux à la palpation, ceci est dû à l'excès de masse graisseuse intra-hépatique qui va mettre sous tension la capsule de Glisson.
- une hépatomégalie, c'est à dire une augmentation du volume du foie. [7,30]

La stéatohépatite quant à elle va présenter les mêmes signes que la stéatose avec :

- une asthénie associée à une somnolence diurne dans moins de 30% des cas une apnée du sommeil avec ronflement associée à une asthénie matinale. Ceci s'explique par une dysfonction endothéliale causée par l'atteinte hépatique. [49]
- lipohypertrophie dorsocervicale (communément connue sous le nom de « bosse de bison »). Signe clinique corrélé à la sévérité des lésions inflammatoires et fibreuses visibles au niveau hépatique.

Ces deux derniers critères sont associés le plus souvent à la sévérité de la NASH. Ils font partie des comorbidités que le clinicien tentera de chercher chez le patient lors de son investigation clinique.

Parmi ces comorbidités, on retrouve également :

- la sédentarité, la surcharge pondérale globale liées au mode de vie du patient : l'IMC devra être calculé (rapport du poids du patient en kilogrammes sur la taille en mètre élevée au carré) et la nature de l'obésité déterminée. Un IMC normal varie de 18.5 à 25 kg/m². De 25 à 30 kg/m² on parle de surpoids, au-delà de 30kg/m² on parle d'obésité. (30 à 35 kg/m² obésité modérée ; 35 à 40 kg/m² obésité sévère ; plus de 40 kg/m² obésité morbide ou massive)
- l'adiposité abdominale qu'il faudra déterminer par la mesure du tour de taille. Cette adiposité va non seulement renseigner sur le risque de syndrome métabolique mais également sur le risque de développement de lésions de NASH et de fibrose. Il est important de noter que le tour de taille est également lié de manière indépendante au risque cardiovasculaire. [2,47] (*Tableau 2*)

Parfois, la maladie est révélée par des signes de complications évolutives caractéristiques de la cirrhose. A savoir des signes d'hypertension portale avec une ascite (présence de liquide à l'intérieur de la cavité abdominale), une splénomégalie mais également un ictère (aspect jaune de la peau et des muqueuses), des angiomes stellaires, hémorragie digestive le plus souvent par rupture de varices œsophagiennes, varices ectopiques, circulation collatérale porto-cave mais aussi le syndrome d'érythrose palmaire et plantaire (paume des mains et pieds très rouges. [50]

On y retrouve également des signes d'encéphalopathie hépatique tels que des troubles de la conscience par hyperammoniémie, astérisis ou flapping tremor (perte de tonus brusque et répétée des muscles de la main), dans les formes plus sévères convulsions voire coma.

Le foetor hépatique correspondant à une haleine nauséabonde caractéristique des sujets cirrhotiques peut être mise en évidence lors de l'examen clinique.

Par ailleurs, divers symptômes seront recherchés par le clinicien et devront l'alerter sur la sévérité de l'état de santé de son patient :

- manifestations cutané-muqueuses hémorragiques : ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, purpura.
- manifestations cardiovasculaires : tachycardie avec augmentation du débit cardiaque, hippocratisme digital avec les ongles blancs.
- manifestations endocriniennes : hypogonadisme et féminisation.

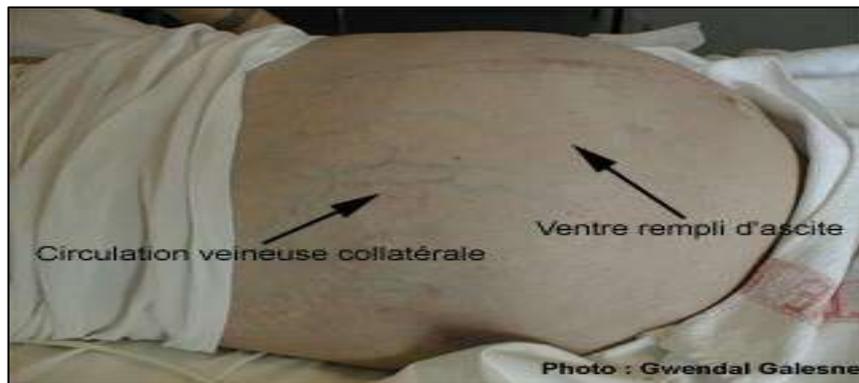


Figure 13 : Photographie d'une personne avec une ascite. D'après le site : <http://revuemedhyg.ch/print.php3?sid=33534>
Auteur : F. Glauser, A-C. Barras, I. Pache, M. Monti, Revue Médicale Suisse. Titre : Paracenthèse abdominale. N° 3177

Parmi les patients ayant une NASH entre 10 et 15% sont déjà au stade de cirrhose au moment du diagnostic et ont déjà développé ces signes d'aggravation. Dans cette situation, la précocité du diagnostic a toute son importance. [30]

2. Biologique

a. Bilan hépatique

La stéatose hépatique est caractérisée le plus souvent par un bilan hépatique normal. Il est néanmoins possible de constater une légère augmentation de l'activité des PAL, GGT ou des aminotransférases. Cette augmentation est visible dans 50 à 90% des cas. [51]

La NASH quant à elle présente un bilan un peu plus perturbé. En effet, on constate une augmentation de l'ALAT et ASAT à 2 voire 3 fois la normale dans un tiers des cas. Le ratio ALAT sur ASAT va être supérieur à 1, à la différence des hépatopathies d'origine alcoolique. Ce ratio est caractéristique de la progression de la maladie. [2]

Lorsque la concentration en ASAT est bien supérieure à celle de l'ALAT, ceci souligne la sévérité de la pathologie et l'évolution vers la cirrhose. C'est un signe de mauvais pronostic. L'ALAT est un marqueur du surpoids dont le taux est à corrélérer avec ceux des marqueurs du syndrome métabolique. Il est en de même pour la GGT. En effet, leurs taux élevés indiquent une augmentation de la quantité de graisse intra-hépatique mais ne sont pas des marqueurs sensibles et spécifiques pour le diagnostic des NAFLD.

Les taux de PAL ainsi que de GGT vont être augmentés à l'inverse de la bilirubinémie qui va rester normale ou parfois légèrement augmentée.

L'albuminémie quant à elle reste normale sauf si la maladie progresse vers une cirrhose sévère, où sa concentration sera diminuée. [30]

b. Hémogramme

Dans la plupart des cas il est normal. Cependant, une augmentation du taux de plaquettes peut être trouvée, ce qui peut être caractéristique d'une fibrose. La macrocytose (correspondant à l'augmentation en volume et taille des hématies) quant à elle sera significative d'une hépatopathie d'origine alcoolique et aidera le clinicien dans le diagnostic différentiel entre la NASH et ASH

Une augmentation de la viscosité sanguine, de la fibrinogénémie ainsi que du taux de PAI 1 peut être retrouvée. [47]

c. Bilan ferrique

Nous constatons une augmentation dans 50% des cas de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine dans 10% des cas. [2]

Il faudra alors pour le clinicien rechercher les signes de l'hépatosidérose dysmétabolique. Celle-ci se caractérise par une surcharge hépatique en fer de l'ordre de 100µmol/g, associée aux critères définissant le syndrome métabolique. Il faudra également éliminer toute autre cause d'hyperferritinémie telle que l'hémochromatose génétique, alcoolisme chronique... [52]

Lorsque le clinicien est face à cette augmentation, une recherche génétique de la mutation du gène HFE est nécessaire. En effet, si les résultats des tests génétiques montrent une mutation HFE C282Y, cela est caractéristique des NAFLD et la PBH s'impose. Celle-ci permettra de mieux évaluer le dépôt ferrique au niveau hépatique. [44]

Parmi les patients ayant une hépatosidérose dysmétabolique, environ 50% ont déjà une stéatose et/ou une NASH et 10 à 15% une fibrose voire une cirrhose. [46]

Un taux élevé de fer dans le sérum associé simultanément à des désordres métaboliques, constituerait un véritable outil permettant de prédire le développement vers la NASH. [53]

d. Bilan des comorbidités: les anomalies du syndrome métabolique

Le diagnostic biologique consiste également à rechercher les comorbidités. Celles-ci sont représentées par les critères définissant le syndrome métabolique.

▪ Diabète et ses complications

30 à 50% des sujets atteints de NAFLD vont présenter une élévation de la glycémie. Elle témoigne de l'insulinorésistance. C'est pour cela que l'évaluation de la sensibilité à l'insuline et la mesure de cette insulinorésistance vont permettre de guider les choix thérapeutiques du corps médical. [51]

Chez les sujets diabétiques, seules les mesures de la glycémie à jeun ainsi que de l'hémoglobine glyquée sont nécessaires. Cependant, chez les sujets non diabétiques sans syndrome métabolique patent, il est important de mesurer des modèles mathématiques associant la vitesse du glucose dans le sang ainsi que celle de l'insuline après un jeûne de 12 heures. On calculera l'HOMA-IR ; acronyme anglais pour Homeostasis Model

Assessment Insulinorésistance et le QUICKI ; acronyme anglais pour Quantitative Insulin sensitivity Check Index. [46]

L'index HOMA correspond au produit de la vitesse de l'insuline (calculée en milli-unités par litre) par la vitesse du glucose (calculée en millimole par litre), le tout divisé par 22.5. Il va permettre de caractériser les anomalies de la sécrétion ainsi que de la sensibilité insulinique. C'est l'indice d'insulinorésistance. Il est caractéristique de celle-ci lorsqu'il est supérieur à 2.85 ou 3.

Le QUICKI correspond à l'inverse de la somme des logarithmes de la vitesse de l'insuline (calculée en micro-unités par millilitre) additionné à celui de la vitesse du glucose (calculée en milligrammes par décilitre).

Un QUICKI inférieur à 0.35 suggère la présence d'une insulinorésistance. Il correspond à l'indice de l'insulinosensibilité.

- **Bilan lipidique**

Deux principales anomalies seront mises en évidence via la prise de sang, à savoir : diminution du taux d'HDL-cholestérol (moins de 40mg/dl pour les hommes et moins de 50mg/dl pour les femmes) et l'augmentation des triglycérides (0.30 à 0.50 g/L) ainsi que du LDL-cholestérol. Ces anomalies sont visibles dans 20 à 80% des NAFLD. [51,54]

- **Tension artérielle**

Une augmentation de la tension va permettre de compléter le diagnostic. En effet, elle sera généralement supérieure à la normale, à savoir supérieure à 13 mm Hg pour la tension systolique et à 85 mm Hg pour la diastolique. [54]

- **Autres tests biologiques**

Le syndrome inflammatoire associé à la NASH sera mis en évidence par la quantification des facteurs de l'inflammation tels que l'IL-6, TNF- α , la CRP, les leucocytes qui seront présents en grande quantité. On va également noter une augmentation de la concentration en résistine à l'inverse une diminution de la concentration en adiponectine.

La recherche d'auto-anti-corps antinucléaires ANA, Ac anti-mitochondrie AMA sera nécessaire mais pas systématique.

Les examens biologiques hépatiques sont peu caractéristiques des NAFLD, cependant associés aux anomalies du syndrome métabolique ils constituent un élément d'orientation dans le diagnostic. En pratique, un âge supérieur à 45 ans, un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1, l'obésité, l'insulinorésistance (HOMA>5), l'hypertriglycéridémie sont des facteurs prédictifs de stéatohépatite voire de fibrose recommandant la PBH.

3. Diagnostic Radiologique : Techniques d'imagerie conventionnelles

En clinique, ces techniques d'imagerie ont pour objectif de déterminer le plus rapidement possible la cartographie de la stéatose.

De plus en plus fonctionnelle et dynamique, l'imagerie en hépatologie évolue afin de répondre au mieux à la stratégie clinique.

a. Echographie

Elle constitue une excellente méthode de dépistage. C'est l'examen de première intention le moins onéreux et le plus facile à pratiquer, néanmoins présentant une sensibilité ainsi qu'une spécificité limitées. [47]

Il va permettre principalement de donner un aspect suggestif de la stéatose hépatique et non la quantifier. Ceci va se faire par l'évaluation de l'échogénéicité du foie qui va apparaître plus brillant que les organes voisins tels que le cortex rénal ou la rate qui sont dépourvus de graisse. On dit que le foie est hyper-échogène quand il présente une stéatose.

On distingue deux types d'hyper-échogénéicité :

- homogène
- hétérogène, cette dernière pouvant être confondue avec la présence d'une tumeur.

C'est une méthode basée sur la propagation d'ondes dans les milieux biologiques. En calculant leur temps d'aller-retour dans ces milieux, les ondes vont renseigner sur la présence de graisse ou non dans le foie. [55]

Cette technique peut également servir à rechercher des indices sur la taille du lobe droit et caudé du foie qui sont hypertrophiés en cas de cirrhose. Cependant cette technique reste très limitée en routine. [56]

C'est un examen simple, ne présentant aucun risque pour le patient. Son intérêt reste discuté car il ne permet pas la distinction entre stéatose et stéatohépatite : ceci constituant sa principale limite. De plus, l'interprétation de l'échogénéicité reste relative et dépendante du matériel utilisé et de l'opérateur. Le clinicien ne peut poser un diagnostic de certitude de NASH qu'avec une simple échographie. [7]

b. Tomodensitométrie (TDM) ou « Scanner »

C'est un examen qui en plus des indications de l'échographie va également permettre l'évaluation semi-quantitative de l'infiltration de graisse intra-hépatique. C'est une technique basée sur le rayonnement du corps du patient par des rayons X. Ces rayons vont être partiellement absorbés par le patient et cette quantité d'absorption va dépendre de la densité des tissus traversés. [55]

La densité hépatique va diminuer proportionnellement à la quantité de graisse présente au niveau du foie. Le foie chez les personnes ayant une stéatose va apparaître plus hypodense que la rate par exemple car on aura une absorption et donc une atténuation plus importante. [51]

C'est une technique qui sert surtout à distinguer une stéatose hépatique localisée d'une tumeur hépatique. [7]

En exposant le sujet à des irradiations à long terme, cette méthode est limitée car elle ne pourra pas être reproductible [56]

c. Imagerie par Résonance magnétique (IRM)

C'est l'outil d'imagerie qui va permettre la quantification de la stéatose en se basant sur la différence de résonance des protons d'hydrogène dans les tissus graisseux émis par deux signaux à deux phases différentes (T1 et T2) ; c'est le principe de résonance magnétique nucléaire. En effet, les protons vont être excités par une onde de fréquence et

amplitude connues. Une fois excités ils vont passer d'un état d'équilibre à un état excité tout en absorbant de l'énergie qu'ils vont restituer en revenant à leur état d'équilibre. C'est le phénomène de relaxation qui va permettre de renseigner sur la composition des tissus biologiques en particulier, ici, de quantifier la stéatose au niveau du foie. [51,55]
En effet, pour un foie normal les signaux en T1 et T2 seront les mêmes alors qu'en présence de stéatose on observe une chute de l'intensité du signal du foie en T1.
C'est une méthode qui est spécifique au foie mais très coûteuse. [56]

Ces trois méthodes possèdent un intérêt potentiel en pratique, néanmoins leur utilisation reste limitée car elles sont incapables de distinguer la simple stéatose de la stéatohépatite. Ce sont des méthodes répondant à un seuil de détection de stéatose hépatocytaire, à savoir 30% au minimum. [54]

De plus, il a été démontré que lorsqu'il s'agit de mettre en évidence l'infiltration graisseuse intra hépatique diffuse, l'échographie présentait une meilleure sensibilité par rapport aux deux autres méthodes. A l'inverse la TDM et l'IRM possèdent de meilleure sensibilité quant au diagnostic de la répartition graisseuse hépatique localisée.

C. Diagnostic histologique

La définition histologique des stéatopathies non alcooliques n'est pas consensuelle. De nombreuses recherches ont pu mettre en évidence un manque de reproductibilité dans non seulement la reconnaissance des lésions histologiques hépatiques rencontrées lors de ces NAFLD mais également dans l'évaluation de leur sévérité. Néanmoins l'histologie reste la clé du diagnostic.

1. Rappel des principales lésions histologiques rencontrées lors des NAFLD

Peu expressive cliniquement et aspécifique biologiquement, la définition de la NASH apparait comme purement histologique. Il semble impossible d'évaluer l'évolution de la stéatose hépatique et/ou de la NASH chez un patient sans confirmation histologique.

Celle-ci est caractérisée par quatre principales lésions :

- une stéatose macrovésiculaire ou mixte
- des lésions de souffrance cellulaire associant ballonnisations hépatocytaires, nécrose, corps de Mallory, mitochondries géantes
- un infiltrat inflammatoire mixte riche en polynucléaires neutrophiles principalement lobulaires.
- une fibrose initialement centrolobulaire qui devient péricellulaire ou périsinusoïdale.

Comme il a été démontré par l'étude de Younossi et son équipe en 2011, le diagnostic de la fibrose a toute son importance car elle va permettre de déterminer le pronostic vital des patients souffrant de NASH. [57]

2. Appréciation de la gravité des lésions histologiques des stéatopathies hépatiques non alcooliques

Du fait de l'évolution possible de la simple stéatose en stéatohépatite voire carcinome hépatocellulaire, ont été élaborés des classifications et scores histologiques. Ils vont permettre de repérer les patients à risque évolutif afin de non seulement évaluer leur pronostic mais également d'assurer leur suivi.

a. Classification de Matteoni

Décrite en 1999, elle va permettre de distinguer la NASH des autres hépatopathies. Elle servira à évaluer le degré de sévérité et d'évolution de la NASH par identification et quantification de la stéatose, inflammation et fibrose, après analyse d'un échantillon de biopsie hépatique.

Elle comporte 4 types différents d'évolution histologique :

- Type 1 : Stéatose pure.
- Type 2 : Stéatose associée à une inflammation lobulaire.

Ces deux stades correspondent à l'évolution bénigne des NAFLD.

- Type 3 : Stéatose avec ballonnisations hépatocellulaires.
- Type 4 : Critères du stade 3 associés soit à une fibrose ou les corps de Mallory.

Ces deux stades correspondent à la NASH. [27]

b. Classification de Brunt

En 1999, Brunt a proposé une classification de la NASH à visée diagnostique basée sur une méthode semi-quantitative.

On y retrouve un système dit de « grading » pour refléter l'importance de la stéatose, l'infiltration inflammatoire et les ballonnisations hépatocellulaires et de « staging » pour celle de la fibrose.

Cette classification a été proposée en 1999 et est désormais validée dans l'évaluation du spectre entier des lésions histologiques des NAFLD. [58]

Le système de « grading » concerne non seulement la stéatose mais également l'activité nécrotico-inflammatoire :

- Stéatose :
 - Grade 1 : aucune
 - Grade 2 : de 0 à 33% d'hépatocytes atteints
 - Grade 3 : de 33 à 66% d'hépatocytes atteints
 - Grade 4 : plus de 66% d'hépatocytes atteints.

- Activité nécrotico-inflammatoire :
 - Grade 1 : Activité d'intensité légère caractérisée par une stéatose de moins de 66% quelques lésions de souffrance cellulaire principalement des hépatocytes ballonnés mais sans réel infiltrat inflammatoire.
 - Grade 2 : Activité d'intensité moyenne caractérisée une stéatose plus conséquente qu'au grade 1, au niveau de la zone 3 on peut mettre en

évidence un infiltrat inflammatoire, une fibrose périsinusoïdale légère ou modérée ainsi qu'une dégénérescence évidente des ballonnisations hépatocytaires.

- Grade 3 : Activité d'intensité sévère caractérisée par une atteinte de l'ensemble de l'acinus à savoir une stéatose sévère, un infiltrat inflammatoire intra-acineux associé à des ballonnisations hépatocytaires, voire une inflammation portale.

Le système de « staging » va permettre de renseigner sur le stade évolutif de la maladie en caractérisant de manière précise la fibrose :

- Stade 1 : Fibrose péricellulaire locale ou étendue localisée à la zone 3.
- Stade 2 : Fibroses péricellulaire et périportale locale ou étendue localisées à la zone 3.
- Stade 3 : Fibroses péricellulaire, périportale avec fibrose en ponts locale ou étendue localisées à la zone 3.
- Stade 4 : Cirrhose.

c. NAS : NAFLD Activity Score

En 2005, Kleiner et son équipe appartenant à la NASH Clinical Research Network Pathology Committee, ont développé un système de score histologique basé sur les travaux de Brunt. Il s'agit du NAS correspondant au Score de l'activité des NAFLD. Ce score va non seulement aider les cliniciens à juger de l'efficacité d'un traitement mais également juger de l'évolution de la maladie. Ce score concerne l'ensemble du spectre des lésions visibles au cours des NAFLD. Il peut s'appliquer aussi bien à la population adulte que pédiatrique. [43]

Ce score correspond à la somme de plusieurs autres scores concernant :

- La stéatose
- L'inflammation lobulaire
- Les ballonnisations hépatocellulaires.

Le score caractérisant la stéatose varie entre 0 et 3, s'il y a :

- Moins de 5% de stéatose intra-hépatocytaire : score = 0.
- Entre 5 et 33% stéatose intra-hépatocytaire : score = 1.
- Entre 33 et 66% stéatose intra-hépatocytaire : score = 2.
- Plus de 66% stéatose intra-hépatocytaire : score = 3.

Le score caractérisant l'inflammation lobulaire varie entre 0 et 3, s'il y a :

- Aucun foyer d'inflammation : score = 0.
- Moins de 2 foyers : score = 1.
- Entre 2 et 4 foyers : score = 2.
- Plus de 4 foyers : score = 3.

Le score caractérisant les ballonnisations hépatocellulaires varie entre 0 et 2, s'il y a :

- Aucune ballonisation : score = 0.

- Un peu de ballonisations : score = 1.
- Beaucoup de ballonisations : score = 2.

Globalement, on a un score final qui varie de 0 à 8 :

- Inférieur à 3 permet d'infirmer le diagnostic de NASH.
- Entre 3 et 4 correspond au stade de « border line » c'est-à-dire le stade limite avant la NASH.
- Supérieur ou égal à 5 permet d'affirmer le diagnostic de NASH.

Kleiner a également inclus dans sa classification celle de la fibrose ; celle-ci est constituée de 4 stades :

- Stade 1 : fibrose péricinusoïdale dans la zone 3.
- Stade 2 : stade 1 avec fibrose périportale ou portale.
- Stade 3 : fibrose en pont.
- Stade 4 : cirrhose.

Cependant cette méthode de classification mise au point par Kleiner n'a pas obtenu de consensus quant à son utilisation en tant qu'outil diagnostique. En effet, ce score de reproductibilité faible sera plutôt utilisé dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et idéalement lors d'essais cliniques. [54]

3. Méthode invasive utile au diagnostic histologique : PBH

La Ponction Biopsie Hépatique apparaît comme l'examen anatomopathologique de référence dans le diagnostic de NASH.

Il est décrit comme le « gold standard » dans de nombreuses revues de littérature. Cependant son rôle reste controversé.

a. En quoi consiste-t-elle ? Que montre-t-elle ?

Comme son nom l'indique, c'est une méthode basée sur la ponction d'un fragment de foie du patient qu'il faudra étudier par microscopie.

Elle va permettre la différenciation des stades évolutifs de la maladie en caractérisant et quantifiant les lésions visibles. Ceci va se faire en appréciant l'activité nécrotico-inflammatoire mais également le degré de sévérité de stéatose, nécrose et fibrose ou même la surcharge ferrique (par coloration de Perls). [59,60]

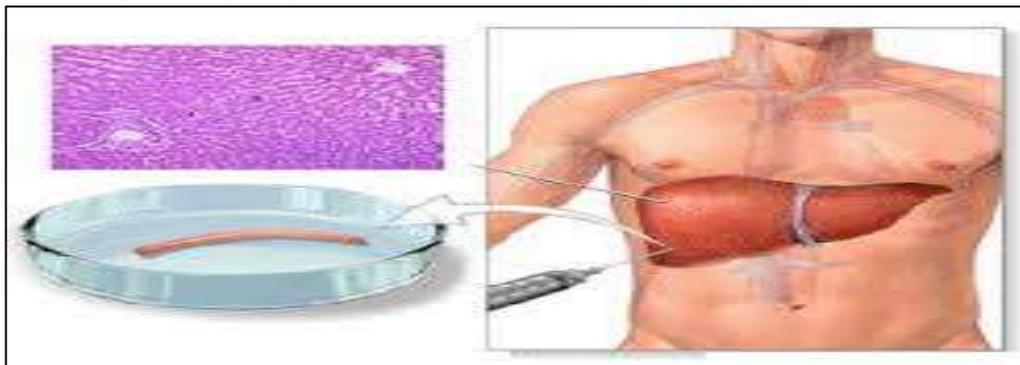


Figure 14 : Illustration du principe de la Ponction Biopsie Hépatique. D'après : Hépatites et co-infections. Biopsie. [en ligne] (consulté le 25/02/2014)
[http://www.hepatites.net/index.php?module=pm_glossary&func=display&id=21.](http://www.hepatites.net/index.php?module=pm_glossary&func=display&id=21)

b. Indications

C'est un examen non seulement à visée diagnostique mais également pronostique.

La PBH va servir avant tout à différencier la stéatose pure de la stéatohépatite chez des sujets présentant un bilan biologique anormal et/ou des signes cliniques évocateurs.

La PBH n'est pas utile lorsque le diagnostic de cirrhose est évident et n'est indiquée que lorsque la balance bénéfices/risques est favorable. De plus, lorsque le pronostic ne peut être obtenu par une autre méthode et/ou quand une décision thérapeutique dépend des résultats anatomopathologiques, la biopsie apparaît nécessaire. [61]

La PBH écho-guidée est le plus souvent utile pour obtenir un fragment hépatique tumoral.

c. Importance des facteurs clinicobiologiques prédictifs de fibrose : Qui et comment biopsier ?

La PBH sera envisagée dans différentes situations:

- Le diagnostic clinico-biologique est assez évocateur d'une NASH et/ou d'une fibrose: obésité (IMC > 30kg/m²), ASAT/ALAT >1, hypertriglycémie (> 1.7mmol/L), âge > 50 ans, insulino-résistance (HOMA > 3).
- Les données étiologiques et/ou la présence de stéatose semblent insuffisantes au diagnostic.
- Les stigmates de NAFLD ne régressent pas suite à une prise en charge thérapeutique.

Dans les deux premiers cas, la PBH a une visée diagnostique alors que dans le troisième cas elle a un intérêt pronostique dans le suivi des patients. Elle sera proposée aux patients atteints de NAFLD qui sont exposés à un grand risque de développer une NASH avec ou sans fibrose avancée ou d'autres hépatopathies chroniques co-existantes. [43]

Elle est pratiquée le plus généralement en ambulatoire, c'est-à-dire sans anesthésie générale, avec le retour à domicile du patient le même jour. Ce caractère ambulatoire du geste diminue son inconfort vis-à-vis du patient, ce qui augmente son acceptabilité.

Elle peut être réalisée par un hépato-gastroentérologue, un chirurgien ou un radiologue. [61]

Il existe deux voies possibles pour la PBH :

- Transpariétale : voie percutanée, se fait au lit du malade ou en salle d'échographie si un contrôle est nécessaire
- Transjugulaire : se fait au bloc opératoire sous contrôle radiographique.

d. Contre-indications

Concernant la voie transpariétale, on distingue les contre-indications absolues et relatives.

Parmi les contre-indications absolues, on retrouve :

- L'absence de consentement du patient : en cas de mouvements respiratoires incontrôlés, en cas d'agitation, d'impossibilité de maintenir l'apnée ; l'aiguille à biopsie peut entraîner de graves complications telles que des hémorragies voire un pneumothorax. L'anesthésie générale peut être une solution.
- Les troubles de l'hémostase ou si antécédents de saignements inexpliqués ; lorsqu'après hémogramme nous constatons les anomalies suivantes : temps de saignement allongé, allongement du TCA (Temps Céphaline

activé) supérieur à 1.5 fois la normale, taux de plaquettes inférieur à 50Giga/L, taux de Prothrombine inférieur à 50%, nécessité de maintenir un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, tumeur vasculaire ou hémangiome, la PBH transpariétale ne peut être pratiquée. A l'exception des deux dernières anomalies, où dans ce cas la PBH écho-guidée peut être proposée au patient.

- L'impossibilité de repérer le foie.
- La présence de kyste hydatique.
- L'angiocholite ou dilatation des voies biliaires extra-hépatiques.

Parmi les relatives, on compte :

- L'obésité morbide.
- Présence d'ascite.
- Infection de la cavité pleurale.

La solution est la voie transjugulaire.

Concernant la voie transjugulaire, les contre-indications énumérées sont les suivantes :

- Présence d'une angiocholite.
- Présence de kyste hydatique.
- Dilatation des voies biliaires.
- Déficits de l'hémostase non corrigés.

e. Avantages

Devant le nombre de mauvais diagnostics basé uniquement sur la biologie ainsi que l'imagerie, la PBH apparait comme plus que nécessaire. En effet, certaines études évaluant la nécessité de la PBH devant un bilan hépatique anormal comme celle menée par Diehl et son équipe ont pu montrer que dans 17 % voire 47% des cas, le diagnostic sans PBH était erroné. [62]

De plus couplée à l'échographie, la PBH apparait comme une technique fiable en termes de résultat et d'acceptation par le patient. En effet le guidage électromagnétique des biopsies hépatiques consiste en l'ajout d'un système de guidage en temps réel tel qu'un GPS miniaturisé permettant au technicien de voir le trajet en temps réel de la pointe de l'aiguille de biopsie. Cela permet donc de diminuer la durée du geste et d'augmenter la confiance dans la pratique de ce geste. [55]

f. Limites

La nécessité d'une biopsie apparait comme un problème majeur dans le diagnostic des stéatopathies non alcooliques puisqu'elle est principalement associée à une morbidité ainsi qu'au risque infectieux.

En effet, c'est une méthode invasive qui présente des risques potentiels chez les sujets obèses et/ou diabétiques. En effet, elle est associée dans 30% des cas à une douleur mais également à des risques d'hémorragies dans 0.3% des cas et à une mortalité dans 0.01% des cas. [63,64]

Elle reste une méthode coûteuse. De plus, devant le grand nombre de patients diagnostiqués, elle ne peut être systématiquement proposée aussi bien en termes de politique de santé publique qu'en termes de coût-efficacité.

C'est une méthode pouvant présenter des erreurs de manipulation lors du geste et de l'interprétation des résultats. Etant donné la répartition non homogène des lésions au niveau du foie, ceci explique donc la variabilité d'échantillonnage et les erreurs diagnostiques. La taille de l'échantillon hépatique à extraire peut fluctuer d'un geste à l'autre et par conséquent la quantification de la fibrose et/ou cirrhose peut être sous-estimée. [47, 60, 65]

Ces limites ont conduit au développement de méthodes d'évaluation dites non invasives, reposant principalement sur des techniques d'imagerie, de mesure de scores biologiques ainsi que de l'élasticité hépatique.

4. Développement de méthodes non invasives d'évaluation des NAFLD

Le développement de ces marqueurs indirects permettrait d'optimiser le dépistage chez les populations à risques (diabétiques, obésité) où la PBH comporterait plus de risques que de bénéfices. De plus, ils permettraient de mesurer, dans un avenir proche, le réel impact clinique et épidémiologique de ces NAFLD dans la population. [66]

Ils ne sont pas systématiquement proposés pour remplacer la biopsie mais peuvent au contraire la compléter. En fonction de leur résultat, la décision de pratiquer la PBH sera prise.

La performance diagnostique de la plupart de ces méthodes non invasives quelle soient biologiques, physiques sera basée sur la mesure de l'aire sous la courbe ROC (comprise entre 0.5 et 1). Rappelons que cette courbe ROC est un graphe permettant aux chercheurs d'évaluer la sensibilité (probabilité que le malade soit un vrai positif) et la spécificité (probabilité que le malade soit un vrai négatif) de leur méthode étudiée (plus la valeur est proche de 1, meilleure est la valeur diagnostique). [67]

a. Diagnostic non invasif de la stéatose

Ces outils doivent répondre aux besoins pratiques quotidiens du clinicien, à savoir : diagnostiquer et/ou quantifier la stéatose mais également la différencier de la NASH. [65]

a.1. Steatotest

Conçu à partir d'une étude faite sur un groupe de 310 patients souffrant de diverses maladies hépatiques chroniques mais ayant tous une stéatose de plus de 5% visible et validée par PBH, le steatotest est le seul marqueur sérique proposé dans le cadre de diagnostic de la stéatose. [60]

Il correspond à un score clinico-biologique, élaboré à partir des paramètres suivants :

- Alpha-2-macroglobuline, Haptoglobine, Apolipoprotéine A1, Bilirubine totale, GGT, ALAT, Cholestérol, Triglycérides, IMC, glycémie, âge, sexe. [65,68].

a.2. Spectrométrie du proton ou spectroscopie par résonance magnétique du proton

C'est une technique très prometteuse permettant de détecter des stéatoses de l'ordre de 5%. Rappelons qu'en hépatologie, on considère significative une stéatose atteignant plus de 5% des hépatocytes et de stéatose sévère lorsque plus de 66% des hépatocytes sont

atteints. [65]

Certains spécialistes la considèrent comme la méthode de référence dans la quantification non invasive de la stéatose hépatique.

Son principe est basé sur les propriétés qu'ont certains noyaux comme celui de l'hydrogène ou du carbone de passer d'un état d'équilibre à un état excité. Certains protons initialement à l'état équilibre dans un champ magnétique principal (B_0) vont être excités par une onde de radiofréquence (RF). Lorsque ces protons vont passer de cet état d'excitation à leur état initial, ils vont émettre cette onde de radiofréquence : c'est le phénomène de relaxation. Celle-ci sera détectée par une antenne émettrice-réceptrice qui sera ensuite transformée mathématiquement par la transformée de Fourier en spectre de fréquences ou en image par résonance magnétique. Les protons de l'hydrogène des molécules de l'eau (H_2O) ont une fréquence de résonance plus élevée par rapport à ceux des groupements méthylène (CH_2) des chaînes d'acides gras. Le signal de ces groupements CH_2 sera un reflet de la quantité de lipides présents au niveau hépatique et donc de la stéatose hépatique. Le pourcentage de stéatose sera déterminé en calculant l'aire sous la courbe du pic caractéristique des groupements CH_2 et celle du pic H_2O . Il correspond au rapport de l'aire du pic CH_2 sur la somme de celle-ci avec celle du pic H_2O . [68]

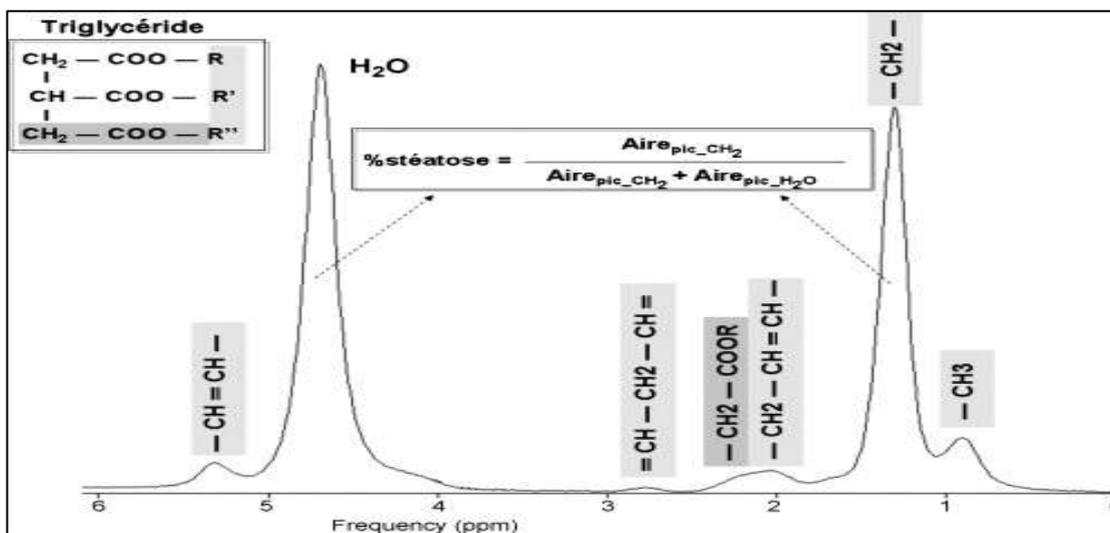


Figure 15 : Spectre obtenu pour une stéatose hépatique sévère ainsi que la formule permettant de calculer le taux de stéatose à partir du pic de l'eau (H_2O) et celui du méthylène (CH_2). D'après Castera L. Intérêt de l'élastométrie (Fibroscan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2007 ; 31 : 524-530.

Le principal avantage de cette méthode est qu'elle permet d'éviter les erreurs d'échantillonnage retrouvées lors de la PBH. En effet, le foie n'étant pas homogène la stéatose hépatique ne l'est pas également. Cependant, cette méthode va permettre de donner un taux de stéatose précis dans n'importe quel volume du foie.

Mais elle reste limitée en pratique par son coût et le manque de recul sur sa réelle efficacité en tant qu'outil diagnostique de la stéatose dans les NAFLD. Des études réalisées à grande échelle sont nécessaires. [68]

b. Diagnostic non invasif de la NASH

La reconnaissance de la NASH est cruciale car elle représente la forme évolutive de la maladie avec un risque de complication en cirrhose.

b.1. Marqueurs sériques

Ils ont été développés afin de pouvoir faire la distinction entre simple stéatose et stéatohépatite. Le clinicien devra rechercher ceux qui sont impliqués dans la pathogénèse de la NASH caractérisant : le stress oxydatif, l'inflammation, l'apoptose.

▪ **Marqueurs du stress oxydatif**

Ces marqueurs sont présumés être au centre de la physiopathologie de la NASH. Chalasani et son équipe ont mis en évidence cette hypothèse dans une étude incluant 40 patients dont 21 atteints de NASH et 19 patients sains. Ce groupe de patients avaient le même âge, IMC, et régime alimentaire. Des taux significatifs plus élevés de lipides peroxydés étaient retrouvés chez le groupe de patients NASH. Cependant cette étude connaît des limites dont la principale est qu'elle soit restreinte à un petit nombre de patients. A ce jour, des études supplémentaires sont requises pour juger réellement de l'utilité de la mesure du stress oxydatif comme outil diagnostique de la NASH. [54]

▪ **Marqueurs de l'inflammation : Rôle des cytokines**

L'inflammation va être principalement mise en relief via le taux d'adiponectine et de protéine C réactive.

Concernant l'adiponectine, Hui et son équipe ont trouvé des taux significatifs bas d'adiponectine chez des sujets souffrant de NASH en comparaison à des sujets témoins avec une simple stéatose. D'autres études ont pu établir le lien entre des taux d'adiponectine bas et la présence de lésions de souffrance cellulaire visibles au cours de la NASH telles que l'inflammation voire la fibrose. Néanmoins, à l'heure actuelle ces résultats doivent être approfondis par d'autres recherches faites à grande échelle pour pouvoir être un jour validés et utilisés en pratique dans la démarche diagnostique. [54,69]

Concernant la Protéine C réactive qui est un marqueur de l'inflammation systémique non spécifique de la stéatohépatite non alcoolique, les résultats concernant son efficacité diagnostique sont controversés. Certaines études démontrent que son taux augmente chez les sujets avec une NASH en comparaison aux sujets témoins alors que d'autres démontrent l'inverse. D'autres recherches sont requises et doivent être approfondies à ce jour. [54]

▪ **Marqueurs de l'apoptose**

Le principal marqueur de l'apoptose est ici la cytokératine 18 (CK-18), plus précisément les fragments de cette cytokératine qui apparaissent comme un outil diagnostique potentiel. Il a été démontré une corrélation entre des lésions histologiques de NASH visibles après PBH et des taux sériques de CK-18 élevés. Des taux significatifs supérieurs à 380.2 U/L pourraient prédire de manière définie des lésions de NASH. [46,54]

En résumé, une variété de bio-marqueurs pro-inflammatoires ou apoptotiques a été étudié pour leur association avec la NASH. Cependant leur performance dans la distinction de la simple stéatose à la NASH reste controversée. De plus, les valeurs de référence caractéristiques de la NASH ne sont pas connues actuellement pour chaque marqueur.

b.2. NASH Test

C'est un test incluant 13 paramètres clinicobiologiques. Il sera déterminé par une prise de sang. Il sert à mesurer le degré d'activité nécrotico-inflammatoire au niveau hépatique.

Il va donner trois types de résultats rendus comme un score en trois classes:

- Pas de NASH : score N0 entre 0.00 et 0.50.
- NASH possible : score N1 entre 0.50 et 0.75.
- NASH certain : score N2 supérieur à 0.75.

b.3. Mise en évidence de l'inflammation par imagerie

La spectroscopie par résonance magnétique du phosphore a été récemment découverte comme étant une nouvelle approche pour différencier la NASH de la simple stéatose. Dans un groupe de 22 patients dont 13 souffrant de NASH et 9 ayant une stéatose isolée, les 13 patient avec une NASH avaient un pourcentage de [NADPH/ (PME+PDE)] plus élevé par rapport aux autres. Cette observation est intéressante mais non validée car comme très souvent ces études sont faites à partir d'un nombre restreint de sujets. [56]

Bien que tous ces tests soient une piste diagnostique très intéressante, leur utilisation n'est pas encore validée en pratique.

c. Diagnostic non invasif de la fibrose : intérêt dans le pronostic

Après avoir identifié une stéatose ou une NASH, la prochaine étape est de déterminer le degré de sévérité de la maladie hépatique. La fibrose avancée constitue un facteur de risque de développement vers le carcinome hépatocellulaire, rendant son diagnostic plus que nécessaire. [43]

Initialement développées dans le cadre de dépistage de l'hépatite virale de type C, ces méthodes ont été secondairement utilisés dans les NAFLD mais ne sont pas toutes validées en pratique clinique.

c.1. Facteurs prédictifs de fibrose

Parmi ces facteurs nous retrouvons :

- IMC > 30kg/m²
- ASAT/ALAT > 1
- Age > 50 ans
- HOMA caractéristique d'une insulino-résistance
- Hypertriglycéridémie > 1.7 mmol/L
- Des lésions histologiques caractéristiques : degré de stéatose, activité nécrotico-inflammatoire, charge ferrique.

Certains scores prédictifs de fibrose avancée ont été développés dans le but d'éviter aux patients une PBH systématique.

Le score METAVIR est un score histologique d'évaluation des différents stades de fibrose. Il a été initialement utilisé dans le cadre des hépatites virales de type C et B. Désormais, il sert également au cours des stéatopathies métaboliques.

Il va évaluer la fibrose selon une classification à cinq stades :

- F0 : pas de fibrose.
- F1 : fibrose périsinusoïdale sans septa
- F2 : fibrose portale et périportale avec de rares septa
- F3 : fibrose portale et périportale avec de nombreux septa
- F4 : cirrhose.

La principale limite de ce score est sa grande variabilité inter-observateur étroitement dépendante de la taille du fragment obtenu après PBH. [59]

c.2. Approche physique : Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan)

C'est une méthode pratiquée couramment à l'hôpital, permettant une évaluation directe non invasive de la fibrose hépatique. Le Fibroscan est un dispositif médical mis au point par la société française Echosens. Cette méthode a été initialement étudiée chez les malades atteints d'Hépatite virale chronique de type C, comme un grand nombre d'autres méthodes de diagnostic, avant d'être proposée dans le cadre des NAFLD.

▪ Principe de la méthode

Le principe est relativement simple : plus le foie est dense, plus la fibrose et la vitesse de propagation seront importantes. La dureté du foie sera exprimée en kilopascal (KPa). La valeur de la dureté sera déterminée à l'aide de la vitesse de propagation dans le foie d'une petite vibration à la surface de la peau. En effet, l'appareil va générer une onde de choc de faible amplitude (appelée « pichenette ») à partir de la paroi thoracique en regard du foie. La vitesse de propagation de cette onde sera ensuite estimée grâce à un transducteur ultrasonore. L'appareil ne validera que les vitesses constantes des ondes, afin d'éliminer toute perturbation de résultat liée aux structures vasculaires ou certaines lésions qui induiraient des artefacts.

Cette vitesse sera incluse dans une simple formule mathématique afin de calculer l'élasticité du parenchyme : $E = 3 \cdot \rho \cdot V^2$ où E représente la valeur de l'élasticité, ρ la valeur de la densité et V la vitesse de propagation de l'onde dans le parenchyme hépatique. On considère que le volume exploré correspond à un cylindre de 1 cm de diamètre contre 4 cm de longueur, apposé à une distance de 2.5cm de profondeur. Le volume exploré est dès lors 100 fois plus important que le volume exploré via la PBH.

En pratique, le praticien (médecin, ou infirmier formé en la pratique de cet examen) demandera au patient de s'allonger, dos à plat, le bras sous la tête afin de dégager l'hypocondre droit. Il n'a pas besoin d'être à jeun. Une petite quantité de gel sera déposée sur la peau du patient et la sonde placée au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit hépatique. La sonde sera appliquée à pression standardisée par un signal lumineux. [70]

Le praticien va réaliser 10 mesures consécutives afin d'obtenir un score de fibrose valable. Le résultat final correspond à la médiane de ces 10 mesures. Les résultats

doivent toujours être interprétés par un médecin hépatologue en fonction du contexte clinique et paraclinique.

Il sera également important de déterminer :

- Interquartile Range qui doit être inférieur à 30% de la médiane afin d'éviter une trop grande variabilité entre les mesures.
- Le taux de réussite qui doit être supérieur à 60% ; il correspond aux nombres de mesures valides par rapport au nombre de mesures totales. [67]

Les valeurs sont comprises entre 2.5 et 75KPa. Ont été créé des seuils d'élasticité hépatique avec une signification clinique spécifique :

- Entre 2.5 et 7.0 KPa : Fibrose absente voire minime.
- Entre 7.0 et 9.5 KPa : Fibrose significative.
- Entre 9.5 et 14.0 KPa : Fibrose sévère.
- Entre 14.0 et 75 KPa : Cirrhose.

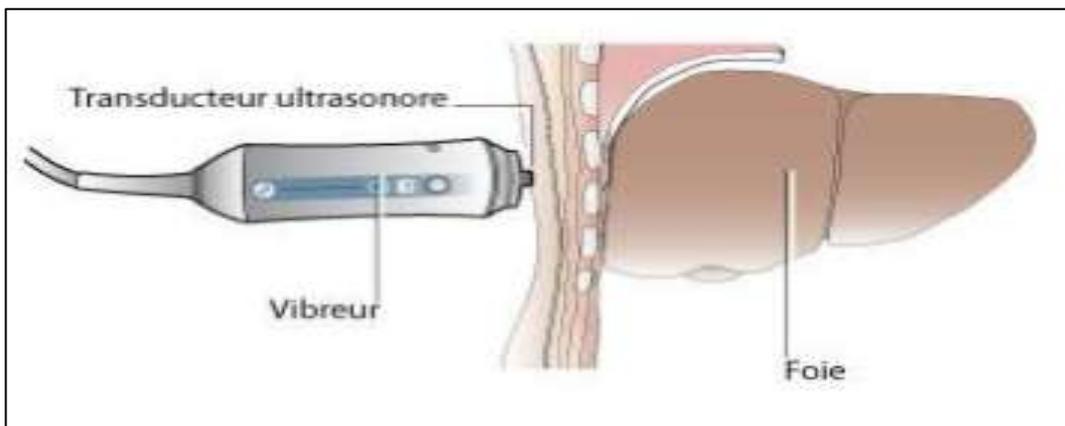


Figure 16 : Représentation du principe de l'élastométrie impulsionnelle.

En fonction du résultat obtenu, le praticien pourra évaluer le degré d'évolution de la maladie. Une comparaison pourra être faite entre la valeur de l'élasticité et le stade de fibrose selon la classification de Metavir.

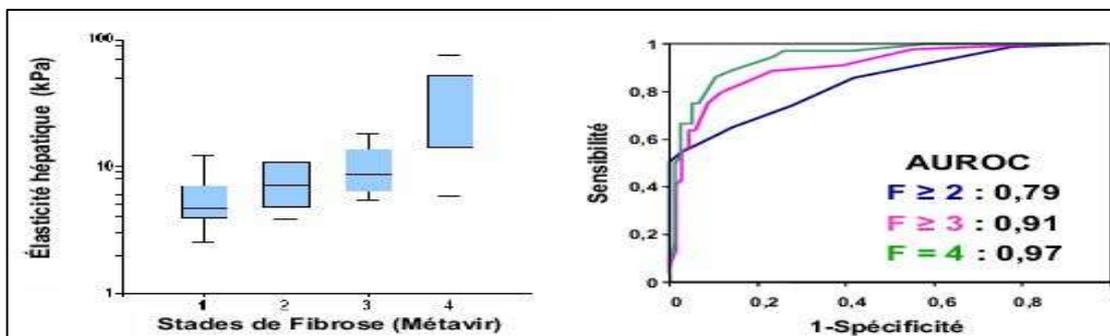


Illustration 17 : Boîtes à moustaches représentant les valeurs d'élasticité pour chaque stade de fibrose (gauche) Graphique représentant les performances diagnostiques du Fibroscan à l'aide de l'aire sous la courbe ROC pour les différents stades de fibrose. (droite). D'après Castera L. Intérêt de l'élastométrie (Fibroscan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2007 ; 31 : 524-530

On constate que plus l'élasticité est importante plus le stade de fibrose lui correspondant est avancé et plus la spécificité de la méthode est importante (l'aire sous la courbe ROC se rapprochant plus de la valeur 1).

▪ **Avantages du Fibroscan**

C'est une méthode indolore, rapide (5 minutes d'élaboration), simple d'utilisation, ne nécessitant pas d'hospitalisation ou de surveillance médicale, effectuée au lit du patient ou en consultation. Elle va permettre l'exploration d'un volume d'environ 1/500ème de la masse totale du foie contre 1/50 000ème pour la PBH. Le résultat obtenu sera donné immédiatement. C'est une méthode opérateur indépendant, indépendante de certains facteurs (inflammation, hémolyse,...) d'où la possibilité de reproductibilité, à l'inverse des marqueurs sériques. [70]

C'est une méthode offrant de bonnes valeurs quant à sa performance diagnostique surtout pour les stades de fibrose avancée où l'aire sous la courbe ROC varie entre 0.90 et 0.91 et pour la cirrhose où cette même valeur varie entre 0.95 et 0.97. [5,67]

Elle a également l'avantage d'avoir un intérêt pronostique outre sa valeur diagnostique. En effet, les valeurs d'élasticité comprises entre 14 et 75KPa pourraient avoir une signification clinique de cirrhose. Certaines études comme celle de Foucher et son équipe s'y sont intéressées et ont pu démontrer un parallélisme entre ces valeurs et la survenue d'éventuelles complications tel qu'un risque de décompensation avec des signes d'hypertension portale (ascite, varices œsophagiennes). [70]

En effet, des valeurs comprises entre :

- 27 et 75 KPa refléteraient la présence de varices œsophagiennes de grade 2 ou 3.
- 49 et 75 KPa refléteraient la présence d'ascite.
- 54 et 75 KPa refléteraient la présence d'un carcinome hépatocellulaire.
- 63 et 75 KPa refléteraient la présence d'une rupture des varices œsophagiennes.

Le Fibroscan ici va permettre d'éviter chez certains patients un examen endoscopique révélant la présence de varices œsophagiennes, parfois douloureux et mal accepté par le malade. [71]

Chez les malades atteints de cirrhose métabolique secondaire à une NASH, le Fibroscan pourrait constituer à l'avenir un véritable outil pour le suivi de ces patients. [72]

▪ **Limites du Fibroscan**

Son inconvénient principal est l'obésité, où le taux d'échec de dépistage d'une fibrose est plus élevé que chez les sujets normaux (ce qui est contradictoire car rappelons que l'obésité androïde est un facteur des NAFLD). En effet, un IMC supérieur à 25 kg/m² va diminuer la reproductibilité des mesures, de plus, il est impossible d'en obtenir une mesure valide dans 5% des cas. [54]

Il a été démontré que ce n'est pas l'obésité en elle-même qui posait problème mais plutôt l'épaisseur de graisse au niveau de la paroi thoracique. Celle-ci va interférer dans la propagation des ondes en les amortissant. Ce qui pose également problème à la pratique de l'examen est la difficulté d'y trouver l'espace intercostal. [67,70]

Cependant des progrès ont été faits, notamment dans la proposition d'un repérage échographique en tant qu'aide à la réalisation de l'examen chez les sujets obèses. [70]

Par ailleurs, de nombreuses recherches sur la fabrication d'une nouvelle sonde ont été mises en place pour pallier au défaut de la sonde standard. La sonde standard utilisée couramment est la sonde M qui montre un pourcentage d'échec de la proportion des

scanners de 16% chez la population obèse alors que la sonde XL un pourcentage d'échec réduit à 1.1%. [56]

La sonde XL va pouvoir évaluer l'élasticité hépatique chez un malade sur deux chez qui l'IMC est supérieur à 30kg/m² et dont la sonde M ne permettait aucune valeur valide. [73] Cette méthode se trouve très limitée d'utilisation chez les personnes présentant une ascite.

En définitive, le Fibroscan est véritablement une méthode prometteuse dans la pratique quotidienne, compte tenu de sa simplicité d'emploi et ses excellentes performances. Il semble être l'outil de la démarche diagnostique de la fibrose et la détection précoce de la cirrhose.

Cependant, rappelons tout de même qu'il n'est en aucun un examen à visée étiologique ni un moyen d'évaluation de l'activité nécrotico-inflammatoire et reste néanmoins insuffisamment validé dans la pratique quotidienne. [2,65]

c.3. Approche biologique

La mise au point de tests sanguins de fibrose hépatique évitant la PBH est un challenge majeur. Initialement développés dans le diagnostic de l'hépatite virale de type C puis secondairement appliqués aux NAFLD, de nombreux test ont été proposés. Seul certain d'entre-eux possède un réel intérêt pratique, dont le fibrotest. Le manque d'homogénéité entre les diverses études dans l'interprétation des résultats en est la principale cause.

c.3.1. Les marqueurs sanguins et algorithmes cliniques

▪ NAFLD Fibrosis score

Il a été décrit pour la première fois par Angulo et son équipe en 2007. Ce score inclut des données anthropométriques, cliniques et sanguines : âge, IMC, ASAT/ALAT, Hypertriglycémie, Taux de plaquettes, taux d'albumine. Il a été décrit pour la première fois dans le cadre des stéatopathies, à la suite d'une étude faites sur 733 patients atteints de NAFLD prouvés par PBH. [74]

Il va permettre surtout l'exclusion de tout stade avancé de fibrose avec une valeur prédictive négative haute. C'est un score de très bonne sensibilité, spécificité et avec une exactitude de mesure.

Le résultat sera obtenu à la suite d'un calcul selon la formule suivante : $[-1.0675 + (0.037 * \text{âge (années)}) + (0.094 * \text{IMC (kg/m}^2\text{)})] + [(1.13 * \text{HOMA}) + (0.99 * \text{ASAT/ALAT})] - [(0.013 * \text{taux plaquettes (10}^9\text{/L)}) - (0.66 * \text{taux albumine (g/dl)}]$.

Un score supérieur à 0.676 permettra de prédire une fibrose avancée à l'inverse d'un score inférieur à -1.455. [46]

Certaines études ont pu démontrer que l'élaboration de ce score permettrait d'éviter la PBH à 75%, ce qui est loin d'être négligeable dans la pratique quotidienne. [74]

Ses principales limites significatives résident en l'impossibilité de distinction entre les stades de stéatose simple et de NASH. De plus, ce score permet plus d'exclure toute fibrose de réellement la diagnostiquer. [46,56]

- **BARD score**

Développé par Harrison et son équipe, il correspond à la somme de trois paramètres :

- $IMC \geq 28\text{kg/m}^2 = 1$ point.
- $ASAT/ALAT \geq 0.8 = 2$ points.
- Présence d'un diabète de type II = 1 point.

Ses valeurs sont comprises entre 0 et 4. Un score entre 2 et 4 est caractéristique d'une fibrose avancée alors qu'un score entre 0 et 1 permet de prédire à 96% l'absence de fibrose avancée. [46]

- **APRI**

Il correspond au ratio entre le taux d'ASAT et le taux plaquettaire. L'étude menée par Cales et son équipe sur 235 patients atteints de NAFLD a pu démontrer que cet index avait une très bonne valeur prédictive non seulement pour la fibrose mais également la cirrhose (en effet, l'aire sous la courbe correspondant au diagnostic de fibrose était de 0.866, pour la fibrose sévère de 0.861 et de 0.842 pour la cirrhose). [2]

Ces modèles restent cependant limités quant au diagnostic de chaque stade de fibrose. Ils ont besoin d'être validés à grande échelle avant d'être recommandés en clinique.

c.3.2. Les marqueurs sériques

Ce sont des marqueurs caractéristiques d'anomalies fonctionnelles hépatiques. Ils peuvent être indirects ou directs, utilisés seuls ou en association avec d'autres marqueurs ou données anthropométriques. Ce sont les résultats obtenus d'une formule mathématique plus ou moins complexe intégrant des données clinicobiologiques. Plusieurs d'entre eux furent développés mais très peu furent validés dans la pratique quotidienne. A ce jour, seuls le Fibrotest et le score ELF sont brevetés et commercialisés.

c.3.2.1. Le Fibrotest

- **En quoi consiste le fibrotest ?**

C'est un score clinico-biologique obtenu suite à une prise de sang, mis en place par Ratzu et son équipe en 2000. C'est un test validé dans l'évaluation quantitative de la fibrose au sein des NAFLD, en clinique. [54,75]

Il est composé de plusieurs facteurs : âge, IMC, taux de triglycérides, taux d'ALAT, $\alpha 2$ macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine, bilirubine totale, taux de GGT.

Le résultat obtenu varie de 0 à 1 et est proportionnel au degré de fibrose. Le résultat final obtenu par analyse statistique sera corrélé aux stades histologiques de fibrose définie par la PBH selon le score METAVIR, pour en faciliter son interprétation. En effet, un score variant de :

- 0.00 à 0.21 correspondra au stade F0.
- 0.22 à 0.27 correspondra à la limite des stades F0-F1.
- 0.28 à 0.31 correspondra au stade F1.
- 0.32 à 0.48 correspondra à la limite des stades F1-F2.
- 0.49 à 0.58 correspondra au stade F2.

- 0.59 à 0.72 correspondra au stade F3.
- 0.73 à 0.74 correspondra à la limite des stades F3-F4.
- 0.75 à 1.00 correspondra au stade F4.

Les résultats des recherches effectuées par l'équipe de Ratziu a permis de démontrer que le fibrotest permettait de prédire de manière fiable la présence de lésions de fibrose sévère, avec une sensibilité à 100% et spécificité à 97%. Lorsque le patient n'avait pas un âge supérieur à 50 ans, un IMC était supérieur à 28kg/m², un taux d'ALAT supérieur à 2 fois la normale et des triglycérides supérieurs à 1.7mmol/L, il ne comportait aucun risque de présenter une fibrose hépatique.

L'étude de Poynard et son équipe conforte ces résultats. Celle-ci regroupée 6378 patients dont certains avaient une hépatite C et d'autre une stéatopathie métabolique. Chaque patient a eu un Fibrotest et une PBH. L'aire moyenne sous la courbe ROC pour le diagnostic de fibrose était de 0.84 pour les deux groupes de patients (précisément 0.85 pour le groupe hépatite C et 0.84 pour le groupe NAFLD). [76]

- **Limites et avantages en pratique**

La principale limite est qu'il ne peut diagnostiquer avec précision les stades de fibrose modérée voire les stades de « NASH Borderline ». Ce test manque de reproductibilité et de spécificité pour certain stade de fibrose. [54]

c.3.2.2. Mesure du taux d'acide hyaluronique.

Le taux sérique d'acide hyaluronique est un examen hautement sensible et spécifique de la présence d'une fibrose hépatique. C'est un marqueur sérique direct de l'évaluation de la fibrose car il est impliqué dans le processus de fibrose hépatique. [56,77]

Un taux supérieur à 35µg/L permet d'envisager la présence d'une fibrose sévère. Cependant, il peut être influencé par divers événements tels qu'une inflammation, une infection,...qui donneraient des faux positifs. C'est pour cela, qu'à l'heure actuelle il ne peut être utilisé comme outil diagnostique de fibrose hépatique. Néanmoins, associé à l'âge, au sexe, à l'IMC et à la valeur du rapport ASAT/ALAT, il permet de faire avec exactitude la distinction entre simple stéatose et stéatohépatite. [2]

Bien qu'il soit l'un des marqueurs directs les plus facilement dosable, sa performance diagnostique individuelle apparait néanmoins insuffisante lorsqu'il est utilisé seul.

Il est recommandé de faire des études sur de plus grandes cohortes de patients afin d'avoir un plus grand nombre d'échantillonnages permettant de confirmer son intérêt dans le diagnostic de la fibrose. [77]

c.3.2.3. The ELF Score ou Enhanced liver fibrosis Score

Mis en place par Guha et son équipe, il va permettre de différencier 3 stades de fibrose: absente, modérée ou avancée. Il est constitué de trois marqueurs : taux de TIMP1, de P3NP et d'acide hyaluronique. [46]

c.3.2.4. Limites des tests sériques

A l'heure actuelle, la plupart des tests, scores, bio-marqueurs développés montrent une bonne précision dans le diagnostic de la fibrose avancée mais échouent dans celle de la fibrose moyenne. Le marqueur idéal serait simple à mesurer, précis, reproductible, de faible coût, validé à grande échelle. [43]

De plus, il est primordial dans l'interprétation de ces tests de prendre en considération le risque de faux positifs ou de faux négatifs causés par certaines conditions pathologiques perturbant les paramètres définissant les tests. Le clinicien devra réaliser le test en condition stable et le refaire si nécessaire. (*Tableau 3*)

Marqueur	Causes de diminution	Causes d'augmentation
Taux de Prothrombine	Insuffisance hépatique ; traitement AVK, cholestyramine, céphalosporines ; CIVD, fibrinolyse, déficit en vit K, anticoagulant circulant.	
Plaquettes	Insuffisance médullaire, infections, hémorragie massive, thrombopathies héréditaires, maladies auto-immunes.	Splénectomie, carence martiale, syndrome myélo-prolifératif, pathologies cancéreuses, inflammatoires, infectieuses.
ASAT		Infarctus du myocarde, myocardites, hyperthermie maligne, polymyosites, endocrinopathies, hémolyse.
Bilirubine		Syndrome de Gilbert, hémolyse, obstruction biliaire, toxicité médicamenteuse (indinavir).
Gamma glutamyl-transferase		Consommation d'alcool, médicament, surcharge pondérale, âge, infarctus du myocarde, néphropathie, transplantation rénale ou cardiaque, diabète, hyperthyroïdie, hyperlipoprotéïnémie, pancréatite, néoplasie bronchopulmonaire.
Alpha 2- macroglobuline		Syndrome inflammatoire, pathologie néoplasique, syndrome néphrotique, diabète, grossesse.
Haptoglobine	Syndrome inflammatoire, syndrome néphrotique.	Hyperhémolyse, hémolyse d'origine médicamenteuse, hémopathie génétique, prothèse cardiaque.
Apolipoprotéine A1	Alcool, contraceptifs oraux, hyperalphalipoprotéïnémie	
Acide hyaluronique		Pathologies inflammatoire, tumorale, digestion, activité physique, traitement à base d'hyaluronidase.
Cholestérol	Médicaments	Hypertriglycéridémie.

Tableau 3 : Tableau résumant les principales causes extrahépatiques de variabilité des marqueurs les plus fréquemment utilisés dans les scores non invasifs. D'après Boursier J. et al. *Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose hépatique.* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007 ; 31 :511-52

d. Combinaison Steatotest + Nashtest + Fibrotest: Fibromax

d.1. Principe

Mis en place par le Professeur Poynard et son équipe de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, son principal but est d'évaluer la gravité d'une atteinte hépatique (stéatose, stéatohépatite, fibrose) afin de soit rassurer le patient ou de mettre en place la thérapeutique adaptée.

Il rassemble le Fibrotest et Steatotest avec, selon les facteurs de risque, le Nashtest (en cas de NAFLD, c'est celui qui nous intéresse) et/ou Ashtest (en cas d'hépatopathie d'origine alcoolique) et/ou Actitest (en cas d'hépatopathie d'origine virale).

Son utilisation est très simple. Une ordonnance est rédigée par un médecin prescrivant

l'élaboration de ce test dans un laboratoire (plusieurs laboratoires français sont aptes à le pratiquer). Il consistera en un dosage de dix marqueurs sériques combinés à l'âge, au sexe, poids et la taille du patient. Ces marqueurs sont les suivant : α 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, GGT, bilirubine totale, ALAT, ASAT, Cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun.

Le biologiste va se connecter au site Biopredictive pour le calcul des tests. Les résultats seront interprétés immédiatement grâce à une aide à l'interprétation. (Figure 21)

Les résultats seront communiqués au malade sous 48 heures.

d.2. Interprétation des résultats

Le résultat de chaque test sera constitué de deux colonnes :

- Celle de gauche représentant le résultat du prélèvement du patient allant de 0 à 1.
- Celle de droite représentant l'échelle de sévérité des résultats sous forme d'un graphique de couleurs :
 - Tiers inférieur de couleur verte correspondant au stade d'absence de lésion ou lésions minimales.
 - Tiers intermédiaire de couleur orange correspondant au stade de lésions modérées.
 - Tiers supérieur de couleur rouge correspondant au stade de lésions sévères.

Concernant l'échelle de sévérité, elle sera différente selon le test:

- Fibrotest : l'échelle de sévérité de la fibrose sera similaire à celle utilisée par la classification METAVIR (détaillée précédemment).
- Steatotest : l'expression de la sévérité de la stéatose est exprimée par un score à 4 stades :
 - S0 : pas de stéatose
 - S1 : Stéatose minime, moins de 5 % des hépatocytes contenant de la stéatose
 - S2 : Stéatose modérée, 6 à 32 % des hépatocytes contenant de la stéatose
 - S3-S4 : Stéatose marquée ou sévère, 33 à 100 % des hépatocytes contenant de la stéatose.
- Nashtest : la sévérité sera décrite par trois classes différentes :
 - N0: Pas de Nash
 - N1: Nash possible (borderline)
 - N2: Nash.

Demographics	
Sex	Male
Birthdate	16/09/1955

Analysis	
Sample Date	25/10/2008
Main Clinical background	Unkown
Alpha2 Macroglobulin (g/l)	3.83
Haptoglobin (g/l)	0.30
Apolipoprotein A1 (g/l)	1.43
Bilirubin (microMol/l)	14.53
Gamma GT (IU/l)	81
ALT (IU/l)	65
AST (IU/l)	34
Fasting glucose (mmol/l)	4.88
Triglycerides (mmol/l)	1.79
Total cholesterol (mmol/l)	4.27
Weight (kg)	94.00
Height (meters)	1.80

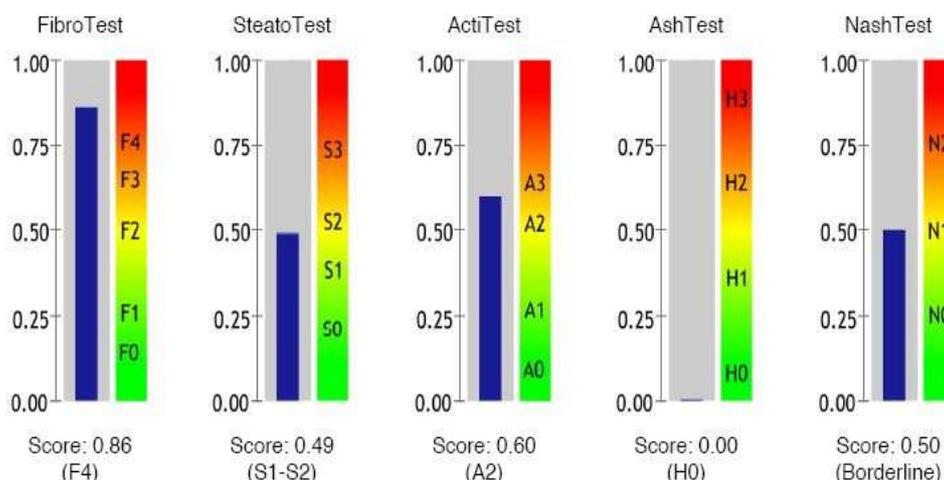


Figure 18 : Exemple de feuille de résultats obtenus après calcul du Fibromax. D'après site : <http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibromax-for-metabolic/> (consulté le 29/11/2013)

d.3. Avantages et limites

▪ Avantages

C'est un test dont l'utilisation est validée à 95 voire 99% des cas, dans de nombreuses populations : personnes de plus de 65 ans, population pédiatrique, insuffisants rénaux, transplantés rénaux, hémophiles, maladie chronique inflammatoire.

Il assure reproductibilité et traçabilité dans ses résultats.

Il semblerait également jouer un rôle dans le dépistage de la morbidité hépatique au sein des populations ayant une stéatopathie métabolique. Dans une étude menée sur 1909 patients hyperlipidémiques et 925 patients témoins par Ratziu et son équipe, le Fibromax a pu trouver une fibrose supérieure ou égale au stade 2 selon la classification de Metavir à hauteur de 2.8% chez les patients hyperlipidémiques, une stéatose supérieure à 5% chez 30.1% d'entre eux et une NASH chez 7%. Alors que chez les témoins, aucune fibrose ni NASH n'étaient retrouvées et seulement 7% de stéatose supérieure à 5%. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés par d'autres études. [65]

▪ **Limites**

Les tests sont non-applicables dans seulement 1 à 5% des cas :

- Hépatites aigües (hépatites virales A, B, C, D, E ; hépatite médicamenteuse)
- Cholestase extra-hépatique (ex: cancer du pancréas, lithiase du cholédoque)
- Hémolyse sévère
- Syndrome de Gilbert avec forte hyperbilirubinémie non-conjuguée
- Syndrome inflammatoire aigüe (il suffit de reporter la prise de sang)

Le risque de faux positifs ainsi que de faux négatifs est dû aux conditions de réalisation de l'examen : prélèvement sanguin, dosage ainsi qu'aux comorbidités indépendantes de l'hépatopathie métabolique. [77]

Bien qu'il y ait des marqueurs non invasifs de diagnostic, ils demandent encore d'être validés sur de plus grand nombre de patients afin de pouvoir être utilisés en pratique quotidienne. La biopsie hépatique reste donc l'instrument permettant la distinction entre simple stéatose et stéatohépatite. De plus, face à une cytolysse inexplicquée elle permet dans plus de 60% des cas, de diagnostiquer des lésions de souffrance cellulaire de stéatose ou de NASH. [78]

e. Perspective diagnostique : Association des marqueurs sériques et de l'imagerie

L'utilisation individuelle de chaque marqueur a son importance dans le diagnostic, mais reste limitée en routine clinique. Associée à un panel d'autres marqueurs ou d'autres méthodes, elle permettra une démarche diagnostique de meilleure précision et spécificité. [2]

Les dernières études ont démontré que les variables clé dans la détermination de la fibrose hépatique sont : la présence d'un diabète de type II, un âge avancé, un index HOMA élevé, un rapport ASAT/ALAT élevé, un taux de plaquettes bas, un taux d'acide hyaluronique supérieur à la normale, un IMC élevé. Lorsque celles-ci sont associées à la méthode utilisant le Fibroscan, elles augmentent les chances de poser un diagnostic de précision sans passer par la biopsie. [54]

L'association Fibrotest et Fibroscan est très intéressante dans la démarche d'amélioration diagnostique non invasive de la fibrose. En effet, Castera et son équipe ont pu démontrer que la sensibilité et la spécificité données par l'aire sous la courbe ROC étaient plus élevées lorsque l'on associait les deux méthodes.

Les auteurs en ont conclu que la PBH ne devrait être réalisée que lorsque les résultats entre les deux tests étaient discordants. [70]

Le Fibroscan ainsi que le Fibromax ouvrent une nouvelle ère dans la prise en charge des malades. Ils permettent de prédire non seulement l'existence d'une NASH mais également d'une fibrose.

Cependant, ces méthodes ne sont pas consensuelles dans le cadre de diagnostic de NASH. Ces sont des examens devant respecter certaines règles d'utilisation et d'interprétation pour éviter tout diagnostic erroné. Il paraît dès lors imprudent de se fier uniquement à ces scores assez compliqués et de faible reproductibilité pour poser le diagnostic définitif ou même poser l'indication de la PBH. Toutefois, celle-ci ne peut être proposée systématiquement aux patients, dans le cadre de politique de santé publique.

D. Que peut-on néanmoins en retenir pour notre pratique quotidienne ?

1. Importance du diagnostic différentiel : NASH versus ASH.

Ce diagnostic est le point de départ dans le dépistage d'une NASH. Les principales caractéristiques distinctives entre la stéatohépatite non alcoolique et alcoolique sont histologiques. [79] (*Tableau 4*)

	ASH	NASH
<i>CONSOMMATION QUOTIDIENNE D'ALCOOL</i>		
Calcul de l'ANI	Supérieur à 0	Inférieur à 0
<i>CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES</i>		
Stéatose	+ (microvésiculaire centrolobulaire dans la zone 3 de l'acinus)	++ (macrovésiculaire ou mixte centrolobulaire dans la zone 3 de l'acinus)
Ballonnements hépatocellulaires	++	++
Inflammation lobulaire	++	+ / ++
Inflammation portale lymphatique	++	- / + (+ : NASH non traitée, - : NASH traitée)
Corps de Mallory	+++	+
Ballonnements hépatocellulaires contenant des corps de Mallory entourés de neutrophiles	+++	- / ++
Fibrose périsinusoidale	+	+
Fibrose périportale, en pont	++	+
Lésion caractérisée par une fibrose périvénulaire, une nécrose au niveau de la zone 3 et des corps de Mallory	++	-
Lésion veino-occlusive	++	-
Phlébosclérose	++	-
Cholestase aiguë, chronique et angiocholite	++	-
Lésions de dégénérescence alcoolique	++	-
Noyaux glycogéniques	+ / -	++
Lésions inflammatoires et occlusives au niveau des veines sus-hépatiques	+	-

Tableau 4 : Tableau comparatif des principales caractéristiques spécifiques à la NASH et ASH.

- : Absent, +/- : Moyennement fréquent, + : fréquent, ++ : très fréquent, +++ : extrêmement fréquent

2. Quelles méthodes (invasive/non invasive) préférées ?

En pratique quotidienne, l'hépatologue devra s'efforcer de répondre à plusieurs questions cruciales au bon diagnostic et à la bonne prise en charge du patient:

- La stéatose est-elle isolée ou accompagnée de lésions de NASH ?
- Y a-t-il une fibrose ? Auquel cas une intensification d'une éventuelle prise en charge initiale non spécifique à l'atteinte hépatique devra être envisagée.
- Y a-t-il une cirrhose ? Si oui il faudra prendre en charge les éventuelles complications.

Pour cela un panel d'outils diagnostiques s'offre à lui. (Tableaux 5 et 6).

PBH	Fibromax
Diagnostic des lésions associées à la fibrose : activité nécrotico-inflammatoire, stéatose, surcharge ferrique, corps de Mallory...	Diagnostic stéatose (Steatotest), l'activité nécrotico-inflammatoire (Nashtest) et la fibrose (Fibrotest).
Nécessite une hospitalisation.	Simple prise de sang dans un laboratoire de proximité.
Morbidité du geste Mortalité du geste	Risque nul.
Erreurs d'échantillonnage, taille de biopsie aléatoire (entre 5 et 30 mm).	Précision du dosage biochimique.
Variabilité inter et intra-observateur.	Bonne reproductibilité inter et intra-laboratoire.
Risque de faux positifs et négatifs surtout si taille de la biopsie est faible.	Valeur diagnostique et pronostique équivalente à une PBH d'un fragment hépatique de 25mm.
Reproductibilité faible.	Reproductibilité élevée.
Examen avec de nombreuses CI.	Test non applicable en cas de : Hépatites aiguës, Cholestase extra-hépatique, Hémolyse sévère, Syndrome de Gilbert avec forte hyperbilirubinémie non-conjuguée, Syndrome inflammatoire aiguë (il suffit de reporter la prise de sang).
Rapport Bénéfice/Risque défavorable.	Rapport Bénéfice/Risque favorable.

Tableau 5: Tableau comparatif entre la méthode invasive de référence (PBH) et une méthode non invasive (Fibromax). D'après le site <http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibromax-for-metabolic/> (consulté le 29/11/2013).

	Caractéristiques	Avantages	Limites
Echographie	Echogénéicité dépend de la réflexion des ondes ultrasonores sur les interfaces tissulaires et leur réfraction sur le parenchyme hépatique.	- Faible coût. - Bonne évaluation de la stéatose hépatique et des structures extra-hépatiques.	- Pas de distinction possible entre stéatose et NASH. - Méthode opérateur-dépendant. - Faible sensibilité pour évaluer la stéatose moyenne inférieure à 30%.
Tomodensitométrie	Mesure de l'atténuation hépatique dépendant de la densité tissulaire.	- Bonne évaluation de la stéatose hépatique, des structures extra-hépatiques et de la vascularisation.	- Pas de distinction possible entre stéatose et NASH. - Irradiation du malade donc non reproductible.
IRM	Mesure l'énergie dégagée par un proton excité dans un champ magnétique. Permet de renseigner sur la composition chimique, physique et anatomique d'un milieu.	- Bonne évaluation de la stéatose hépatique, des structures extra-hépatiques et de la vascularisation. - Sensibilité et spécificité élevée pour la détection de la stéatose. - Certaines séquences vont permettre la quantification des lipides.	- Pas de distinction possible entre stéatose et NASH. - Coût élevé. - Utilisation limitée à un certain groupe de patients.
Elastométrie impulsionnelle	Relation de proportionnalité entre la dureté du foie et le degré de fibrose.	- Indolore et rapide - Volume exploré plus élevé par rapport à celui de la PBH. - Reproductibilité élevée. - Faible variabilité inter et intra-observateur. - Sonde XL proposée à la population obèse.	- Moins praticable si ascite, obésité, espace intercostal étroit.

Tableau 6: Tableau récapitulatif des principales méthodes d'imagerie utilisées au cours de la démarche diagnostique des NAFLD. D'après Cobbold JFL. et al. Assessment of inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by imaging-based techniques. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 ; 27: 1281-12992.

Suivant le contexte clinico-biologique du malade, le clinicien devra choisir la meilleure méthode afin de poser le diagnostic de certitude.

Il devra interpréter rigoureusement les résultats obtenus avant de prendre une décision thérapeutique.

En conclusion, par cette partie nous comprenons que bien que l'évaluation ainsi que la quantification de la stéatose puissent être faites avec une bonne performance par des techniques non-invasives, il n'existe pas à l'heure actuelle de modèle non invasif simple, reproductible, validé permettant la distinction entre stéatose isolée et stéatohépatite ou permettant même le diagnostic de fibrose hépatique. Seule l'élastométrie impulsionnelle utilisant le Fibroscan semble être à ce stade une technique très prometteuse mais d'autres études sur de plus larges cohortes de patients sont nécessaires avant de recommander son utilisation en pratique courante.

Dès lors la PBH apparaît comme la seule méthode permettant de diagnostiquer tous stades de la maladie (de la simple stéatose à la cirrhose) et d'apporter des informations au clinicien sur l'activité des NAFLD. Les méthodes non-invasives permettraient d'aider à identifier les patients à risque élevé de fibrose sévère et donc devant recourir à la PBH.

Le degré d'engagement du corps médical dans la prise en charge thérapeutique ainsi que dans la périodicité du suivi du patient découle directement des conclusions du diagnostic.

Partie 3 : Prise en charge éducative et thérapeutique

A. Généralités et prérequis

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique des NAFLD. La prise en charge est difficile et se limite à la prévention, au dépistage des symptômes et des co-morbidités. Les interventions médicamenteuses se limiteront aux lésions caractérisant la NASH, à ses facteurs de risque ainsi qu'à ses complications.

Les axes thérapeutiques sont définis à travers la compréhension des mécanismes physiopathologiques et leur efficacité jugée via l'histologie hépatique.

Le traitement doit avant tout corriger tous les composants du syndrome métabolique individuellement ; principalement cibler l'obésité et le diabète de type II. La prise en charge de ces hépatopathies non alcooliques appartient au domaine de santé publique. Elle est idéalement multidisciplinaire faisant intervenir médecin généraliste, hépatologue, diabétologue, diététicien et si besoin cardiologue : une sensibilisation des populations à risques est nécessaire.

Il est important de souligner que la plupart des propositions thérapeutiques reposent sur des hypothèses physiopathologiques et des études thérapeutiques réalisées sur de faibles effectifs, avec des critères histologiques de NASH non homogènes. Ce qui amène à de nombreuses études certes mais non contrôlées et validées à grande échelle.

B. Prise en charge du syndrome métabolique

1. Réduction pondérale : de la pédagogie au service de la thérapeutique

a. Stratégie de réduction pondérale : Importance des règles hygiéno - diététiques

50 à 90% des patients atteints de NASH sont obèses : la réduction pondérale apparaît donc comme un objectif thérapeutique primordial.

La première mesure recommandée sera de diminuer cet excès de poids par modification des habitudes alimentaires et augmentation de l'activité physique. Ces mesures sont fondamentales et auront pour principales conséquences l'amélioration des paramètres du syndrome métabolique mais également des lésions de stéatopathies. [80,81]

Dans cette démarche d'éducation thérapeutique, il faudra expliquer aux patients les enjeux de l'adaptation nutritionnelle et de l'activité physique dans leur guérison: ces points constituent la pierre angulaire de la prise en charge. Le traitement sera personnalisé et le moins contraignant possible pour le patient, mais lui demandera en revanche une observance rigoureuse.

Une étude publiée en 2013 par Al-Jiffri et col. a démontré le réel intérêt d'associer un régime diététique à un exercice physique. Elle a été menée sur un groupe de 100 patients hommes âgés en moyenne de 35 à 55ans, avec une NAFLD prouvée histologiquement par biopsie, atteints de diabète de type 2 et avec un IMC variant de 30 à 35 kg/m. [82]

50 patients (groupe A) furent sous régime hypocalorique de 1200 kilocalories par jour associé à une activité physique et 50 autres patients sans régime particulier (groupe B). En 3 mois de traitement, nous notons une diminution significative par rapport au début du traitement pour le groupe A de : 26.99% pour ALP ; 40.80% pour ALAT ; 33.81% pour ASAT ; 32.73% pour GGT ; 37.80% pour HOMA ; 15% pour IMC.

a.1. Perspectives du traitement nutritionnel

▪ Principe

La perte de poids doit être régulière et progressive : une réduction de 10% du poids initial en 6 mois permettrait une amélioration du bilan hépatique chez 70% des patients. Lorsqu'elle est trop rapide et trop restrictive (230 g par jour), elle est associée à un risque de dénutrition. Ce qui accentuerait la lipolyse et potentialiserait la libération accrue d'acides gras libres au niveau du foie augmentant ainsi la stéatose et le risque de dysfonction mitochondriale. Ce qui aggraverait la pathologie vers la stéatohépatite et la fibrose par mécanisme de peroxydation lipidique et de nécrose hépatocytaire. [12, 17,51] Afin d'éviter cette aggravation, la perte de poids doit être donc inférieure à 1.6 kg par semaine ; on estime comme le plus efficace un amaigrissement hebdomadaire graduel de 0.45 à 0.90 kg. [83]

Une fois le régime mis en place, la réduction pondérale va se localiser en priorité sur le tissu adipeux viscéral, ce qui explique l'impact direct positif sur la stéatose et l'insulinorésistance. Il a été démontré qu'une perte de poids d'environ 5% permettait l'amélioration de la stéatose hépatique et que celle de 10% améliorait l'inflammation caractéristique de la NASH. [80]

La stratégie de réduction pondérale devra suivre un schéma à deux vitesses :

- Phase de perte en quelques mois caractérisée par une diminution des apports alimentaires et/ou augmentation des dépenses énergétiques : balance négative.
- Phase de stabilisation en plusieurs années caractérisée par une balance énergétique équilibrée entre les apports et les dépenses.

Ce schéma thérapeutique est essentiel : maigrir n'est pas chose facile mais le maintien de cette perte pondérale est encore plus difficile, car le patient est frustré de ne pas avoir perdu plus et se trouve confronté à une réalité qui le pousse à regrossir. L'obésité est une maladie plurifactorielle (génétique, environnementale et psychologique) propre à chaque individu nécessitant une prise en charge modérée et durable dans le temps.

Une enquête nutritionnelle et un suivi rigoureux des habitudes alimentaires du patient sont essentiels. Il faudra les évaluer (quantité, type d'aliments...) en tenant compte du contexte psychologique du patient et de son rapport à l'alimentation. En effet, l'analyse du comportement alimentaire permettra de repérer rapidement des désordres alimentaires tels que : compulsions alimentaires, grignotage, frénésie alimentaire.

▪ Composition du régime proprement-dit

Chez les sujets à risque présentant un syndrome métabolique, on associera un régime hypocalorique, hypolipidique et pauvre en graisses saturées. Cependant c'est plus l'excès de glucides à forte valeur glycémique qui pose problème et devra donc être réduit.

Le but sera ici de ne pas imposer un régime contraignant au patient mais de s'adapter à ses habitudes alimentaires afin de lui proposer le régime le mieux équilibré et diversifié répondant à ses attentes. [12,47]

Il conviendra de conseiller aux patients un régime :

- Pauvre en lipides et notamment en graisses saturées.
- Pauvre en fructose et saccharose (boissons sucrées, confiserie...) associés au syndrome métabolique et à la sévérité des lésions de la pathologie en stimulant la synthèse lipidique hépatique.
- Exempt de toute consommation d'alcool.
- Enrichi en glucide de faible index glycémique (céréales complètes,...).
- Enrichi en fruits et légumes riches en anti-oxydants.
- Enrichi en oméga-3, acide gras mono-insaturé.
- Consommer du poisson 2 à 3 fois par semaine, au moins 2 fruits par jour, au moins un plat de légumes et crudités par jour.
- Privilégier les viandes maigres (blanche, rouge), les féculents et céréales entières (semoule, pains complets...).
- Eviter la charcuterie.
- Privilégier la cuisson avec de l'huile de colza ou huile d'olive.

Le régime de type méditerranéen pourra être proposé. Selon des études il serait capable d'améliorer l'insulinosensibilité, le profil lipidique. Un régime conventionnel de 1200 kcal/jour sera préconisé. [87]

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour des études validées à grande échelle, concernant l'impact de la consommation de café au cours des stéatopathies métaboliques. Des études se sont penchées sur ses effets systémiques. Il a été démontré qu'une consommation régulière en café permettait une réduction du risque de diabète de type 2, de risque de carcinome hépatocellulaire. En effet, la caféine aurait un effet hépatoprotecteur qui induirait une diminution des taux d'ALAT et GGT. Elle permettrait de diminuer le risque de cirrhose et des mécanismes à l'origine de l'hépatocarcinogénèse dans des modèles murins. Cependant, ces résultats restent controversés par d'autres études puisqu'à ce jour, aucune dose de café ayant potentiellement ces bénéfices n'est connue. [88,89]

Dans son contexte socio-professionnel et familial, le patient obèse devra remettre en cause sa façon de vivre à l'origine de son comportement alimentaire. Son mode de vie devra être modifié durablement.

Son repas devra être structuré :

- Il devra prendre le temps de manger, ne pas parler pendant son repas.
- Avoir trois repas par jour et éviter de sauter un de ces repas entraînant à des grignotages extraprandiaux souvent trop gras et sucrés.
- Garder le plaisir de manger pour éviter toute frustration.
- Il devra se peser régulièrement : une fois par semaine à l'initiation de son régime

Le temps passé devant la télévision devra être réduit car il contribue à la prise de poids en diminuant la dépense énergétique et en augmentant les grignotages le plus souvent très riches en calories. Regarder plus de deux heures de télévision par jour est associé à un IMC élevé et un surpoids voire une obésité quel que soit le sexe de la personne. [12,90]

- **Conséquences de l'intervention nutritionnelle sur les fonctions hépatiques et métaboliques lors des NAFLD**

Traiter l'obésité revient à non seulement améliorer les paramètres métaboliques principalement l'insulinosensibilité mais également réduire les lésions de stéatose et stéatohépatite non alcoolique en agissant principalement sur les mécanismes de fibrogénèse et l'action de certaines cytokines pro-inflammatoires.

En 2010, Promrat et col. ont mené un essai randomisé contrôlé incluant 31 patients chez qui une NASH fut diagnostiquée par PBH. Ils ont su démontrer qu'une perte de poids d'au moins 7% du poids initial des patients est corrélée de manière significative à une amélioration histologique de la NASH ainsi qu'à une amélioration des paramètres du syndrome métabolique.

En effet, la perte de poids va voir un impact à différents niveaux :

- Amélioration de l'insulinorésistance et du bilan hépatique (diminution des transaminases)
- Action préventive sur le diabète et ses complications
- Action préventive sur les complications cardiovasculaires spécifiques aux NAFLD et réduction de la mortalité spécifique
- Réduction de l'hépatomégalie
- Amélioration histologique de la NASH : réduction de la stéatose hépatique, des lésions hépatocytaires, de l'inflammation, de la fibrose (dans 50% des cas).

L'amélioration des paramètres métaboliques s'expliquent ici en majorité par le fait que dans ce groupe de patients certains d'entre-eux ont pu atteindre une diminution de l'ordre de 13% du poids de départ, ce qui était associée à une concentration en adiponectine d'environ 36%. [91]

La majorité des études soutiennent l'idée qu'une intervention nutritionnelle par restriction calorique contribuerait à améliorer les paramètres métaboliques ainsi que la stéatose hépatique de manière significative mais son rôle apparaît moins clair quant à la réduction de la fibrose hépatique. [54]

Certaines revues comme celle de Fan se sont intéressées sur l'importance des différentes composantes alimentaires du régime pouvant affecter la physiopathologie des stéatopathies hépatiques indépendamment de la perte de poids en elle-même. (*Tableau 7*) Cette revue a mis l'accent sur deux principaux macronutriments : les carbohydrates et les acides gras poly-insaturés.

Il existe deux types de carbohydrates : complexe et simple (mono- et di-saccharides : saccharose, fructose...). Les simples sont ceux ayant les effets les plus délétères car ils vont contribuer à augmenter le taux circulant d'insuline en augmentant rapidement le taux sanguin de glucose, à l'origine de la diminution de l'insulinosensibilité. De plus, ils vont favoriser les mécanismes à l'origine de la lipogénèse hépatique de novo à l'origine de la stéatose. [92]

Concernant les acides gras poly-insaturés de la famille (n-6) et (n-3), ils favoriseraient l'activation du système PPAR- α , ce qui induirait le catabolisme des acides gras ainsi qu'une réduction de la lipogénèse de novo intra-hépatique.

Ce qui a été mis en évidence par une étude réalisée en 2004 par Capanni et son équipe,

sur un groupe de 42 sujets atteints de stéatopathie hépatique non alcoolique et de 12 patients témoins sains. Il a été démontré qu'une administration de 1 à 2 grammes par jour d'acides gras de la famille (n-3) retrouvée dans l'huile de poisson pendant 12 mois chez les 42 malades contribuerait à améliorer les bilans lipidiques (diminution du taux de triglycérides, augmentation du HDL-Cholestérol, diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol), hépatique (diminution des transaminases) et diminuer la stéatose hépatique (par régulation négative sur la lipogénèse hépatique). [92,93]

Le rôle des acides gras monoinsaturés se rapproche de celui des poly-insaturés (n-3) mais possèdent une action supplémentaire sur la concentration en adiponectine en l'augmentant. [54]

Nutriment	Consommation recommandée
Consommation totale énergétique	Réduction approximative de 500–1000 kcal/jour par rapport à la consommation habituelle
Consommation totale en graisses	< 35% de la consommation totale de calories
Acides gras saturés	8–10% (< 7% en cas d'hypercholestérolémie) du total de calories
Acides gras monoinsaturés	>15% du total de calories
Acides gras polyinsaturés	> 10% du total des calories; augmentation de la ration en oméga 3
Consommation en cholestérol	< 300 mg/jour (< 200 mg/jour en cas d'hypercholestérolémie)
Consommation en protéines	Environ 15% du total des calories
Consommation en carbohydrates	≥ 55% du total de calories
Fibres	20–30 g/jour
Chlorure de sodium	Pas plus d'environ 6 g/jour

Tableau 7 : Régime hypocalorique recommandé aux personnes obèses avec une NAFLD par le NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), dans la recherche de perte pondérale. D'après Fan J-G and Cao H-X. Role of diet and nutritional management in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013; 28: 81-87.

a.2. Importance de l'activité physique

▪ Principe

Qu'il soit quotidien ou intermittent, il est admis l'idée que l'exercice physique contribue à augmenter l'insulinosensibilité par potentialisation de l'entrée du glucose au niveau musculaire via le recrutement de ses transporteurs membranaires.

On conseillera au malade une marche rapide de 30 minutes 3 fois par semaine au début puis il devra augmenter l'intensité de ses exercices progressivement et passer à une marche quotidienne de 30 minutes. Les exercices d'endurance, natation, cyclisme, marche à pied seront privilégiés. [84]

Ceci aura pour conséquence une amélioration du profil lipidique pro-athérogène, de la

tolérance au glucose et une réduction de l'HTA.

▪ **Conséquences de l'activité physique sur les fonctions hépatiques et métaboliques lors des NAFLD**

En 2008, le premier essai randomisé attestant de l'efficacité de l'activité physique seule sur la stéatose a été mis au point par Bonekamp. L'étude a été menée sur un groupe de 45 personnes atteintes de diabète de type 2, suivi sur une période de 6 mois. La stéatose a été quantifiée par résonance magnétique du proton. Les patients devaient 3 fois par semaine effectuer après une séance d'étirement et d'échauffement :

- 45 minutes d'entraînement aérobic (step, vélo, tapis roulant).
- 15 minutes de musculation.

Ceci sous monitoring cardiaque afin d'atteindre une fréquence cardiaque de l'ordre de 60 à 90% de la fréquence cardiaque maximale préalablement calculée.

Les résultats étaient très évocateurs : on notait à la fin de l'étude une réduction significative du tour de taille d'en moyenne 1.7 cm ainsi qu'une réduction de la graisse hépatique de 7 à 6% et de la graisse corporelle totale de 32.7 à 34%. [94]

Il a été démontré que l'activité physique contribuait à l'augmentation de la capacité oxydative des cellules musculaires et à l'oxydation des acides gras. Ce qui avait pour conséquence la diminution de l'accumulation des acides gras au niveau des myocytes et l'amélioration donc de l'insulinosensibilité. Son degré d'amélioration est directement corrélé à l'intensité de l'exercice physique. [85, 86, 94]

Une étude publiée en 2009 par Johnson et col. vient réconforter les résultats de l'étude précédente. Elle a été menée sur un groupe de 19 obèses sédentaires hommes et femmes confondus, aucun régime alimentaire ne fut donné à ces patients. Seule une activité aérobic de 4 semaines leur fut imposée. A la fin de cette étude, une amélioration de la stéatose hépatique a pu être mise en évidence. [95]

En définitif, bien que la perte de poids ainsi que l'activité physique restent à l'heure actuelle le traitement non pharmacologique de référence des stéatopathies non alcooliques, elles sont difficilement réalisables en pratique clinique et sont donc partiellement efficaces. Ceci est dû au manque d'investissement du patient dans la plupart des cas (les abandons en cours de régime sont de l'ordre de 30% à 40%). Ceci justifie donc le recours aux traitements médicamenteux dont le principal intérêt sera de favoriser la stabilité pondérale à plus ou moins long terme.

b. Traitement médicamenteux de l'obésité

b.1. Prérequis

Face à la recrudescence de récidence de prise de poids sous mesures hygiéno-diététiques seules, une étude publiée en 2007 par Rucker et ses collaborateurs a permis de réévaluer la place des médicaments dans la prise en charge de l'obésité. [96]

Elle eut pour objectif principal de démontrer l'effet à long terme des principales molécules anti-obésité utilisées sur le marché à cette époque : orlistat, sibutramine et rimonabant (tous retirés du marché à l'exception d'une spécialité comprenant de l'orlistat).

Cette étude regroupe plusieurs essais cliniques contrôlés en double-aveugle contre placebo sur une durée d'au moins un an. 16 essais concernaient orlistat et regroupaient 10631 patients, 10 sibutramine et englobaient 2623 patients et 4 rimonabant avec 6635 patients. Les deux-tiers des patients étaient des femmes, 90% d'entre-eux étaient caucasiens, d'âge variant de 45 à 50 ans, de poids moyen de 100 kg et d'IMC moyen de 35 à 36kg/m².

Furent exclus : les femmes enceinte ou allaitante, maladie psychiatrique, hypertension artérielle incontrôlée, antécédents de chirurgie bariatrique ou de perte de poids considérable.

4 groupes de patients ont été formés :

- 1 groupe placebo
- 1 groupe recevant orlistat
- 1 groupe recevant sibutramine
- 1 groupe recevant rimonabant.

Tous étaient sous régime hypocalorique et pratiquaient une activité physique.

Les résultats sont significativement meilleurs chez les groupes de patients sous traitement médicamenteux que le groupe placebo.

Résultats sous :	Diminution du poids / groupe placebo	Réduction du tour de taille / groupe placebo
<i>Orlistat</i>	2.9 kg	2.1 cm
<i>Sibutramine</i>	4.2 kg	4.0 cm
<i>Rimonabant</i>	4.7 kg	3.9 cm

Tableau 8 : Résultats obtenus dans une méta-analyse évaluant l'effet du sibutramine, orlistat et rimonabant à long terme sur une population en surpoids et/ou obèse (les chiffres sont les différences avec le placebo).

D'après Pariente A. Stéatopathie métabolique : prise en charge. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009 ; 33 : 413-424.

Cette partie étudiera l'intérêt potentiel que présentaient orlistat et sibutramine dans la prise en charge thérapeutique des NAFLD. L'intérêt du rimonabant fera l'objet d'une partie ultérieure.

b.2. Orlistat (Xenical®, Alli®)

▪ Mécanisme d'action et principaux effets secondaires

Orlistat ou tétrahydrolipostatine est un inhibiteur des lipases gastrique et pancréatique. En bloquant le clivage des triglycérides dans le tube digestif, elle va empêcher l'absorption de l'ordre de 30% des lipides alimentaires. (Figure 19)

Ce qui va induire une malabsorption des graisses ainsi qu'une déperdition calorique, favorisant la perte de poids à long terme. On estime qu'au bout d'un an de traitement et associé à un régime hypocalorique, la perte de poids provoquée par orlistat est d'environ 5 à 10%. [97,98]

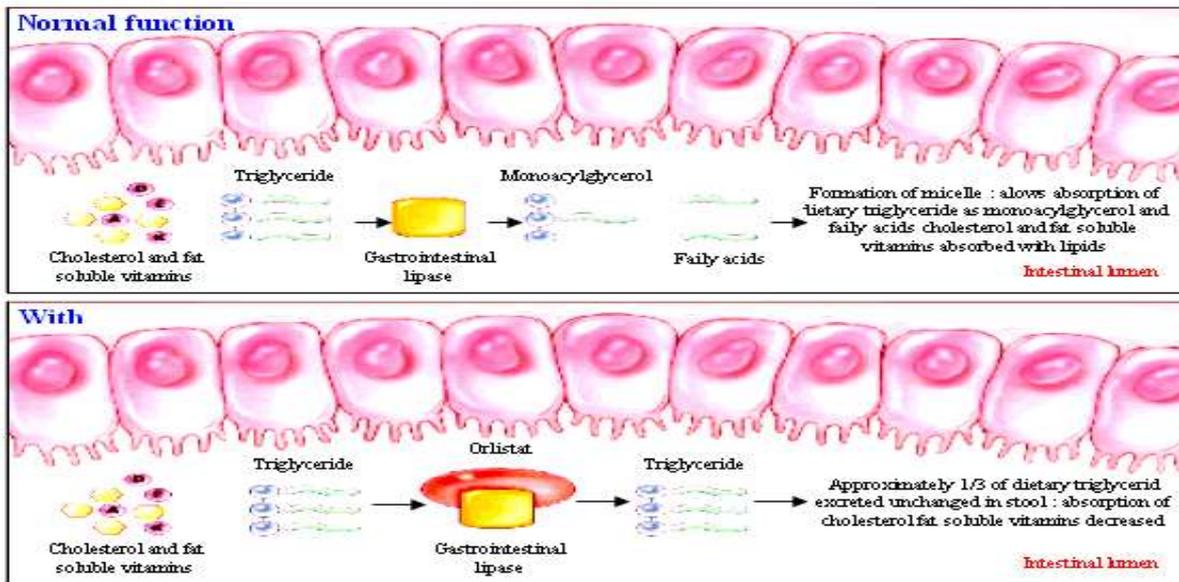


Figure 19 : *Mode d'action d'orlistat*. D'après Yanovski S.Z , Yanovski J.A. *Drug therapy : Obesity. New England Journal of Medicine. 2002 ; 346 : 591-602*

Xenical® (120 mg d'orlistat) était commercialisé en Europe depuis septembre 1998 sur prescription médicale pour le traitement de l'obésité et du surpoids avec facteurs de risque, chez l'adulte. La « pilule Alli® » (60 mg d'orlistat) quant à elle était en vente libre dans les pharmacies depuis mai 2009 pour le traitement du surpoids de l'adulte (IMC $\geq 28\text{kg/m}^2$), en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses. Il n'y a pas de différence significative entre Xenical® et Alli®, bien que la dose soit 2 fois moins importante dans Alli®.

Les effets indésirables rapportés dans la base de pharmacovigilance et le manque d'efficacité (de l'ordre de 11%) ont conduit au retrait de la spécialité Alli® en février 2011 et d'une mise en garde sur la délivrance du Xenical®.

En effet, 43% des sujets présentaient des troubles gastrointestinaux nuisant à leur qualité de vie : flatulence avec suintement, impériosité fécale, selles huileuse et grasseuse (la graisse non digérée est directement excrétée telle quelle dans les fèces), émissions huileuses, douleurs abdominales. La possibilité de voir apparaître ces troubles est augmentée si orlistat est pris avec un repas riche en graisse ou régime hyperlipidique. [96] Par ailleurs, l'anxiété était un trouble fréquemment rencontré par anticipation des patients aux réactions indésirables digestives ou à la suite de celles-ci

Des cas de pancréatites aiguës, de crises épileptiques notamment chez des patients épileptiques stabilisés sous AEP et de grossesse non désirée ont été également rapportés. Attestant du potentiel d'interaction médicamenteuse d'orlistat avec d'autres molécules.

Enfin, plusieurs cas d'atteintes hépatiques graves avec nécrose hépatocellulaire, insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés et dans certains cas ont conduit à une transplantation hépatique voire au décès du patient.

- **Intérêt dans la prise en charge des NAFLD**

En plus de son effet sur la perte pondérale par réduction du poids total et du tour de taille,

orlistat va permettre une normalisation du bilan hépatique, une amélioration du profil métabolique du patient ainsi qu'une amélioration significative de la stéatose et des lésions inflammatoires rencontrées dans la NASH.

Ceci va se traduire par une réduction de l'hyperinsulinémie à l'origine d'une amélioration de l'équilibre glycémique, une diminution du risque d'hypertension artérielle, de l'hypertriglycéridémie et du cholestérol total et LDL.

Il a été démontré que cette molécule permettait une réduction significative du risque d'évolution vers le diabète de type 2 chez 37% des patients obèses et 45% de ceux ayant un trouble de la tolérance glucidique. [99]

Orlistat apparaît comme le seul médicament anti-obésité le plus étudié comme traitement potentiel de la NASH. [100]

Deux principales études menées par Harrison et son équipe ont permis de souligner son intérêt dans la prise en charge des NAFLD.

L'une d'entre elle a été publiée en 2004. Elle a été menée sur une durée de 6 mois sur un groupe de 10 patients obèses : 6 femmes et 4 hommes, chez qui on a diagnostiqué une NASH de manière histologique par biopsie hépatique. La majorité était d'origine caucasienne, d'âge variant de 46 à 54ans. Ils furent soumis à un régime hypocalorique de 1400 kcal/jour et bénéficièrent d'une dose de Xenical® de 120 milligrammes trois fois par jour pendant 6 mois. [97]

Au terme de cette étude, une évaluation des paramètres cliniques, biochimiques et histologiques (selon la classification de Brunt précédemment décrite) a été faite.

Les résultats sont assez évocateurs des effets potentiellement bénéfiques de orlistat, on constatait une amélioration de :

- IMC de 43.4 % à 39.8%
- Taux d'HBA1c de 7.14 à 5.95%
- Taux d'ALAT de 93 à 54 U/L
- Taux d'ASAT de 79 à 48 U/L
- Stéatose chez 6 patients
- Fibrose chez 3 patients ayant une réduction de poids de 10%.

C'est un traitement relativement bien toléré, seuls 2 patients dans cette étude ont déclaré leur manque d'observance dû aux effets adverses (l'abandon global dû aux effets indésirables représenterait 15 à 30% au cours des différentes études).

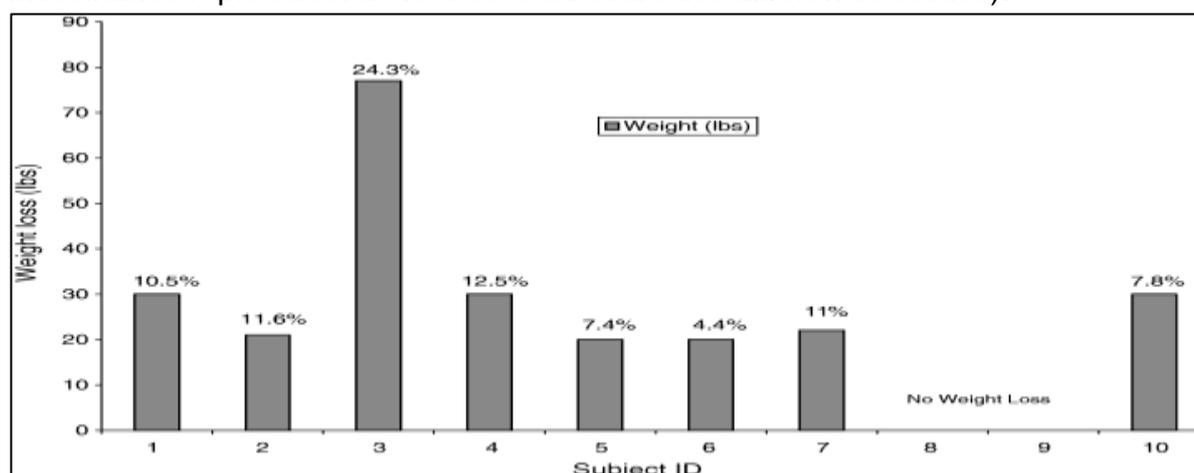


Figure 20 : Perte pondérale moyenne chez un groupe de patients obèses avec une NASH traités par orlistat. D'après Harrison SA et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004 ; 20 : 623-628

	Pré-traitement	Post-traitement
IMC (kg/m ²)	43.4 ± 6.0	39.8 ± 4.8
Cholestérol total (mg/dL)	190 ± 36	183 ± 33
Triglycérides (mg/dL)	158 ± 86	147 ± 53
HgbA ₁ C (%)	7.14 ± 1.9	5.95 ± 1.0
ALAT (U/L)	93 ± 39	54 ± 32
ASAT (U/L)	79 ± 36	48 ± 23
Glycémie (mg/dL)	145 ± 67	110 ± 21

Tableau 9: Comparaison des paramètres cliniques et biochimiques chez un groupe de 10 patients avec une NASH recevant un traitement par orlistat. D'après Harrison SA et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004 ; 20 : 623-628

La seconde étude publiée en 2009, a été réalisée sur un groupe de 50 malades ayant tous une stéatohépatite non alcoolique prouvée histologiquement, un IMC supérieur ou égal à 27kg/m², confirmait les résultats précédents. La totalité a reçu un régime de 1400kcal/jour et une dose quotidienne de 800UI de vitamine E. (cette supplémentation en vitamine liposoluble s'explique par le fait que l'orlistat en provoquant des diarrhées huileuses peut entraîner une carence en vitamine principalement liposoluble). 4 d'entre-eux étaient diabétiques [101]

Deux groupes ont été formés :

- 23 patients avec une dose de 120mg/jour d'orlistat pendant 36 semaines
- 18 patients sans dose de 120mg/jour d'orlistat pendant 36 semaines.

Sur les 41 malades analysables en fin d'essai (perte de 9 patients : 1 patient a retiré volontairement son consentement, 6 ne se sont pas présentés au cours des évaluations et 2 n'étaient pas biologiquement et histologiquement analysable), on observait ces améliorations similaires dans les deux groupes :

- Perte de poids de 6 à 8%
- Diminution des transaminases d'environ 50%

Chez l'ensemble des malades analysables, 16 ont eu une perte pondérale de 9%. Chez eux, on a pu noter une nette amélioration du QUICKI, du taux d'adiponectine, de la stéatose (moins 1.5 grade), de la ballonnisation hépatocellulaire, de l'inflammation (moins 1 grade) mais pas d'amélioration ni de dégradation significative de la fibrose.

Cependant, ces études sont limitées ; 24 voire 36 semaines représentent peu de temps pour assurer la place d'orlistat comme un candidat potentiel d'efficacité durable dans la prise en charge de ces hépatopathies non alcooliques.

b.3. Sibutramine

▪ Mécanisme d'action et principaux effets secondaires

Par sa structure chimique dérivée de celle des amphétamines, sibutramine (Sibutral®) agit sur le système nerveux central en inhibant principalement la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. (Figure 21)

L'inhibition de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline augmenterait la sensation de satiété, expliquant son effet anorexigène responsable de la perte de poids.

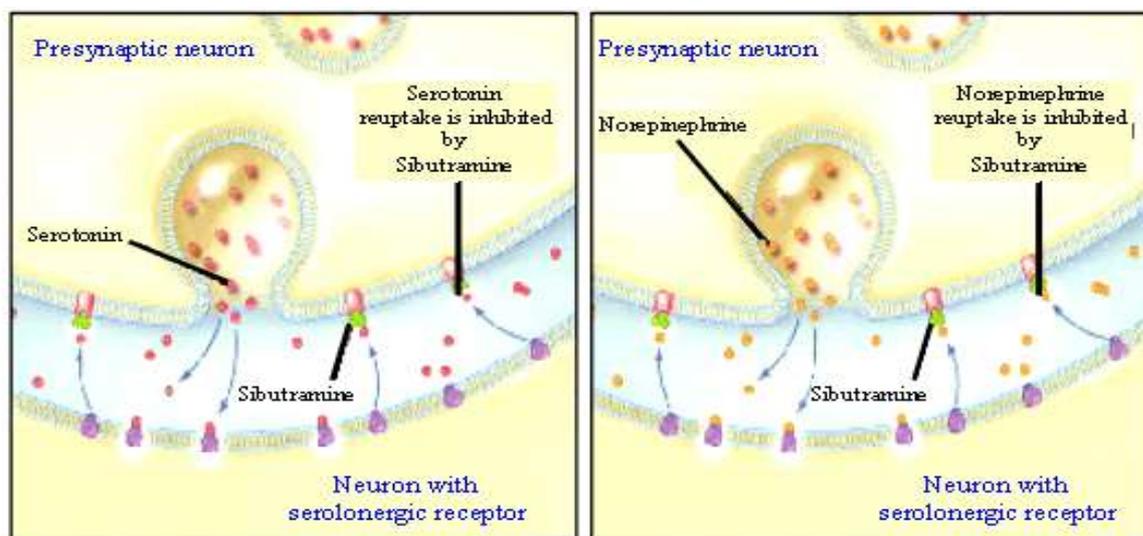


Figure 21 : Mode d'action du sibutramine. D'après Yanovski S.Z , Yanovski J.A. *Drug therapy : Obesity. New England Journal of Medicine. 2002 ; 346 : 591-602*

Mis sur le marché en 1997, son AMM est suspendue depuis février 2010 à cause d'une balance bénéfices/risques jugée défavorable. En effet, on note une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (HTA, tachycardie, AVC, crise cardiaque) surtout chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires et traités depuis au moins 5 ans par cette molécule.

Par ailleurs, chez 7 à 20% des patients il a entraîné plusieurs effets indésirables altérant leur qualité de vie : sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges et insomnies.

De plus, étant métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4, il est contre-indiqué avec les inhibiteurs ou inducteurs de ce cytochrome. Il est également contre-indiqué avec toutes les classes pharmacologiques entraînant une augmentation de la sérotonine, au risque de causer un syndrome sérotoninergique.

▪ Intérêt dans la prise en charge des NAFLD

Il a été démontré que cette molécule permettait de diminuer le poids, l'IMC, le tour de taille, la triglycéridémie des patients ainsi que d'augmenter le taux de HDL-cholestérol anti-athérogène.

Une étude publiée en 2003 par Caldwell et col. mis en avant son intérêt dans la prise en charge des patients présentant une NASH.

Elle a été réalisée sur un groupe de 25 patients pendant 6 mois.

2 groupes de patients ont été créés :

- Groupe A constitué de 9 femmes et 4 hommes, d'âge moyen de 42.5 ans et d'IMC moyen de 37.3 kg/m², recevant pendant 6 mois une dose quotidienne de sibutramine associé à un régime hypocalorique
- Groupe B constitué de 8 femmes et 4 hommes d'âge moyen de 43.2 ans, d'IMC moyen de 36.1kg/m², recevant pendant 6 mois une dose quotidienne d'orlistat associé à un régime hypocalorique.

Une évaluation de paramètres cliniques et biochimiques a été effectuée par dosage sanguin au départ et après 6 mois de traitement ainsi qu'une évaluation de la stéatose hépatique par ultrason.

Les résultats furent positifs dans les deux groupes, soulignant leur intérêt potentiel dans la prise en charge.

Les chiffres de cette étude sont assez évocateurs pour le groupe A, on note une diminution globale de:

- 10.2% du poids initial
- 47% de l'insulinorésistance
- 41% du taux d'ASAT
- 59% du taux d'ALAT
- 27% du taux de γ -GT
- de la stéatose hépatique chez 11 patients sur les 13.

Le traitement médicamenteux apparait donc comme une alternative de choix dans la prise en charge des patients obèses avec un syndrome métabolique. [102]

Cependant, le taux d'abandon après 18 mois de traitement peut atteindre et même dépasser les 95%. Les deux principales raisons étant la non réponse des patients au traitement et leur manque d'investissement et d'observance dû aux potentiels effets indésirables des médicaments limitant leur utilisation. Ce qui pose le problème de la qualité et fiabilité de ces études. [12,47]

c. Traitement chirurgical de l'obésité

c.1. Buts

La chirurgie anti-obésité n'est actuellement recommandée qu'en cas d'obésité sévère (IMC > 35kg/m²) ou morbide (IMC > 40kg/m²) associée à des comorbidités telles qu'un diabète mal équilibré, une hypertension artérielle, une dyslipidémie voire un syndrome de l'apnée du sommeil, après échec des mesures hygiéno-diététiques et/ou médicamenteuses.

Dans le cadre des stéatopathies non alcooliques, elle aura pour objectif de non seulement réduire l'excès pondéral mais également de diminuer le risque de stéatose, d'inflammation et de fibrose.

Plus de 40 interventions non équivalentes ni par leur principe, ni pour leurs résultats, ni pour leurs complications ont été décrites. Seules 4 sont pratiquées couramment en France, bénéficiant d'une prise en charge par l'assurance maladie: le cerclage gastrique (anneau gastrique), le court-circuit gastrique (gastric bypass), la gastrectomie en manchon

(sleeve gastrectomy) et la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale (duodenal switch). Moins utilisée en pratique car trop contraignante, cette dernière ne sera pas décrite dans cette partie.

c.2. Techniques...

c.2.1. Restrictive

▪ Principe

Le principe de ces méthodes va reposer sur la diminution de la capacité gastrique. Ce qui va causer un ralentissement du passage des aliments amenant une sensation de satiété précoce chez le malade, responsable de la perte pondérale. La digestion des aliments n'étant pas perturbée.

▪ Méthode de l'anneau gastrique

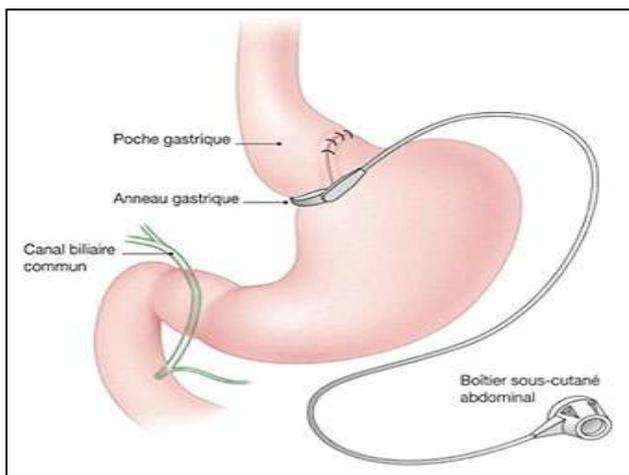


Figure 22 : Schéma représentant la méthode de l'anneau gastrique. [en ligne] (page consultée le 10/02/2014)<http://www.snfge.asso.fr/01Bibliotheque/>

C'est une intervention chirurgicale relativement simple, rapide (30 minutes et durée d'hospitalisation de 1 à 2 jours), totalement réversible, réalisée par voie coelioscopique, associée à de rares carences vitaminiques ou dénutrition.

Elle consiste à insérer un anneau en silicone de calibre modifiable grâce à un boîtier sous-cutané au niveau abdominal relié à l'anneau via un tuyau, au niveau de la partie supérieure de l'estomac. Ceci assurant un ajustement du ralentissement du bol alimentaire. (Figure 22)

En moyenne, les patients perdent 45 % de leur surpoids. Mais avec un énorme risque de reprise après ablation de l'anneau.

Les principales complications sont:

- infection du boîtier
- œsophagite, troubles de la motricité œsophagienne
- migration de l'anneau à travers l'estomac.

La mortalité liée à l'intervention est inférieure à 0.1%.

▪ Méthode de la Gastroplastie verticale calibrée

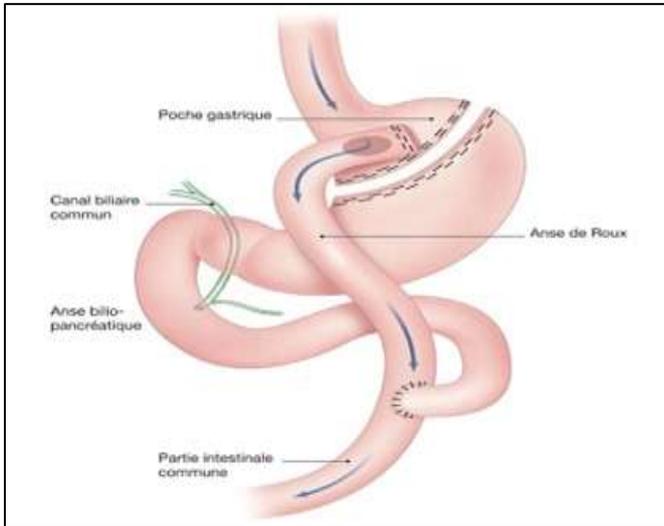
Dans une étude publiée en 2005, on estima le degré d'amélioration de la stéatose et de la fibrose chez un groupe de 51 patients obèses ayant reçu une chirurgie par gastroplastie verticale. Après une perte pondérale de 66%, une amélioration de la stéatose a été observée chez 24 patients, une absence d'amélioration chez 21 patients et une aggravation de la fibrose chez 6 patients. [103]

c.2.2. Mixte

▪ Principe

Le principe repose non seulement sur la réduction gastrique mais également sur la malabsorption (diminution de l'assimilation des aliments par l'organisme).

▪ Méthode du « By-pass gastrique »



C'est un court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin grêle. Le volume de l'estomac est réduit pour obtenir une poche gastrique qui sera directement raccordée au jéjunum. (Figure 23)

Le patient sera donc rassasié avec moins d'aliments et leur assimilation sera réduite.

Figure 23 : Schéma représentant la méthode du by-pass gastrique. [en ligne] (page consultée le

Les patients perdent en moyenne 70% de leur excès pondéral initial. C'est une intervention courte (environ 2 heures), réalisée sous coelioscopie, nécessitant dans la majorité des cas 4 jours d'hospitalisation.

Les principales complications sont :

- fistule (fuite) sur les sutures, ulcères, sténoses, hémorragies
- carences nutritionnelles causées par la malabsorption des nutriments
- dilatation de l'estomac
- hernie interne
- péritonite à l'origine de 0.4% de mortalité.

Certaines études ont pu démontrer que cette méthode avait un intérêt chez les patients avec une NAFLD. Elle va améliorer la stéatose hépatique et parfois la fibrose. En court-circuitant la partie proximale de l'intestin grêle, on aura un effet métabolique plus marqué avec une meilleure régulation glycémique et par conséquent une amélioration assez rapide de l'insulinorésistance. [12]

▪ Méthode de « Sleeve gastrectomy »

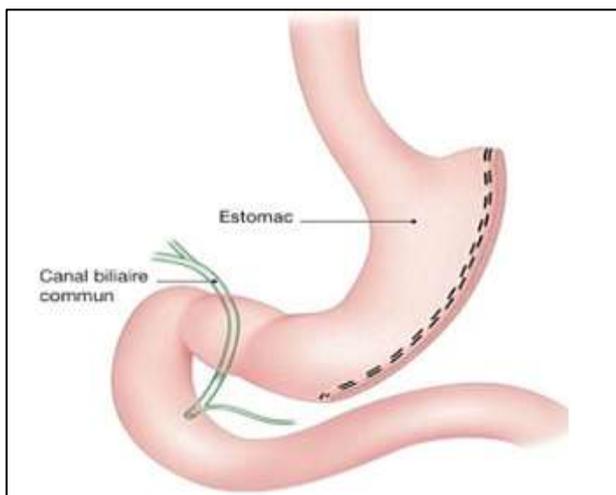


Figure 24 : Schéma représentant la méthode du sleeve gastrectomy.

C'est une méthode irréversible car elle consiste en une gastrectomie partielle de l'estomac entraînant la diminution de l'appétit. On retire les 2 tiers de l'estomac et notamment le fundus qui contient les cellules sécrétant l'hormone régulant l'appétit (ghréline).

Elle nécessite une intervention assez rapide (1 heure) sous cœlioscopie et une durée d'hospitalisation estimée à 4 jours environ.

En moyenne les patients perdent 60 % de l'excès de poids en 2 ans et la mortalité liée à l'intervention est estimée à 0,08 %.

Les principales complications sont :

- fistule (fuite) sur la ligne d'agrafe, ulcères, sténose, hémorragies
- reflux gastro-œsophagien pouvant induire des œsophagites
- carences nutritionnelles
- dilatation de l'estomac.

c.3. Avantages et limites de ces méthodes dans les NAFLD

▪ Avantages

Décrite initialement comme « agressive », la chirurgie de l'obésité connaît un véritable essor de nos jours. Elle s'est désormais affirmée comme la seule prise en charge permettant une perte de poids durable et une diminution de la mortalité des obèses sévères (la grande majorité des interventions est de nos jours réalisée par voie cœlioscopique raccourcissant la durée de la convalescence et limitant la mortalité périopératoire). La perte de poids moyenne est estimée à 61%. Concernant les comorbidités associées généralement au patient obèse, on remarque une amélioration du diabète de type 2 à 85%, de l'hypertension artérielle à 79%, des dyslipidémies à 70% et de l'apnée du sommeil à 80%. Tout ceci concourant à l'amélioration durable de la plupart des facteurs de risques cardiovasculaires permettant ainsi une réduction significative de la mortalité.

Des études récentes contrôlées, réalisées après chirurgie bariatrique, montrent que l'amaigrissement provoqué s'accompagne le plus souvent d'une amélioration des paramètres métaboliques et histologiques. Cette amélioration dépend du type

d'intervention et de l'atteinte hépatique de départ.

Concernant l'amélioration histologique, une étude lilloise menée en 2006 a permis de démontrer une nette amélioration de la stéatose hépatique chez un groupe de patients obèses. 20 % présentaient un foie stéatosique avant chirurgie contre 8% après chirurgie. Il a été également prouvé que l'efficacité de cette chirurgie sur la stéatose hépatique dépendait plus de l'amélioration de l'insulinorésistance que de la perte de poids elle-même. [104]

L'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur la stéatose a bien été démontré, cependant son impact sur les lésions nécrotico-inflammatoires de la NASH et la fibrose reste confus. Certaines études dont celle menée par une équipe d'hépatogastroentérologues du CHR de Lille du service du professeur Mathurin fut d'évaluer ces lésions de manière prospective sur un groupe de 890 patients obèses dont 261 présentant une stéatohépatite (NAS \geq 3), avant et après chirurgie bariatrique sur une période de 5 ans. 61 patients des 261 présentaient une NASH certaine (NAS \geq 5).

Les résultats sont assez significatifs. En effet, chez les patients avec NASH, les fonctions hépatiques biologique et histologique s'améliorent : diminution du taux d'ALAT de 43 à 23UI/L, la stéatose réduit de 66 à 24%, l'insulinorésistance passe de 3.3 à 2.9 (1/QUICKI). Par ailleurs, il est important de souligner qu'après la première année suivant l'intervention, il y a une nette diminution du pourcentage de NASH : 28.2% à 14.9%. [104]

La chirurgie bariatrique diminue la probabilité de développer une NASH et par conséquent une cirrhose consécutive à la NASH.

Cette idée a été démontrée par l'étude de Dixon publiée en 2004. Menée sur un groupe de 36 patients suivis sur une période de 26 mois, la biopsie avant chirurgie montrait 60% de patients avec une NASH contre seulement 10% après chirurgie avec une régression significative de la fibrose. [105]

Par ailleurs, il a été démontré que les bénéfices de la chirurgie bariatrique sur la stéatose et les lésions de NASH persistaient à long terme. Au CHR de Lille, elle n'est plus une contre-indication pour les patients cirrhotiques. Quand bien même, il existe un risque opératoire pour ce type de patients, les bénéfices de cette opération y sont plus importants. [106]

En effet, la chirurgie bariatrique est une possibilité thérapeutique pour les sujets sévèrement obèses avec une NAFLD avancée (signes de fibrose et/ou de cirrhose), chez qui la perte de poids a échoué en dépit de mesures nutritionnelles répétées et médicamenteuses. Elle permettrait non seulement de stabiliser et d'améliorer la maladie hépatique mais également de contribuer à leur future candidature pour une éventuelle transplantation hépatique. [46]

Il est important de signaler que compte tenu du manque de données prospectives et consensuelles attestant de l'efficacité de la chirurgie bariatrique dans le cadre de prise en charge des stéatopathies hépatiques non alcooliques, on ne peut la considérer comme une option thérapeutique traitant de manière spécifique et avec succès la NASH.

De plus, peu de centres hospitaliers pratiquent cette intervention : ce qui pose le problème de la limite d'accès à ces soins chirurgicaux et expliquent le manque de recul quant aux potentiels bénéfices de cette méthode sur l'évolution de la NASH. [44]

- **Limites**

Tout d'abord, cette chirurgie est potentiellement mortelle. On estime à 30 jours la mortalité par les méthodes restrictives à 0.1% et 0.5% pour la méthode du « by-pass gastrique ». Chaque technique possède ses propres complications. Néanmoins, elles comprennent toutes en plus des infections intrapéritonéales, l'hémorragie, les complications pariétales, thromboemboliques et pulmonaires post-opératoires.

L'utilisation de ces techniques chirurgicales sont à envisager avec précaution chez les populations atteints de NAFLD. En effet, l'anneau gastrique ou le « by-pass gastrique » peuvent entraîner une perte de poids trop rapide et intense ce qui provoquerait une aggravation de la stéatose hépatique consécutive à une accentuation de la lipolyse adipeuse. L'amaigrissement qu'elle propose n'est pas toujours graduel et peut entraîner l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire. [107]

Toutes les techniques sont associées à une diminution du confort alimentaire, avec un changement radical des habitudes alimentaires et un suivi par des professionnels de santé est obligatoire, ce qui peut être contraignant pour le patient.

De plus, des cas de malabsorption intestinale et de prolifération bactérienne favorisant le passage d'endotoxines responsables d'inflammation, des cas de nécrose hépatocytaire voire même de fibrose d'évolution rapide ont été rapportés. [12]

2. Diabète et NAFLD : Rôle des Insulinosensibilisants

L'insulinorésistance joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des lésions de stéatose et dans sa progression vers la stéato-hépatite non alcoolique. Ainsi les thérapeutiques améliorant l'insulinosensibilité ont un intérêt particulier chez ces malades.

a. Biguanides : Intérêt du metformine

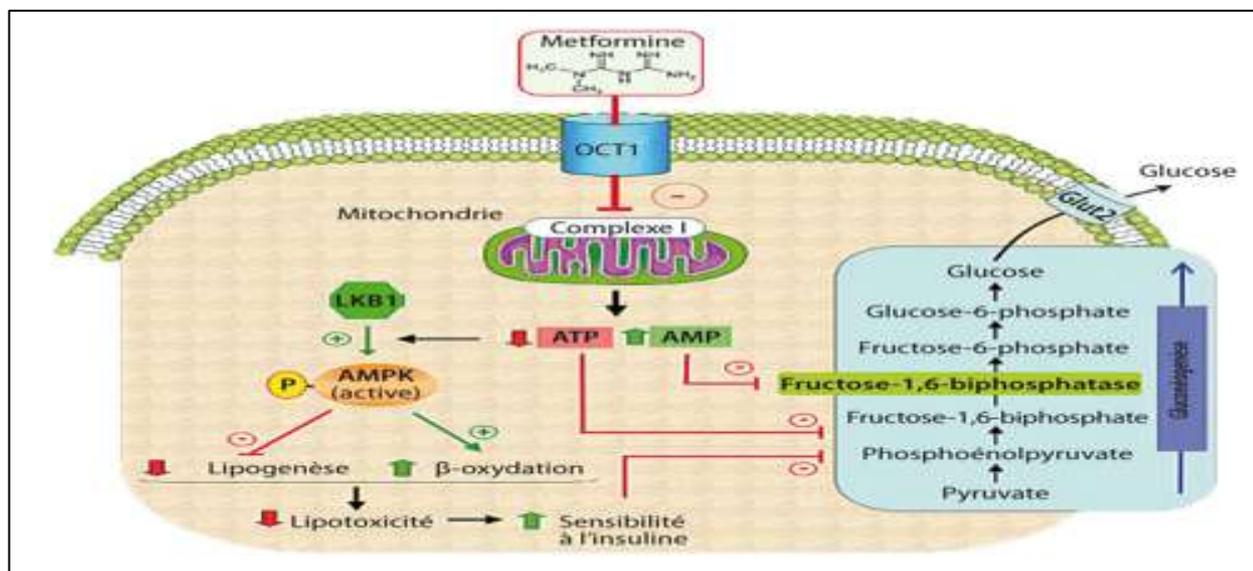
Cette molécule est couramment utilisée dans le traitement du diabète de type 2 après échec des mesures hygiéno-diététiques seules.

Son action principale consiste en l'amélioration de l'insulinosensibilité par diminution de la glucogénèse hépatique. Elle va agir au niveau des mitochondries où elle induit une inhibition incomplète du complexe 1 de la chaîne respiratoire et diminue ainsi la consommation d'oxygène de l'hépatocyte. Il en résulte une altération de la balance énergétique cellulaire : la disponibilité en ATP sera réduite et la concentration en AMP augmentée. La conséquence sera une carence énergétique et une inhibition allostérique de la fructose-1,6-biphosphatase qui vont inhiber la production de glucose. [54]

La metformine va également augmenter l'utilisation du glucose par le muscle squelettique périphérique. Même en l'absence de diabète, cette molécule pourra améliorer l'insulinorésistance des patients avec une NASH, puisqu'il est possible (rare mais possible) qu'une NASH ne soit pas associée à un diabète. [47,100]

En plus de son action sur la glycémie, elle possède un effet stimulant sur l'activation de l'AMP protéine kinase et la modulation de l'expression hépatique du TNF- α ; ce qui semble bénéfique dans la prise en charge de la NASH. [46]

Une fois phosphorylée par la metformine, l'AMPK activée va à son tour phosphoryler et inactiver l'acétylCoA carboxylase responsable de la diminution de la synthèse de malonylCoA. En situation physiologique, ce dernier est non seulement un précurseur de la synthèse d'acides gras mais va également inhiber une enzyme responsable du transfert des acides gras dans la mitochondrie où la bêta-oxydation a lieu. Dès lors, en l'inhibant, l'AMPK activée par la metformine aura un double-effet : la diminution de la lipogenèse et l'augmentation de la dégradation par bêta-oxydation mitochondriale des acides gras libres.



AMPK : AMPactivated protein kinase ; Glut 2 : Glucose transporter 2 ; LKB1 : Liver kinase B1 ; OCT1 : Organic cation transporter 1.

Figure25 : Mécanismes d'action de la metformine. D'après Viollet B. Foretz M. Andreelli F. Metformine : Le point sur les mécanismes d'action. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition. Dossier thématique. 2012. http://www.edimark.fr/phototheque/galerie_details.php?id_galerie=1346 visité le 12/03/2014.

Plusieurs essais se sont intéressés sur le potentiel bénéfique de son utilisation dans le cadre des stéatopathies non alcooliques et ont démontré : une amélioration de l'activité des transaminases, une diminution de l'index HOMA, une réduction de l'hépatomégalie, de la stéatose, du score nécro-inflammatoire et de la fibrose. [47,108]

Les résultats d'études menées sur les modèles animaux en particulier le modèle murin ont été prometteurs. En 2000, un groupe de souris a été génétiquement modifié pour devenir obèse, insulino-résistante, hyperinsulinique et stéatosique : on parle de modèles de souris ob/ob qui n'expriment plus le gène codant pour la leptine (hormone contrôlant la satiété). Après administration de metformine, une nette amélioration de la stéatose, du taux de transaminases et une réduction du volume de foie ont été notés. Ceci serait dû au fait que la metformine diminuerait voire supprimerait l'expression du TNF- α , ce qui amènerait à la diminution de l'expression de la FAS (Synthétase d'acides gras) et donc à une diminution de l'accumulation lipidique. [109,110]

En 2014, une récente étude menée sur des souris a pu mettre en avant une nouvelle action de la metformine dans le cadre des NAFLD. La molécule diminuerait de manière significative l'expression de l'ADRP (Adipose differentiation-related protein), ce qui induirait une régulation négative sur la lipogenèse mais positive sur la β -oxydation hépatique des acides gras. Ceci contribuant à prévenir la stéatose hépatique voire à la diminuer. [111]

Les données à partir d'études cliniques sont limitées et confuses.

Une étude réalisée en 2008 par Loomba et col. a mis en évidence les bénéfices que pourrait apporter la metformine chez des sujets avec une NASH. Elle comptait 26 sujets (13 femmes) avec une NASH prouvée par biopsie, 69% étaient en surpoids et 31% obèses. On leur administra une dose quotidienne de 2 g de metformine pendant 48 semaines. Au terme de cette étude, une réponse positive au niveau histologique et clinico-biologique était mise en évidence. En effet, sur les 26 du départ seuls 18 présentaient des signes de lésions de stéatohépatite ; soit une diminution de 31% de la prévalence de la NASH au sein de ce groupe. Concernant les signes d'inflammation lobulaire : 20 présentaient une amélioration, 5 aucun changement et 1 une aggravation. Les résultats intéressant l'évolution de la fibrose étaient moins représentatifs : seuls 8 d'entre-eux présentaient une minime diminution non significative des lésions fibrotiques, 14 aucun changement et 4 une aggravation. A également été mis en évidence, une amélioration des taux des enzymes hépatiques : augmentation de la normalisation du taux d'ALAT et ASAT (respectivement 19 à 50% et 27 à 46%). Ces résultats seraient probablement liés à la perte pondérale moyenne de 6 kg induite au terme de ces 48 semaines. [110]

Une étude de 2009 à 2010 a regroupé 110 patients avec une NASH prouvée par biopsie. 55 ont reçu 2 g par jour de metformine, 28 une dose de 800UI de vitamine E par jour et 27 un régime diététique, pendant 12 mois. Les patients sous metformine ont amélioré leur bilan hépatique et leur histologie hépatique (stéatose et inflammation) par rapport aux 2 autres groupes. [112]

Metformine est une molécule relativement bien tolérée par les sujets ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des diarrhées modérées et intermittentes et un inconfort abdominal en début de traitement mais ne nécessitant pas pour autant l'arrêt du traitement.

Cependant les bénéfices apportés par l'utilisation de metformine sont controversés par d'autres données. Une méta-analyse datant de 2011 regroupant plusieurs études, conclut qu'une administration de metformine (variant de 1.5 g par jour à 2 g par jour) associée à des mesures hygiéno-diététiques n'apportait pas forcément de nette amélioration. [44]

Par ailleurs, à cause du risque d'acidose lactique et de son potentiel hépatotoxique, la metformine ne peut être recommandée systématiquement chez les patients souffrant de troubles hépatiques dont la cirrhose métabolique (particulièrement en cas d'insuffisance hépatocellulaire).

Au vu de l'importance de disparités des résultats, il reste à affirmer l'efficacité du metformine comme traitement des NAFLD. Il en résulte la nécessité de meilleurs essais cliniques, randomisés, contrôlés en double aveugle contre placebo, avec par exemple une administration d'une dose maximale de 3 grammes par jour et une évaluation histologique par biopsie avant et après le traitement des deux groupes (placebo et metformine).

b. Thiazolidinediones

La famille des PPAR appartient à une classe de récepteurs nucléaires qui régulent l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie hépatique (lipidique et glucidique) mais module également l'inflammation et la fibrose hépatique. On compte 3 principaux

isoformes de PPAR : α , γ , δ .

Les thiazolidinediones ou glitazones sont des agonistes du PPAR γ . Ils vont pouvoir réguler négativement la réponse inflammatoire (en inhibant la production de TNF- α et de cytokines pro-inflammatoires), augmenter l'insulinosensibilité, diminuer l'accumulation de triglycérides en les redistribuant à partir du foie et du muscle et augmenter le taux d'adiponectine. [46,112]

Outre leurs effets sur l'insulinorésistance, ces molécules présenteraient des propriétés les rendant très attractives dans le traitement des lésions caractéristiques de la NASH. En effet, ils ont un effet antistéatosique direct par inhibition des facteurs de transcription impliqués dans la lipogenèse hépatique par le biais de l'activation de l'AMP-Kinase. De plus, en maintenant les cellules étoilées hépatiques dans un état quiescent et donc en empêchant leur passage à un phénotype activé en myofibroblastes, ils vont inhiber les mécanismes à l'origine de la fibrogenèse. [113,114]

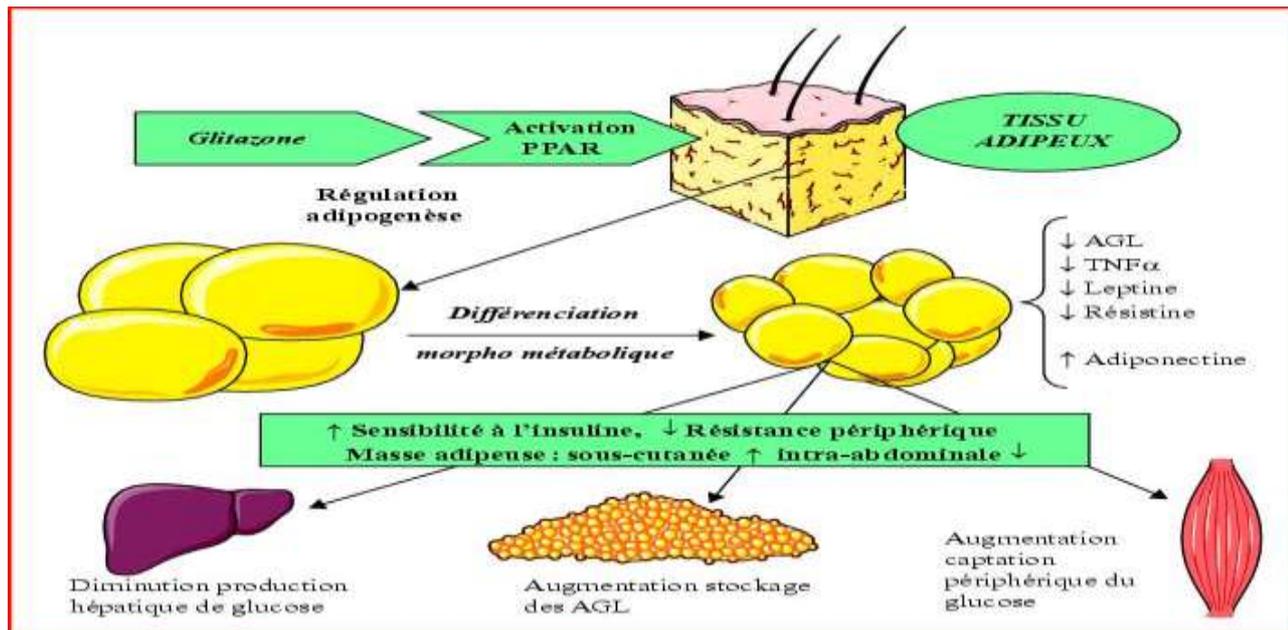


Figure 26 : Mécanisme d'action des TZDs. D'après Leye A. et al. *Risque cardiovasculaire et glitazones. Diabétologie Endocrinologie Nutrition. 2007 ; 19 (1) : 40-50*

La troglitazone a été la première TZD testée dans le traitement de la NASH mais a été abandonnée compte tenu de son risque d'hépatotoxicité sévère. 18 malades ont présenté une hépatite fulminante, 13 sont décédés et 2 ont eu une transplantation hépatique en urgence. [108]

Par la suite, rosiglitazone et pioglitazone ont été évalués.

Rosiglitazone (Avandia®) a fait l'objet d'un essai contrôlé intéressant en 2008. 63 malades atteints de NASH prouvée par biopsie ont été tirés au sort pour recevoir soit un placebo, soit de la rosiglitazone à la dose de 4 mg/jour pendant 1 mois puis 8 mg/jour pendant 11 mois. On constata qu'au bout d'un an de traitement, la stéatose a diminué de 47% par rapport au placebo et le taux d'ALAT de 38%. La prolongation du traitement à 3 ans ne montrait pas d'amélioration supplémentaire. [47]

Cette molécule a néanmoins été retirée du marché en 2010 du fait de sa toxicité cardiaque. Elle induit une rétention hydrosodée aboutissant à une insuffisance cardiaque.

Dès la première étude humaine menée en 2004 par Promrat et ses collaborateurs, un traitement par du pioglitazone délivré pendant 48 semaines chez 18 sujets ayant une NASH évaluée par biopsie a permis de :

- normaliser les concentrations en aminotransférases (72% normalisaient leur taux d'ALAT)
- améliorer le score de fibrose chez 61%
- diminuer l'index d'activité de NASH d'au moins 3 points combinant inflammation, stéatose et atteint hépatocytaire chez 2 tiers des patients. [115]

Pioglitazone a fait l'objet de plusieurs autres études dont l'étude PIVENS. C'est un essai multicentrique randomisé contrôlé en double aveugle par placebo impliquant 247 sujets non diabétiques avec une NASH. Pendant 24 mois, une partie de ces sujets ont reçu une dose de 30 mg par jour de pioglitazone, un autre groupe une dose de 800UI par jour de vitamine E et un autre une prise quotidienne d'un placebo. 34 des sujets du groupe ayant reçu la dose de pioglitazone ont pu améliorer d'un point le score de ballonisation hépatocellulaire, la stéatose ainsi que l'inflammation lobulaire. Cependant, il a été décrit que cette molécule augmente le risque de développement du cancer de la vessie, ce qui amena, en 2011, au retrait sur le marché des spécialités en contenant (Actos®, Competact®). [42, 44,116]

Récemment (en 2012), Boettcher et col. ont publié une méta-analyse de plusieurs essais randomisés en double aveugle contrôlés par placebo utilisant ces deux TZDs décrites ci-dessus comme traitement potentiel de la NASH. Au total, 169 patients étaient sous TZDs et 165 sous placebo. Une amélioration nette de la stéatose, de l'inflammation lobulaire et de la ballonisation hépatocytaire était visible chez les 169 sujets par rapport au groupe placebo. [117]

Les résultats des études concernant ces 2 TZDs ont été essentiellement concluants (amélioration de la stéatose hépatique, de la ballonisation hépatocytaire, de l'inflammation parenchymateuse et de la fibrose). Cependant, une gamme d'effets indésirables s'est manifestée concurremment à la prise de ces médicaments, ce qui a conduit à leur suspension d'AMM. De plus, leur utilisation induit une prise de poids problématique variant de 1 à 3 kg par an probablement liée à une hyperplasie adipocytaire périphérique ce qui aggraverait à long terme l'insulinorésistance et donc la physiopathologie de la NASH. [118]

c. Analogues au GLP-1 : Intérêt d'Exenatide et Liraglutide

Exenatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®) sont des agonistes du récepteur du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1). Il vont jouer un rôle dans l'homéostasie glucidique en mimant les actions des incrétines : le GLP-1. Ce dernier est une hormone gastro-intestinale sécrétée par les cellules de type L de l'intestin qui va activer la libération insulinique gluco-dépendante et inhiber la sécrétion postprandiale du glucagon. [119]

Des études ont rapportés des effets directs bénéfiques sur la stéatose hépatique, l'excès pondéral et l'insulinosensibilité. [120,121]

Un article récent publié en novembre 2013 par Hui, met l'accent sur l'efficacité supérieure d'exenatide comparée au metformine. L'étude a été menée sur 117 patients atteints de NAFLD et de diabète de type 2, suivis de mars 2009 à décembre 2010. Un groupe de 49 patients ont été traité par des doses quotidiennes de 5 µg d'exenatide de la semaine 1 à 4 et des doses de 10 µg par jour de la semaine 5 à 12. Un autre groupe de 68 patients ont été traité par une dose initiale de 500mg par jour de metformine puis au final de 2 g par jour.

Le contrôle glycémique, la diminution du poids et l'amélioration du bilan hépatique étaient plus importants après 12 mois de traitement par exenatide (respectivement ; HOMA : 2.47 pour le groupe A vs 2.48 pour le groupe B ; ALAT (U/L) : 39.82 vs 51.48 ; ASAT (U/L) : 25.61 vs 31.54 ; γ -GT (U/L) : 47.53 vs 53.4 ; IMC (kg/m²) : 25.87 vs 26.91 ; Taux d'adiponectine : 10.44 vs 8.48). [119]

Les auteurs en ont conclu que ces différences d'efficacité (quand bien même relatives) étaient principalement dues à l'absence d'action du metformine sur l'adiponectine.

De plus, exenatide aurait un rôle dans l'amélioration du stress oxydatif et agirait directement sur les hépatocytes en activant l'expression des gènes impliqués dans la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras. L'augmentation de l'insulino-sensibilité en serait la résultante.

Des études se sont intéressées sur le potentiel d'autres analogues du GLP-1 comme liraglutide (Victoza®). Un article publié en 2013 s'est intéressé sur les probables actions du liraglutide sur les mécanismes à l'origine des lésions de NASH. Il décrit l'étude menée par Ohki et col. d'avril 2003 à mars 2011 sur un groupe de 82 sujets diabétiques de type 2 et avec une NAFLD. 3 groupes de patients ont été formés :

- Groupe 1 : 26 sujets recevant une dose sous-cutanée variant de 0.3 à 0.9 mg/jour de liraglutide pendant au moins 8 mois.
- Groupe 2 : 36 patients recevant une dose per os variant de 50 à 100 mg/jour de sitagliptine pendant au moins un an.
- Groupe 3 : 20 patients recevant une dose per os de 15 mg/jour de pioglitazone pendant au moins 41 mois.

Les résultats histologiques et biologiques montraient une nette efficacité du liraglutide. (*Tableau 10*) En effet, cette molécule améliorerait non seulement la sensibilité à l'insuline mais contribuerait également à la perte pondérale, à la diminution de l'inflammation et de la fibrose hépatique (par inhibition directe du facteur de croissance du fibroblaste). Devant un patient en surpoids diabétique non contrôlé par une insulinothérapie et présentant une NAFLD, liraglutide apparaît comme une option thérapeutique intéressante. [121]

	Histologie	IMC	ALAT (U/l)	HbA1c (%)
Groupe 1	Amélioration	diminution	65 → 48	7.7 → 6.9
Groupe 2	Pas de changement significatif	Pas de changement significatif	75 → 61	8.4 → 7.3
Groupe 3	Amélioration	augmentation	87 → 53	7.1 → 6.9

Tableau 10 : Principaux résultats de l'étude d'Ohki et col. D'après Olaywin M. et al. Novel anti-diabetic agents in non-alcoholic fatty liver disease : a mini review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013 ; 12(6) : 584-588

Bien que les analogues du GLP-1 apparaissent comme un traitement potentiel des hépatopathies métaboliques, de futures études à long terme, à grande échelle avec évaluation histologique sont nécessaires pour déterminer sa réelle place dans l'arsenal thérapeutique anti-NAFLD.

Par cette partie, nous comprenons donc pourquoi la correction de l'insulinorésistance contribue à l'amélioration de la stéatose ainsi qu'aux lésions spécifiques de stéatohépatite. Cependant, bien que ces molécules semblent être un terrain d'investigation très prometteur dans la prise en charge de la NASH, leur effet réel à long terme reste à être démontré par des études contrôlées (avec biopsies avant et après traitement) et randomisées à grande échelle. [59]

3. Traitements hypotenseur et hypolipémiant

a. Prise en charge de l'hypertension artérielle : Potentiel du SRA

Le système Rénine-Angiotensine (SRA) dans le développement des NAFLD est de plus en plus étudié, faisant de ses antagonistes des stratégies thérapeutiques potentielles.

L'angiotensinogène synthétisée dans le foie et adipocytes va stimuler la fibrogénèse. En effet, elle va non seulement stimuler la prolifération des cellules étoilées hépatiques et la production de TGF- β 1 mais également promouvoir la néovascularisation via la production du facteur de croissance vasculaire endothélial.

En se liant spécifiquement sur les récepteurs AT1 présent en grande quantité au niveau hépatique, l'angiotensine II va amplifier la réponse inflammatoire par augmentation de la production de ROS et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TGF- β 1, MCP-1, TNF- α), favorisant ainsi le stress oxydatif. [122]

Les Sartans en plus de leur effet anti-hypertenseur ont une action anti-inflammatoire et pour certain une action anti-fibrosante principalement par diminution de l'activation des cellules stellaires hépatiques. [47]

Telmisartan et valsartan; inhibiteurs du récepteur de type 1 de l'angiotensine II, sont des molécules de cette classe pharmacologique les plus fréquemment étudiées dans le cadre de ces hépatopathies (losartan a également fait l'objet de diverses études qui ne seront pas détaillées dans ce chapitre).

Dans une étude comprenant 54 patients avec une NASH prouvée par biopsie, 26 ont reçu 80 mg/jour de valsartan et 28 ont reçu 20 mg/jour de telmisartan pendant 20 mois. Les paramètres métaboliques et du bilan hépatique (IMC, ALAT, ASAT, HOMA-IR, TG, Cholestérol total) ont été évalué au début de l'étude et tous les 4 mois jusqu'à la fin de l'étude. Une évaluation de l'histologie selon les critères de Kleiner et Brunt a été entreprise par une biopsie à l'initiation du traitement et au bout des 20 mois.

Cette étude conclut sur l'efficacité supérieure du telmisartan comparée à celle du valsartan : l'insulinorésistance est significativement améliorée ainsi que le NAS Score. A l'inverse du valsartan, telmisartan présente un potentiel anti-fibrotique qui s'expliquerait par son effet sur le PPAR- γ .

b. Prise en charge des dyslipidémies

b.1. Importance de la diète riche en oméga 3 dans la NASH

La supplémentation en oméga 3 dans le traitement des NAFLD a été récemment étudiée, en 2013, dans un modèle de 50 souris. Ces dernières ont reçu pendant 1 mois un régime riche en graisses. Ensuite, elles ont été divisées en plusieurs groupes en fonction du

régime imposé : riche ou non en acides gras (n-3) et normo/hyper calorique et/ou lipidique. Des échantillons de foie et de sang ont été collectés pour analyses biologique et histologique.

Les groupes de souris sous régime hypercalorique avec ou sans supplémentation en oméga 3 présentaient des signes d'hépatopathie modérée : dégénérescence vacuolaire et granulocytaire des hépatocytes et ainsi qu'une hypertriglycéridémie. Cependant, la biologie du groupe ayant reçu le traitement par oméga 3 était moins sévère avec des taux sériques en glucose, cholestérol et triglycérides plus faibles.

Le groupe de souris sous régime normocalorique, normolipidique avec supplémentation en oméga 3 avait le meilleur profil biochimique et histopathologique.

Cette étude permis de relever l'action hépatoprotectrice d'une diète riche en oméga 3 dans le traitement des stéatopathies métaboliques. Les oméga 3 vont agir à différents niveaux : action insulino-sensibilisante sur les tissus adipeux et hépatique, régulation positive de l'expression des gènes impliqués dans l'insulino-sensibilité (gènes du PPAR- γ , GLUT-2 et 4, IRS-1 et 2), réduction significative de la stéatose hépatique par réduction significative de la brillance hépatique par échographie, amélioration du profil lipidique en favorisant la β -oxydation des acides gras libres et régulation négative de la lipogenèse.

Par ailleurs, il a été démontré par cette étude le rôle protecteur des omégas 3 dans les dommages cellulaires dus au stress oxydatif. Ce dernier fut évalué par la mesure des concentrations des principaux anti-oxydants hépatiques (GSH) et celle des oxydants hépatiques (MDA).

C'est le groupe de souris sous régime normocalorique, normolipidique avec supplémentation en oméga 3 qui a montré les meilleurs résultats avec la plus basse concentration en MDA et les plus hautes concentrations en anti-oxydants. [123]

Une étude clinique réalisée en 2013 confirma ces données. [124]

Un régime riche en oméga 3 révèle donc une action préventive contre une éventuelle évolution de la simple stéatose vers une stéatohépatite et une action curative en améliorant certaines signatures histologiques de la NASH.

b.2. Molécules hypolipémiantes

b.2.1. Place des Fibrates dans les NAFLD

Cette classe pharmacologique constitue l'une des principales thérapeutiques de l'hypertriglycéridémie.

Par leur action agoniste des récepteurs PPAR α , ils vont intervenir dans l'homéostasie lipidique et glucidique mais également dans la réponse inflammatoire. Les PPAR α sont présents de manière prépondérante au niveau des hépatocytes où ils vont favoriser la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras à l'origine de la diminution de l'accumulation lipidique intra-hépatique.

Par ailleurs, en inhibant l'expression des gènes de certains agents impliqués dans la réponse inflammatoire (NF κ B, TNF- α), ils vont diminuer cette signalisation contribuant à réduire la peroxydation lipidique et la formation de ROS.

De plus, en diminuant l'expression des marqueurs fibrotiques et du nombre de cellules étoilées, ils vont diminuer le risque de fibrose hépatique.

Certains d'entre-eux comme le fénofibrate possède en plus une action spécifique sur les récepteurs Adipo-R2. Il va préserver leur nombre au niveau hépatique ce qui permettra à leur ligand : adiponectine de se fixer et de prévenir contre la stéatose et le stress oxydatif. [125]

Considérant leurs effets hypolipémiant, anti-stéatosique, anti-inflammatoire et anti-fibrotique, de nombreuses études se sont intéressées sur leur utilité dans la prise en charge préventive et curative des patients avec une NAFLD.

La plupart d'elles ont testé fénofibrate. L'une des plus récentes a été publiée en 2009, effectuée sur un petit nombre de sujets (16) avec une NAFLD confirmée par biopsie. Ils ont tous reçu une dose quotidienne de 200 mg/jour de fénofibrate pendant 48 semaines.

A la fin de l'essai, on note une diminution du taux d'ALAT de 93.7% à 62.5% et d'ASAT de 20% à 18.7%. Une biopsie de contrôle au bout des 48 semaines a révélé une diminution significative du degré de sévérité de la dégénérescence des ballonisations hépatocellulaires sans pour autant noter de nette amélioration de la fibrose. [126]

Dans ce contexte de données limitées, il y a une réelle nécessité de mettre en place de larges études contrôlées contre placebo et une évaluation histologique par biopsie à l'initiation et au terme de l'essai.

b.2.2. Place des statines dans les NAFLD

Les statines inhibent de manière compétitive la synthèse du cholestérol au niveau du réticulum endoplasmique en inhibant spécifiquement l'HMG-CoA réductase (ce qui empêche la transformation de l'HMG-CoA en acide mévalonique). Une réduction de 1% de la cholestérolémie entraîne une réduction de 2% de morbidité liée aux maladies coronariennes. Leur bénéfice dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires est sans équivoque (rappelons que l'une des complications extra-hépatiques des NAFLD est représentée par les maladies cardiovasculaires).

En plus de leur effet hypocholestérolémiant, les statines vont contribuer à diminuer l'activité inflammatoire en exerçant une « up-régulation » de l'activité de la NO-synthétase endothéliale, ce qui aura pour conséquence une stabilisation ou résorption des plaques athéromateuses. [127]

Leurs effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques sont de plus en plus étudiés cliniquement dans le cadre des NAFLD, néanmoins les données manquent quant aux bénéfices directs de l'action des différentes statines sur la physiopathologie des NAFLD et les modifications histologiques apportées. [44]

Au début de leur utilisation dans le cadre des stéatopathies non alcooliques, leur hépatotoxicité pouvait poser problème. En effet, une élévation asymptomatique dose-dépendante des transaminases inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale est fréquente chez les patients traités mais régresse au cours du traitement. Bien que cela ait été suggéré, il n'y a aucun argument pour penser que l'utilisation des statines au long cours puisse aggraver les lésions hépatiques chez les patients avec une NAFLD. A cet égard, les résultats d'une étude multicentrique randomisée en double-aveugle sont très

instructifs. Pendant 36 semaines, 326 sujets atteints d'hépatopathie chronique (hépatite C ou NAFLD) ont reçu soit une forte dose de pravastatine soit un placebo pour traiter une dyslipidémie. A la fin de l'étude, aucune augmentation du taux d'enzymes hépatiques n'a été décelée, ce qui montre bien que les anomalies des tests hépatiques sont en rapport avec la stéatose et le syndrome métabolique mais pas avec le traitement par statines. [100]

L'atorvastatine (Tahor®) et le simvastatine (Zocor®) restent néanmoins les deux plus utilisées. Une étude prospective menée sur une durée de 3 ans a trouvé que les statines normaliseraient avec succès la fonction hépatique chez les patients avec une stéatopathie non alcoolique. De plus, ils ont diminueraient de 68% la mortalité cardiovasculaire. D'autres études ont démontré que cette classe pharmacologique diminuerait la stéatose hépatique et la fibrose. [128]

Les résultats les plus prometteurs quant à l'efficacité des statines dans la NASH est celle menée par Hyogo et son équipe de 2006 à 2009. La dyslipidémie de vingt patients avec une NASH prouvée par biopsie a été traitée par une dose de 2 mg/jour de pitavastatine (statine commercialisée aux États-Unis). [129]

Aucun des patients n'a reçu de traitement par metformine, TZDs, inhibiteurs du SRA, ou autre hypolipémiant. Toutes les autres causes d'hépatopathies chroniques ont été écartées. Ils ont tous suivis un régime hypocalorique associé à une activité physique, et toute consommation d'alcool interdite.

Les résultats biologiques et histologiques sont significatifs : diminution du taux d'ASAT (62.6 à 41.8U/L), ALAT (102.1 U/L à 48.3 U/L), γ -GT (94.5 U/L à 59.6U/L), LDL-cholestérol (160.7 mg/dl à 100.3 mg/dl), triglycérides (216.9 mg/dl à 169.4 mg/dl).

Le taux d'HDL-cholestérol reste inchangé ainsi que la glycémie à jeun, l'Hb-1Ac et l'IMC. En ce qui concerne l'histologie, le NAS Score est amélioré chez 7 patients (54%), reste inchangé pour 2 sujets (15%) et s'aggrave chez 4 d'entre-eux (31%). La fibrose s'améliore chez 6 patients et s'aggrave chez 3 d'entre-eux.

Le surpoids, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont tous des facteurs promoteurs de stéatose et de stéatohépatite mais également de risque coronarien. Dans ce sens, un contrôle régulier de ces paramètres apparait comme impératif. [130]

C. Traitements hépatoprotecteur et antioxydant

Alors que certains mécanismes à l'origine de la pathogenèse des stéatopathies non alcooliques demeurent énigmatiques, le rôle du stress oxydatif dans la NASH n'est plus à discuter. Dès lors les agents anti-oxydants neutralisant les radicaux libres avant qu'ils n'induisent des dommages cellulaires représentent un arsenal thérapeutique prometteur pour le traitement de la NASH. L'acide ursodésoxycholique et la vitamine E apparaissent comme des candidats de choix.

1. Acide ursodésoxycholique (Delursan®)

Acide ursodésoxycholique est un acide biliaire conjugué tertiaire hydrophile constituant

3% de notre pool biliaire.

Dans le foie, les acides biliaires sont produits à partir du cholestérol et sont conjugués avec de la glycine pour donner de l'acide cholique et acide chenodesoxycholique. Ils seront ensuite relargués de l'hépatocyte vers le canal biliaire qui les déversera dans l'intestin grêle où ils subiront l'action d'enzymes. Ils seront transformés en acides biliaires conjugués secondaires : acide desoxycholique et lithocholique. Qui seront de nouveau déversés dans le foie via la circulation entéro-hépatique. Certains d'entre-eux vont être transformés en acides biliaires tertiaires dont l'acide ursodésoxycholique (AUDC) qui se fixera sur les récepteurs FXR α : récepteur nucléaire des acides biliaires réduisant la synthèse des TG et favorisant l'oxydation des acides gras libres. [131]

Les principaux effets sont :

- Effet anti-inflammatoire par régulation négative de la sécrétion de TNF- α
- Effet anti-fibrotique par diminution du taux de TGF- β
- Effet anti-apoptotique par stimulation de la signalisation médiée par MAPK (Mitogen activated protein kinase)
- Effet immuno-modulateur, stabilisateur des membranes
- Augmentation de la résistance contre les ROS.

Tout ceci va contribuer à la cytoprotection des hépatocytes contre le stress oxydatif, la peroxydation lipidique et l'apoptose cellulaire menant à la stéatohépatite. [132] Le Delursan® est très bien toléré par la plupart des patients des études menées dans le cadre de la NASH. Les effets indésirables les plus fréquents à l'origine du retrait de certains patients durant les études sont gastro-intestinaux : diarrhées, nausées. Des cas de fatigue et de prurit ont été observés. Des cas de décompensation hépatique ont été décrits dans la littérature lorsqu'il était utilisé dans le traitement de la cholangite sclérosante primitive et l'hépatopathie alcoolique chez des patients à un stade avancé de leur maladie. [132]

De 1994 à 2008, quatre études prospectives randomisées en double aveugle et placebo-contrôlées ont été réalisées dans le cadre d'évaluation de l'efficacité de cette molécule dans la prise en charge de la NASH. (*Annexe 2*)

La première réalisée par Lindor révéla les effets de l'administration d'une monothérapie par AUDC dans la NASH. Celle de Dufour compara les effets d'une monothérapie de faible dose d'AUDC à la bithérapie associant AUDC et vitamine E. Les deux dernières de Leuschner et Ratziu démontrèrent des effets de l'administration d'une forte dose quotidienne d'AUDC. Il est important de signaler que l'histologie hépatique de chaque patients était évaluée par biopsie au début et à la fin de chaque étude sauf pour celle menée par Ratziu. [131]

Les résultats des études cliniques sont discordants. La relation entre la dose d'administration d'acide ursodésoxycholique et la diminution du taux de transaminases ou de stéatose hépatique n'est pas toujours démontrée.

Dans les 3 premières études on ne note pas de nette amélioration chez le groupe de personnes traitées par AUDC par rapport au groupe placebo.

Seule l'étude française démontra une efficacité histologique au niveau hépatique après administration de forte dose. Au terme de son étude, Ratziu a pu relever des facteurs prédictifs de réponse au Delursan® : taux d'ALAT élevé à l'initiation du traitement, homme d'âge avancé (cela reste à confirmer). [133]

Au vu de l'importance de disparités des résultats, on ne peut pas tirer de conclusions définitives quant à l'efficacité de cette molécule dans la NASH. Il faudrait mettre en place des études randomisées, en double-aveugle, placebo-contrôlées utilisant de fortes doses sur une longue période chez des patients avec une NASH authentifiée par PBH, afin de juger de son efficacité sur les fonctions hépatiques biologique et histologique.

Néanmoins le potentiel d'action de 3 dérivés de l'AUDC, dans des modèles pré-cliniques, a été étudié (toujours dans le cadre des NAFLD). On y retrouve :

- L'acide nor-ursodésoxycholique : va réguler négativement la lipogenèse hépatique et augmenter l'afflux de cholestérol hépatique (ce qui a pour conséquence une diminution de la stéatose hépatique). Il va aussi réduire l'apoptose, à des degrés plus élevé par rapport à l'AUDC.
- L'acide tauroursodésoxycholique : va bloquer le stress induit par le RE (il agit comme un chaperon moléculaire) ce qui va induire une réduction de l'insulino-résistance et de l'apoptose.
- L'AUDC-LPE (ursodeoxycholyl lysophosphatidylethanolamine) : c'est un agent hépatoprotecteur par son action ciblant la phosphatidylcholine des hépatocytes. In vitro, il va inactiver les cellules de Kupffer et va réduire la production de TNF- α et donc empêcher l'apoptose. Dans un modèle de NASH in vivo, il va contribuer à empêcher la stéatose hépatique par inhibition de la lipogenèse de novo. Il va empêcher la peroxydation lipidique.

Ces dérivés vont agir en ciblant les principaux mécanismes à l'origine de la NASH. Ils ont un profil intéressant, c'est pour cela qu'ils figurent dans la panoplie des traitements potentiels contre la NASH et méritent une plus profonde investigation clinique.

D'autres études se sont intéressés sur le récepteur FXR dont l'AUDC en est le ligand. Il y a un intérêt à développer des ligands synthétiques du FXR puisque son activation induirait de nombreux effets potentiellement bénéfiques dans la NASH : suppression de l'expression de certains gènes pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6), amélioration de l'insulino-résistance, protection contre la stéatose et la fibrose hépatiques. [112]

2. Rôle de la Vitamine E (Toco®)

La vitamine E ou alpha-tocophérol (Toco®) semble avoir un intérêt dans la prise en charge des NAFLD par ses actions : [51]

- Hépatoprotectrice
- Antioxydante neutralisant les radicaux libres qui s'attaquent aux membranes biologiques
- Anti-inflammatoire par inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6)
- Inhibitrice de la peroxydation lipidique
- Inhibitrice de la production du collagène par régulation négative de la production de TGF- β .
- Régulatrice négative des gènes codant pour des agents impliqués dans le stress oxydatif et régulatrice positive de l'expression des gènes codant pour des systèmes de défense anti-oxydante. [134]

L'une des principales études est l'étude PIVENS menée par Sanyal et col. en 2010 sur un groupe de 247 sujets avec une NASH authentifiée sur biopsie datant de moins de 6 mois. Il a cherché à comparer l'efficacité de la pioglitazone administré à 30 mg/jour (80 sujets) et de la vitamine E délivrée à 800UI/jour (84 sujets) et d'un groupe ayant reçu un placebo (83 sujets) pendant 96 semaines.

Les résultats concernant le bilan hépatique sont presque voisins dans les deux groupes : on note une diminution significative du taux d'ASAT, ALAT et GGT.

La glycémie à jeun, l'index HOMA et le HDL-Cholestérol ne s'améliorent que chez le groupe de patients sous pioglitazone.

Quant à l'histologie hépatique ; la stéatose, l'inflammation et la fibrose s'améliorent à 43% pour le groupe vitamine E versus 34% pour le groupe pioglitazone. [135]

Associée à la vitamine C ou acide ascorbique dans une étude menée en 2003 par Harrison sur un groupe de 45 patients, la vitamine E a permis une nette amélioration de la fibrose hépatique. Ceci a pu être évalué après 6 mois de traitement combinant 1000 mg de vitamine C et 1000UI de vitamine E. La vitamine C favoriserait l'absorption de la vitamine E et donc potentialiserait son action dans l'organisme. [136]

Une synergie d'action entre la vitamine E et l'AUDC a été mise en avant par une étude menée par Pietu de 1998 à 2009 sur une centaine de patients (les bilans hépatiques biologique et histologique ont été nettement améliorés par rapport au groupe placebo).[137]

En termes de coût/efficacité, de tolérance et rapport bénéfice/risque favorable, l' α -tocophérol présente un intérêt potentiel dans la prise en charge de la NASH. Cependant, les résultats encourageants des études doivent être confirmés sur de plus grands effectifs de patients et sur une plus grande durée.

3. Rôle de la bétaine

La bétaine est l'un des composants rencontrés lors du métabolisme de la méthionine. Son potentiel d'action repose sur sa capacité à augmenter les taux de S-Adenosylméthionine (SAM) qui est la forme active de la méthionine. Ce SAM va entrer dans le cycle de synthèse du GSH ce qui aura pour conséquence l'augmentation de production de GSH dans les hépatocytes. Celui-ci pourra y jouer son rôle d'antioxydant, anti-inflammatoire et anti-fibrotique. [138]

Par ailleurs, le SAM est impliqué dans la formation de phosphatidylcholine : une composante des VLDL par méthylation de la phosphatidyléthanolamine. Les VLDL pourront alors exporter les lipides à partir des hépatocytes.

La bétaine en favorisant la production de SAM va avoir un impact positif sur la stéatose par augmentation de l'exportation des triglycérides à partir du foie et sur la NASH par diminution du stress oxydatif.

S'agissant d'un composant physiologique, l'administration de bétaine a l'avantage d'induire très peu d'effets indésirables. [139]

Depuis 2000, seuls cinq essais se sont portés sur les effets potentiellement bénéfiques de la bétaine dans le NASH. L'étude clinique randomisée placebo-contrôlée la plus robuste est celle d'Abdelmalek et son équipe datant de 2009. Les principaux objectifs étaient de

connaître l'impact d'une administration quotidienne de 20 grammes de bétaine anhydre sur une durée d'un an sur les fonctions hépatiques et d'évaluer les conséquences sur l'histologie hépatique. 35 patients ont été impliqués dans cette étude : 17 sous bétaine et 18 sous placebo. Plusieurs paramètres biochimiques spécifiques de l'inflammation ont été dosés avant et après traitement, deux bilans hépatiques et deux biopsies réalisées (les résultats sont donnés selon la classification de Brunt). Les résultats ont été décevants car aucune normalisation des fonctions hépatiques ne fut détectée, aucune amélioration de l'histologie et de même pour le bilan inflammatoire. [139]

Une étude plus récente effectuée a pu mettre en évidence une amélioration de l'insulinorésistance hépatique sur un modèle d'animaux avec une NAFLD. [140]

Ces résultats discordants supportent l'idée qu'il faut reconsidérer la place de la bétaine dans le traitement des hépatopathies non alcooliques. Il est plus que nécessaire de mettre en place de plus larges et prospectives études déterminant le réel impact de la monothérapie par bétaine chez les sujets avec une NASH.

Les agents hépatoprotecteurs et anti-oxydants représentent donc une voie de recherche potentielle à explorer grâce à des études animales et cliniques plus poussées.

D. L'avenir de la prise en charge des NAFLD : de nouvelles cibles thérapeutiques à l'horizon : importance des approches thérapeutiques expérimentales...

Face à la complexité de la prise en charge de la NASH, il a été nécessaire de développer de nouveaux axes thérapeutiques. Mais cela reste du domaine de l'étude en cours de développement.

1. Système cannabinoïdes : une nouvelle stratégie de traitement de la fibrose hépatique

Le système endocannabinoïde comprend 2 principaux récepteurs : CB1 et CB2. Les CB1-R sont exprimés majoritairement dans le système nerveux tandis que les CB2-R dans le système immunitaire. [141]

En interférant avec la prise alimentaire, le métabolisme glucido-lipidique et la lipogenèse hépatique, le récepteur CB1 intervient dans les mécanismes à l'origine de la stéatose. Il a été également démontré que l'expression du CB1-R est particulièrement plus élevée chez un foie humain cirrhotique qu'un foie sain. Les CB1-R sont exprimés dans les myofibroblastes hépatiques intervenant dans la fibrose soulignant le rôle profibrogénique de ces récepteurs. Ils sont également impliqués dans l'hypertension portale du cirrhotique. Alors que l'activation du CB2-R va avoir un effet anti-fibrogénique.

Les progrès récents dans la compréhension du système endocannabinoïde font de cette signalisation une voie de recherche prometteuse pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les NAFLD.

Rimonabant (Accomplia®) premier antagoniste sélectif du CB1, d'action centrale et périphérique a été développé dans le cadre du traitement anti-obésité. Il a été démontré qu'il permettait de diminuer le risque de stéatose hépatique par son action sur la synthèse

de novo et l'activation de l'oxydation des acides gras et de prévenir la fibrogenèse en inhibant les myofibroblastes hépatiques et la production de TGF-1 β . [142]

Son AMM a été suspendue en 2012 à cause de ses considérables effets indésirables neuropsychiatriques (dépression, tendance suicidaire).

Désormais le principal objectif est de développer une molécule d'action périphérique sans avoir les effets indésirables centraux, capable de bloquer CB1-R afin de réduire la lipogenèse hépatique, la lipolyse périphérique et de promouvoir un environnement anti-inflammatoire par augmentation de la production de certaines adipokines. [112]

L'association d'un antagoniste spécifique CB1 sans effets centraux psychiatriques et d'un agoniste CB2 représenterait une avancée déterminante dans le traitement de la fibrose associée à la NASH.

Des études sur le développement d'un antagoniste spécifique du récepteur CB1 dont la pénétration au niveau central est limitée (dénomination de cette molécule : CP-945598) sont en cours, actuellement en phase 1. [143]

2. Adipokines :

Le rôle des adipokines dans la pathogénèse des stéatopathies non alcooliques a été clairement élucidé. L'utilisation de molécules ciblant directement ces adipokines semble donc constituer une option raisonnable dans la stratégie thérapeutique. Cependant peu d'entre elles ont été testées à ce jour.

a. Pentoxifylline (PTX)

La PTX est un dérivé de la méthylxanthine réduisant la viscosité sanguine et l'agrégation plaquettaire. Il a une action inhibitrice non spécifique du TNF- α lui conférant un effet cytoprotecteur et anti-inflammatoire. Dans le cadre des NAFLD, lorsqu'elle est administrée à une dose de 400 mg par jour pendant au moins 12 mois, elle va non seulement améliorer les fonctions hépatiques par diminution du taux des transaminases (ALAT et ASAT) mais également l'histologie hépatique par réduction de la stéatose et l'inflammation lobulaire et la fibrose. [33, 54,144]

Il a été démontré récemment qu'une thérapie à base de PTX était associée à une réduction du taux d'acides gras libres oxydés. La PTX serait donc directement impliquée dans la peroxydation lipidique et le stress oxydatif et inhiberait les mécanismes à leur origine. Dans une étude menée de fin 2006 à début 2009, le taux de certains acides gras oxydés a été mesuré avant et après traitement par PTX pendant un an chez une population de patients avec une NASH (55 sujets au total dont un groupe placebo contrôle). La dose administrée était de 400mg trois fois par jour. L'évaluation histologique a été basée sur la classification de Kleiner. Les produits d'acides gras oxydés ont été mesurés directement par spectrométrie de masse. [145]

Au terme de cette étude, il a été démontré que le PTX réduisait la peroxydation lipidique et le stress oxydatif indépendamment de son action anti TNF- α . Ce qui a pour conséquence une amélioration de l'histologie hépatique avec diminution du degré de stéatose, d'inflammation et de fibrose.

C'est la seule étude à ce jour prouvant cette relation directe entre l'administration de PTX

et la peroxydation lipidique. On comprend donc la nécessité d'études supplémentaires à grande échelle.

b. Rôle d'une adipokine protectrice : Adiponectine

Le rôle protecteur de l'adiponectine dans les NAFLD a été clairement élucidé. Outre son effet anti-stéatosique, elle possède des effets anti-inflammatoire, anti-oxydant, anti-apoptotique et anti-fibrotique. (Figure 27)

Chez un modèle murin diabétique, a été administrée de l'adiponectine recombinante. Les conséquences furent une amélioration de l'insulinosensibilité, une diminution du taux d'acides gras libres et de triglycérides au niveau hépatique ainsi qu'une suppression de la production de TNF- α dans le foie. [146]

Le PPAR γ est le principal facteur de transcription adipogénique. En stimulant la production d'adiponectine, les agonistes du PPAR γ apparaissent comme des cibles thérapeutiques intéressantes (glitazones, certains fibrates). [32].

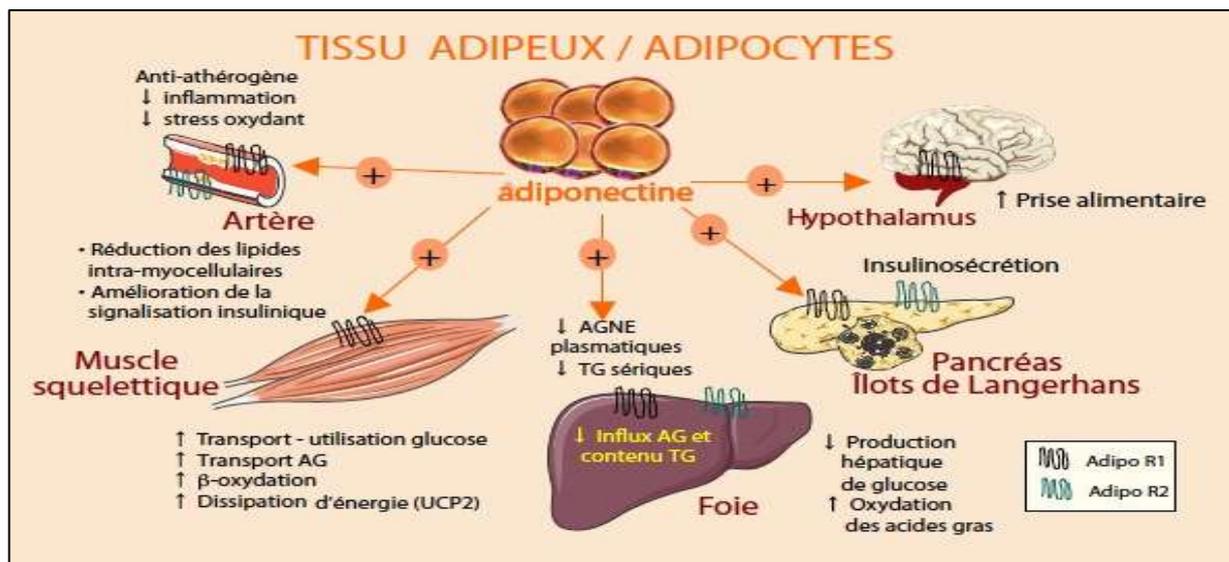


Figure 17 : Mécanismes d'action de l'adiponectine.

3. Futur traitement prometteur : GFT-505

Le GFT-505 est un double agoniste PPAR α - δ , actuellement en phase 3 d'essai thérapeutique. Il présenterait un très bon profil de tolérance, améliorerait l'insulinosensibilité et les marqueurs de dysfonction hépatique, ce qui le positionne comme un candidat idéal d'une nouvelle génération pour la prise en charge des stéatopathies non alcooliques en particulier dans la prévention du risque cardiovasculaire que présente la plupart des patients avec une NASH.

Développé par Genfit pour le traitement potentiel préventif et curatif de l'athérosclérose, des dyslipidémies, du diabète de type 2, de l'insulinorésistance, les très bons résultats des études cliniques en phase II font du GFT-505 une proposition thérapeutique intéressante dans le cadre des NAFLD et NASH en particulier. C'est ce qui est en cours d'étude à l'heure actuelle.

Le GFT-505 est le premier agoniste synthétique du PPAR δ , jouant un rôle important dans l'oxydation des acides gras, l'inflammation et la fonction mitochondriale.

Ses effets pharmacologiques décrits dans la littérature sont : la réduction du taux plasmatique de Triglycérides, augmentation du HDL-Cholestérol, amélioration de l'insulinosensibilité, amélioration des marqueurs de dysfonctionnement hépatique associés aux stéatopathies non alcooliques. [147]

Ils sont principalement dus par le GFT-505 et son métabolite GFT-1007.

A ce jour, il a un très bon profil de sécurité d'emploi et une excellente tolérance. De plus, son efficacité n'est pas influencée par une alimentation riche en graisses.

Les principaux effets indésirables décrits lors des premières études cliniques sont : céphalées, effets gastro-intestinaux (diarrhées, gastrite, ballonnements associés à des gaz), un cas de fibrillation atriale chez un sujet de 75 ans avec un long passé d'HTA après 4 semaines de traitement à la dose de 80 mg/jour. [147]

On compte 3 études cliniques en phase I (GFT-505-1084, 1095, 1096). Ce sont tous des essais randomisés en double-aveugle contrôlés par placebo. Les résultats sont significatifs :

- Le GFT-505 potentialiserait l'effet de l'insuline, précisément son effet antilipolytique après un repas. Après 14 jours de traitement à la dose orale quotidienne de 100 mg/jour, on constate une réduction de 25% du taux de triglycérides, de 7% du cholestérol total et de 12% du LDL-Cholestérol chez groupe GFT par rapport au groupe placebo.
- La réduction de la triglycéridémie par le GFT-505 est dose-dépendante. A la dose de 60mg/jour pendant 14 jours, la réduction est de 35% par rapport au groupe placebo, alors qu'à 100mg/jour pendant 14 jours la réduction est de 45%.
- Le GFT-505 n'interagit pas avec la simvastatine. Pas de problème d'interactions médicamenteuses si co-prescription de ces deux médicaments.

On compte 2 études en phase IIa (GFT-505 2084 et 2094) et 2 en phase IIb (GFT-505-210-5 et 210-6). Elles démontrent l'amélioration des bilans glycémique, lipidique, hépatique et inflammatoire due à l'administration de 80 mg par jour de GFT 505. [147] (*Annexe 3*)

Les résultats de la phase III seront donnés fin 2014/début 2015. Au total 270 patients ont été recrutés principalement aux Etats-Unis et en Europe. L'objectif principal sera d'étudier l'efficacité de ce médicament sur les paramètres histologiques propres à la NASH après un an de traitement à 2 doses différentes : 80 et 120 mg/jour par rapport à un groupe de contrôle placebo.

Deux principales études précliniques ont montré l'implication du GFT-505 dans :

- La diminution de l'expression des gènes pro-inflammatoires, pro-fibrotiques (IL-1, TNF α et TGF β) et réduction de la stéatose dans un modèle de souris soumis à un régime déficient en choline et méthionine pendant 4 semaines (développant une stéatose et un diabète) puis traités par GFT 505 pendant 4 semaines.
- Le blocage complet de la fibrose chez un modèle de souris soumis à l'injection de CCl₄ (tétrachlorure de carbone) agent pro-fibrosant pendant 6 semaines et de GFT 505 pendant 4 semaines.

En résumé, les données préliminaires concernant le GFT-505 sont encourageantes ; elles démontrent qu'il cible prioritairement le foie, tous les paramètres constituant le syndrome

métabolique et qu'il réduit les marqueurs de l'inflammation, réduit les mécanismes à l'origine de la fibrose. Cependant les essais cliniques sont limités et loin d'être acheminés...

Ce chapitre nous permet de comprendre qu'il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifique des NAFLD et de la NASH. La stratégie de surveillance de la maladie a toute son importance puisqu'elle permettra d'éviter l'évolution vers la cirrhose ; véritable enjeu clinique de cette maladie.

E. Traitements des complications et Surveillance du malade

1. Principe

Les buts instinctifs de l'hépatologue sont bien entendu de prévenir, guérir, réduire les complications liées à la maladie hépatique pour in fine réduire la mortalité et améliorer la qualité de vie des malades. La surveillance d'un patient avec une stéatopathie non alcoolique qu'elle soit avancée ou non, nécessite une approche clinique pluridisciplinaire faisant intervenir hépatologue-diabétologue-cardiologue- nutritionniste-médecin traitant.

Au stade de cirrhose, il est possible d'observer les complications suivantes :

- Signes d'hypertension portale dus aux changements de l'architecture hépatique et de la compression des veines sus hépatiques. Cela va créer une gêne au passage du sang à travers le foie et donc une augmentation de la pression au niveau de la veine porte. Cliniquement, elle se remarque par une splénomégalie, formation de voies de dérivations anormales (shunts) au niveau périœsophagien à partir de la veine gastrique donnant des varices œsophagiennes ou au niveau de la paroi abdominale à l'origine d'une circulation collatérale. La principale conséquence de cette hypertension portale est l'ascite secondaire à une rétention hydrosodée au niveau du péritoine.
- Signes d'insuffisance hépatocellulaire dus à une nécrose des hépatocytes et à la modification de la vascularisation gênant ainsi les échanges entre les hépatocytes et le système vasculaire général. Le signe clinique le plus courant est l'encéphalopathie hépatique.

En pratique clinique, on distingue 2 types de cirrhose :

- Non décompensée c'est-à-dire asymptomatique
- Décompensée avec les symptômes d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire.

Leur prise en charge respective est différente. En effet, concernant la cirrhose non décompensée, on va surtout mettre en place un dépistage systématique de carcinome hépatocellulaire par dosage de l'AFP et échographie hépatique semestrielle ainsi qu'une prise en charge des facteurs étiologiques et aggravants : diabète de type 2, obésité, HTA. Le traitement à visée étiologique est fondamental car il permet parfois d'éviter le passage à la cirrhose décompensée.

Au stade de décompensation, il faudra rechercher et traiter sa cause (ascite, encéphalopathie hépatique). Le cas échéant, il faudra proposer une transplantation.

Les varices œsophagiennes seront détectées par fibroscopie œsogastroduodénale. En prévention de leur rupture causant des hémorragies, un traitement par bêta-bloquant (propranolol le plus souvent) sera administré. En cas de contre-indication aux bêta-bloquants ou de rupture, une ligature de ces varices sera effectuée sous contrôle endoscopique.

Concernant l'ascite, il sera préconisé une restriction sodée modérée de l'ordre de 30 à 50mmoles/24h ainsi qu'un traitement diurétique composé de spironolactone et/ou furosémide à dose progressive. L'efficacité de ce traitement est jugée sur la perte pondérale, la natriurèse (80mmole/24h) ; sa tolérance est surveillée par un ionogramme sanguin et la créatinémie. En cas d'hyponatrémie, une restriction hydrique devra être mise en place. En fonction de l'ampleur de l'ascite, des ponctions évacuatrices seront à envisager.

L'encéphalopathie hépatique sera traitée principalement par du lactulose à une dose de 9 à 12 sachets par jour répartie en 3 prises afin de diminuer la concentration sérique d'ammoniac au niveau du système nerveux. Dans les cas ultime, une réanimation sera à envisager.

On oppose la surveillance de la cirrhose non décompensée dont le but sera d'éviter la survenue de complications et de dépister à un stade précoce des lésions cancéreuses au niveau hépatique à la surveillance de la cirrhose décompensée dont le traitement est souvent palliatif en dehors de la prise en charge étiologique.

Chez les sujets avec une stéatopathie non alcoolique, un examen clinique et un bilan biologique complets (bilans hépatique, glycémique, lipidique, inflammatoire, de coagulation, NFS) sont recommandés tous les ans. Aux sujets de plus de 50 ans, il sera recommandé de faire un dosage semestriel de l' α foetoprotéine sérique (AFP), un dosage de l'albumine, de la ferritinémie et du TP, afin de dépister toute éventuelle aggravation en carcinome hépatocellulaire. Une échographie hépatique semestrielle sera recommandée ainsi qu'un fibrotest tous les ans. L'échographie va permettre de détecter les éventuels nodules hépatiques pouvant correspondre à un cancer.

La recherche et le traitement des complications liées à la cirrhose se feront systématiquement.

Avant toute initiation de traitement, un dosage des transaminases sera préconisé.

Une vaccination hépatite A et B sera conseillée afin d'éviter toute aggravation de la maladie.

Les NAFLD sont certes une maladie hépatique mais sont surtout une maladie systémique exposant les patients à un risque élevé de morbidité cardiovasculaire. Un suivi annuel voire semestriel par le cardiologue est fortement recommandé. Des examens tels que l'électrocardiogramme et scintigraphie myocardique seront envisagés. Lors de l'examen clinique, l'auscultation cardiaque et pulmonaire sont essentielles.

Au stade ultime d'évolution : lorsqu'il existe une insuffisance hépatocellulaire, la transplantation hépatique est le seul recours thérapeutique. Mais on se heurte vite aux limites d'accès à cette transplantation que sont : l'âge avancé de la survenue de la cirrhose et de ses complications, les comorbidités cardiovasculaires, une néphropathie

secondaire au diabète, l'obésité. [148]

En pratique, le patient sera classé selon le score de Child-Pugh déterminant la survie du patient à un an et selon le MELD (Model for end stage liver disease) déterminant l'ordre de priorité pour la transplantation hépatique (il est déterminé en fonction des taux de bilirubine total, de la créatinine et de l'INR du patient). (*Annexe 4*)

2. Place du pharmacien

Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge car le conseil officinal est souvent l'opportunité d'inciter à la consultation médicale.

Face à la complexité de la prise en charge de la pathologie, le pharmacien doit avoir avant tout un rôle de sensibilisation et de découverte. C'est une maladie appartenant certes au vaste domaine de santé publique mais reste une maladie nouvelle. Il devra dès lors expliquer les causes et les conséquences de cette hépatopathie en des termes simples (en vulgarisant ses propos). Mais il devra surtout présenter la gravité potentielle de celle-ci. Rappelons qu'elle représente la 3^{ème} cause de transplantation hépatique de nos jours. Il devra mettre en place un dépistage des sujets à risques : âge avancé, surpoids ou obésité, obésité abdominale, diabète mal équilibré, HTA mal traitée, hypertriglycémie. Ce qui peut se faire facilement au comptoir.

Le pharmacien devra inciter le patient à perdre du poids en lui donnant les conseils appropriés. Des entretiens personnalisés pourront être mis en place permettant un meilleur suivi du diabète, de l'HTA et de la dyslipidémie des patients à qui on demandera de se munir de ses résultats biologiques à chaque entretien éducatif. On lui proposera des brochures pédagogiques visant à développer sa connaissance de la pathologie.

Il faudra faire face à un sujet qui a potentiellement un foie défaillant. On lui déconseillera l'automédication. Les médicaments hépatotoxiques et potentiellement stéatogènes devront être évités.

Dans cette prise en charge à visée éducative, il faudra mettre en place des formations du pharmacien et de l'équipe officinale.

Pour conclure, depuis quelques années, les études thérapeutiques visant à mettre en place une stratégie médicamenteuse potentielle de la NASH ont subi une croissance fulgurante. Cependant, il y a toujours une lacune d'un traitement formel, codifié dont l'efficacité a été démontrée par des essais contrôlés et à grande échelle.

Les principaux buts des traitements vont être d'améliorer la qualité de vie du patient tout en tenant compte de son contexte pathologique complexe qu'est le syndrome métabolique. Ils devront assurer la régression des lésions hépatiques existantes, la réduction de leurs éventuelles complications ainsi que leur mortalité.

Le traitement idéal est un traitement efficace, sans effets délétères à long terme pour le foie, le syndrome métabolique et la survie du patient : il devra idéalement cibler le patient dans sa globalité et non pas simplement les manifestations spécifiques à l'expression hépatique de la maladie.

Bien qu'il existe à ce jour un nombre important d'agents thérapeutiques potentiellement efficaces dans le traitement des NAFLD et en particulier de la NASH, aucun n'a pour autant à ce jour d'AMM pour cette indication.

Partie 4 : Illustration clinique de la difficulté de prise en charge des Stéatopathies hépatiques non alcooliques.

Ce cas clinique illustre un certain nombre de questions concernant le diagnostic, les causes, le pronostic et la prise en charge de la stéato-hépatite non alcoolique chez un malade en surcharge pondérale. (Annexe 5)

Madame X née en 1955 est mariée, 3 enfants, sans activité professionnelle, sédentaire, d'origine algérienne. Elle ne consomme ni alcool ni tabac. Elle présente un surpoids et révèle que sa tante était obèse. Elle est connue comme étant stéatosique depuis 2008 (une découverte fortuite lors d'une échographie abdominale en ville n'ayant pas donné lieu à des examens approfondis). Elle reconnaît lors de ses hospitalisations son manque d'observance dans ses traitements et ses multiples absences lors de convocations pour consultation au service d'endocrinologie-diabétologie et d'hépatogastroentérologie.

Ses antécédents médicaux sont les suivants :

- Diabète de type 2 connu depuis 1996 avec complications microangiopathiques (neuropathie diabétique, rétinopathie diabétique).
- Syndrome de Sheehan avec déficit thyroïdien et corticosurrénalien.
- Allergies aux sulfamides.

➤ **2009 à 2011 : Une découverte de la NASH malheureusement tardive...**

◆ **Mai 2009 :**

Madame X. est hospitalisée à l'âge de 54 ans pour décompensation aiguë d'une insuffisance corticotrope, au service d'endocrinologie diabétologie et métabolisme.

Le traitement à l'entrée du service était composé de :

- Levothyrox® à 100µg/jour et d'Hydrocortisone® à 10mg/jour comme traitement de substitution à son syndrome de Sheehan
- Insulinothérapie par Novorapid® (12 unités matin, 15 unités midi et 20 soir) et Levemir® (30 unités matin et 32 soir).

A la suite de cet épisode d'insuffisance surrénalienne, elle fut rapidement stabilisée dans le service. Cependant certaines anomalies de son bilan clinico-biologique et les résultats d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien permettaient à ce moment d'évoquer un diagnostic de stéatohépatite métabolique. Mais l'hypothèse n'est finalement pas retenue.

L'examen clinique était sans particularités hormis un surpoids de 78 kg pour 1.60m, soit un IMC de 30.5kg/m² et une tension artérielle de 150/70mm de Hg.

Les examens biologiques réalisés à l'époque montraient une numération formule sanguine normale ainsi qu'un TP, une bilirubinémie et une créatinémie normales. Le bilan lipidique ne montrait pas d'anomalies. Cependant, le bilan glycémique était chaotique avec une glycémie à jeun à 3g/L à l'entrée réduite à 1.6g/L après prise en charge. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) était de 12.6% (celle de 07/2008 de 13.90%). Après interrogatoire de la patiente, elle confia son inobservance dans ses injections d'insuline qu'elle fait sans contrôle glycémique.

Le bilan hépatique anormal mettait en évidence une cytolysse modérée avec un taux d'ALAT à 55U/L, ASAT de 42U/L ainsi qu'une cholestase importante avec des PAL à 280U/L et des GGT à 136U/L.

Le bilan radiologique mettait en évidence un foie dysmorphique stéatosique aux contours bosselés, d'allure cirrhotique.

A ce moment-là, la question du diagnostic de stéatose non alcoolique voire de NASH aurait dû être soulevée.

- Quels sont les facteurs associés à la NASH chez Mme X ?

L'obésité (IMC à 30.5kg/m²) associée au diabète de type 2 est la condition la plus souvent rencontrée chez les malades ayant une NASH. De plus, Mme X présente un excès de masse grasseuse au niveau abdominal (viscéral) ce qui est un indicateur important de survenue d'altérations métaboliques et hépatiques. Elle n'a jamais consommé d'alcool.

Son diabète de type 2 est à un stade avancé, nécessitant une insulinothérapie attestant du degré élevé d'insulinorésistance (dans ce cas, le calcul de l'HOMA ou du QUICKI ne sont pas nécessaires à l'évaluation de l'insulinorésistance car Mme X étant diabétique ; la glycémie à jeun et l'HbA1c suffisent).

Un bilan hépatique anormalement élevé avec un rapport ALAT/ASAT > 1, ce qui suggère une hépatopathie d'origine non alcoolique. Ainsi qu'un bilan radiologique en faveur d'une stéatose.

Sur le plan clinique, elle est asymptomatique (caractéristique de la NASH), sans signe d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire ; ce qui rend le diagnostic de certitude très difficile.

Par ailleurs, sa tension reste élevée.

- Quels sont les facteurs associés au risque de cirrhose chez Mme X ?

On y retrouve :

- IMC > 30kg/m²
- Age > 50 ans
- Diabète de type 2 déséquilibré
- Tension artérielle élevée suggérant une HTA.

Au total, devant les critères suggérant une stéatohépatite secondaire à un syndrome métabolique, une PBH aurait été dans ce cas d'une grande nécessité dans le diagnostic. Elle aurait pu permettre de statuer sur le degré d'inflammation et de fibrose.

Cependant, la patiente ne bénéficia que d'une réévaluation de son traitement hormonal et de son insulinothérapie. On l'orienta vers une consultation d'hépto-gastroentérologie, qui ne sera pas prise en compte par la patiente.

Son traitement à la sortie était composé de :

- Levothyrox® 125µg/jour
- Hydrocortisone® 10mg matin – 5 mg midi – 5mg 16 heures
- Novorapid® 10U matin – 16U midi – 9U soir avec protocole correctif fonction de la glycémie :

- Si glycémie entre 1.6 g/L et 2g/L : + 1U
- Si glycémie entre 2 g/L et 2.40 g/L : + 2U
- Si glycémie entre 2.40 G/l et 2.80 g/L : + 3U

- Levemir® 15U matin et 15U soir
- Un régime hypocalorique ainsi que la pratique d'une activité physique lui ont été vivement conseillés.

◆ Année 2010 :

Pendant l'année 2010, la patiente ne se présenta pas à ses 2 consultations (diabétologie et gastroentérologie).

Elle développa une dysfonction cardiaque diastolique sans insuffisance cardiaque ainsi qu'une hypertension artérielle traitée par Detensiel® à 10mg/jour et Atacand® à 16mg/jour. Ce traitement fut instauré par son médecin traitant.

◆ Mars- Mai 2011 : Un diagnostic de certitude tardif...

En mars 2011, suite à un bilan d'asthénie chronique et de paresthésies distales, elle consulta son médecin traitant qui décela une hépatomégalie à l'examen clinique ainsi qu'une douleur à l'hypochondre droit. Une échographie abdominale confirma un foie hyper-échogène ainsi qu'une hépatomégalie hétérogène compatible avec un foie de stéatose.

Face au caractère hétérogène de la stéatose, un scanner et un IRM ont été demandés par son médecin traitant en avril 2011. Le scanner retrouva un foie dysmorphique (ce qui fut déjà le cas en 2009) avec un nodule de 14mm. L'IRM hépatique quant à elle retrouva un foie dysmorphique suggérant une cirrhose. Le nodule visualisé sur le scanner correspondait à un « kyste simple biliaire » sans signification pathologique.

La patiente fut orientée par son médecin traitant au service d'hépatogastroentérologie, afin d'avoir l'avis d'un spécialiste.

En mai 2011, elle fut prise en charge par le service d'hépatogastroentérologie où une batterie de bilans biologiques a été mise en place.

▪ Traitement à l'entrée de l'hospitalisation :

Hydrocortisone® : 10mg matin, 5 mg midi et 5 mg à 16h.

Levothyrox ®125µg/j le matin

Detensiel®: 10 mg matin

Atacand®: 16mg matin

Levemir®: 20 unités soir

Novorapid®: 10 unités matin, 16 unités midi et 10 unités soir.

▪ Résultats des examens clinicobiologiques :

L'examen clinique était sans particularité hormis une asthénie, des paresthésies et des

crampes nocturnes non quotidiennes montant dans les jambes. Un surpoids de 82 kg pour 1.60 m soit un IMC de 32kg/m² ainsi qu'une tension artérielle de 129/72mm Hg.

Sur le plan cardiovasculaire, rien n'était à noter, idem sur le plan digestif et neurologique.

Le bilan biologique quant à lui montrait quelques perturbations.

La NFS était normale avec une hémoglobine à 12.8 g/dl soit un hémocrite de 39.5%, un taux de plaquettes de 175.10*9/L.

Le bilan de coagulation ne montrait pas d'anomalie ; le TP était de 70%.

L'urémie (0.30g/L) et la créatinémie (6mg/L) étaient normales ainsi que l'ionogramme ; la bilirubinémie totale (4mg/L) et l'albuminémie (38g/L).

On ne notait pas d'hyperferritinémie (40ng/L).

Les sérologies virales B et C étaient négatives.

Le bilan inflammatoire exposait une CRP augmentée de 30mg/L ainsi qu'une hypergammaglobulinémie à 24g/L. Les taux d'Ig A, G et M étaient supérieurs à la normale (respectivement : 4.49g/L, 20.5g/L, 11.30g/L).

Le bilan glycémique était aussi perturbé qu'en 2009 avec une glycémie à jeun de 3.13g/l, une HbA1c de 13.2%! Le bilan lipidique exposait une hypertriglycémie avec hypercholestérolémie et hypo-HDL-cholestérolémie (respectivement 1.83 g/L, 2.52 g/L, 0.42 g/L et rapport (HDL/LDL+VLDL) à 0.20g/L).

Le bilan hépatique mettait en évidence une cytolyse modérée stable par rapport à 2009 avec un taux d'ALAT de 41U/L et un taux d'ASAT de 61U/L. La cholestase était plus sévère qu'en 2009 avec des PAL majorés à 514U/L et une GGT à 233U/L.

Un dosage de l'α-foeto protéine (AFP) a été effectué et était normal (5.4µg/L).

▪ Interprétation des résultats

La patiente est toujours en surpoids avec une augmentation pondérale de 4 kg en 1 an et 6 mois.

Concernant le bilan glycémique chaotique, la patiente déclare ne plus utiliser son lecteur de glycémie depuis plusieurs mois. Le régime préconisé en 2009 n'a pas été suivi. Elle effectue ses injections seule (cependant aucune lipodystrophie est à noter au moment de l'examen) et il n'existe pas de malaises pouvant évoquer une hypoglycémie.

Une consultation en diabétologie lui a été vivement conseillée.

On note une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie avec une diminution du taux d'HDL-Cholestérol.

La patiente n'est pas atteinte d'hépatite virale.

Son bilan montre une hypergammaglobulinémie.

Concernant la fonction hépatique, on décèle une inversion du rapport ALAT/ASAT qui devient inférieur à 1, ce qui souligne l'aggravation de la pathologie. Une PBH fut réalisée en complément du bilan et mis en évidence un foie cirrhotique avec la présence d'un micronodule hépatocytaire cerné par une fibrose collagène parsemée de quelques états inflammatoires, avec présence de stéatose, sans surcharge hémossidérinique (coloration de Perls négative).

Compte tenu de ces résultats (la patiente présentant les critères du syndrome métabolique, les résultats du bilan d'hépatopathie, les résultats radiologiques et la PBH), le diagnostic de **cirrhose non décompensée d'origine métabolique secondaire à une NASH** fut posé. Ici la NASH est diagnostiquée à la suite de la découverte de l'une de ses complications évolutives : la cirrhose. Ce cas clinique met en évidence l'importance de la précocité du diagnostic. Le fait que les patients soient asymptomatiques pendant un certain nombre d'années constitue l'un des principaux obstacles au diagnostic.

A ce moment, pour la patiente, la cirrhose n'est pas décompensée car aucun signe de complication d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire ne fut décelé. De plus, le dosage de l'AFP étant normal, la patiente à ce stade n'est pas atteinte de carcinome hépatocellulaire.

La cirrhose ne se guérit pas, en dehors d'un recours à la greffe hépatique. Son évolution peut être stoppée et certaines de ses complications évitées.

L'objectif de la prise en charge à ce stade sera de traiter avant tout la cause de la cirrhose à savoir la NASH qui est dû au syndrome métabolique : favoriser la perte de poids et un meilleur équilibre glycémique. Ceci expliquant l'étroite collaboration entre les services de diabétologie-endocrinologie et hépato-gastroentérologie.

On instaura une prise en charge de la dyslipidémie par du Tahor® à 10mg/jour et du Glucophage® à 500 mg 3 fois par jour afin de corriger son insulino-résistance et ses glycémies élevées. De plus, comme il a été démontré précédemment, ces 2 molécules ont un intérêt potentiel dans la NASH.

Le reste du traitement fut maintenu, notamment Atacand® car rappelons qu'il a en plus de ses effets anti-hypertenseurs des effets anti-inflammatoires au niveau hépatique.

Une surveillance semestrielle a été mise en place avec IRM hépatique, biopsie, bilan biologique en particulier glycémique et hépatique, sauf si complications où la surveillance sera plus étroite. On lui demanda donc de revenir 6 mois plus tard.

La surveillance aura pour principal objectif de déceler et traiter les complications de la cirrhose (hypertension portale visible par l'ascite, les varices œsophagiennes et l'insuffisance hépatocellulaire signalée par une diminution du TP, facteur V et de l'albuminémie).

Un bilan périodique de cirrhose métabolique devra également être effectué dans le cadre de recherche d'un éventuel nodule cancéreux (dosage AFP).

Les patients cirrhotiques et diabétiques sont des patients immunodéprimés, par conséquent le moindre signe d'infection doit faire l'objet d'une surveillance et prise en charge appropriée.

♦ **Octobre – Décembre 2011 : Le début des complications...**

La patiente fut hospitalisée courant octobre pour ascite abondante récidivante (2 fois en l'espace d'une semaine). Une ponction évacuatrice fut réalisée et on lui administra un traitement diurétique associant 40 mg de Lasilix® et 100mg d'Aladactone® ainsi qu'un régime pauvre en sel. Les diurétiques sont prescrits afin de réduire la rétention hydrosodée à l'origine de l'ascite. L'efficacité de ce traitement sera jugée sur la perte de poids de la patiente et la natriurèse (on vise 80mmol/24h) et sa tolérance par la mesure de l'ionogramme sanguin ainsi que de la créatinémie et urémie. La ponction évacuatrice était

d'un volume inférieur à 3L, aucune supplémentation de perfusion d'albumine ne fut administrée à la patiente.

Le bilan clinique à ce moment, mettait en évidence une femme asthénique, toujours en surpoids avec un poids de 82kg pour 1.60m soit un IMC de 32kg/m². Elle présentait des œdèmes des membres inférieurs de manière intermittente. Mais aucun signe d'insuffisance hépatocellulaire n'était visible. Sur le plan cardiovasculaire rien n'était à signaler.

Le bilan biologique montrait une hypercholestérolémie avec un taux de HDL-cholestérol toujours bas, la NFS était normale. Concernant le bilan de coagulation, le TP restait normal (84%) cependant la fibrogénémie était légèrement élevée à 4.1g/L.

Le dosage spécifique ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques mettaient en évidence une hyperalpha-1-globulinémie (3.6g/L), une hypergammaglobulinémie diffuse (21.2g/L) ainsi qu'une hyposérumalbuminémie (32 g/L).

Le bilan glycémique restait toujours très déséquilibré ; la glycémie à jeun était de 4.05g/L et l'HbA1c de 12.4%. La bilirubinémie était maintenue normale (8mg/L).

Le bilan hépatique, présentait une cytolyse modérée avec un taux d'ASAT supérieur à celui des ALAT (respectivement 42U/L et 29 U/L). La cholestase restait cependant franche avec des PAL à 193U/L (presque 2 fois la normale) et des GGT à 282U/L.

Enfin, le dosage de l'AFP demeurait normal (< 5.8µ/L).

La PBH était composée de 6 micro-fragments de taille comprise entre 1 et 4mm, néanmoins un seul intéressait le parenchyme hépatique. Elle mettait en évidence des caractéristiques semblables à celle réalisée en mai 2011, à savoir une stéatose, la présence d'un micronodule et la présence de fibrose (le diagnostic de cirrhose d'origine NASH fut confirmé de nouveau).

Une fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée et mis en évidence des signes d'hypertension portale sévère. A savoir des varices œsophagiennes de grade III sans anomalies pariétales au niveau du tiers inférieur de l'œsophage remontant jusqu'à 25cm des arcades dentaires. Au niveau de la totalité de l'estomac, on retrouvait un aspect évocateur de gastropathie d'hypertension portale (mosaïque avec macules rouges). La muqueuse y était érythémateuse et télangiectasique.

A la suite de ces examens, on caractérisa la cirrhose de la patiente comme une **cirrhose décompensée secondaire à un NASH Child B7**. (Annexe 4)

Au total, on orienta la patiente vers un retour à domicile sans introduction de bêta-bloquants en prévention de la rupture des varices œsophagiennes (car Mme X est déjà sous bêta-bloquant pour traiter sa dysfonction cardiaque) mais avec une séance de ligature des varices œsophagiennes sous FOGD programmée pour novembre.

Concernant son traitement, l'arrêt du Glucophage® et du Tahor® fut préconisé compte tenu du fort risque d'évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire de la patiente et de leur potentielle hépatotoxicité. L'insulinothérapie fut maintenue : elle reste l'une des meilleures prises en charge du diabète de type 2 chez un sujet cirrhotique.

◆ **Novembre – Décembre 2011 : Prise en charge des complications et mise en place du bilan de cirrhose d'origine métabolique chez Mme X obèse...**

La séance de ligature des VO sous anesthésie générale et couplée à la FOGD confirma de volumineuses varices œsophagiennes ligaturées par la pose de 6 élastiques sans complications. La patiente fut mise sous Inexium® (20 mg par jour) et Gaviscon® (1 sachet 1 à 3 fois par jour) pour soulager le pyrosis secondaire à l'intervention.

Une IRM hépatique pour bilan de cirrhose mis en évidence un foie aux contours bosselés avec une hypertrophie du lobe caudé. Une plage hypo-intense dans le segment IV du foie souligna la présence continue de stéatose. Un nodule de 2.5cm de composante centrale liquidienne et périphérique tissulaire a été révélé mais il ne put être clairement caractérisé car la patiente refusa l'injection de produit de contraste.

En décembre 2011, la patiente était à nouveau hospitalisée pour la ligature de 2 varices œsophagiennes de grade II par la pose de 3 élastiques sous FOGD.

A ce jour, la patiente ne présentait pas d'ascite, pas d'œdèmes des membres inférieurs ni même de signes d'insuffisance hépatocellulaire (ictère, astérisis, érythrose palmoplantaire), néanmoins elle se plaignait d'asthénie chronique et d'une dyspnée au moindre effort. Aucuns signes de toux avec ou sans expectoration, d'hémoptysie ou d'insuffisance cardiaque n'étaient visibles ce jour.

Elle ne montrait aucun trouble du transit (pas de diarrhées, de constipation, de nausées, vomissements, de reflux gastroœsophagien, d'épigastalgies).

Fin décembre, elle fut hospitalisée pour un nouvel épisode d'ascite qui nécessita une ponction de 2 litres et une réintroduction du traitement diurétique pour un contrôle des membres inférieurs (Lasilix® 40mg et Aladactone® 100mg).

Au total, fin 2011, on est devant une patiente obèse asthénique avec un diabète de type 2 totalement déséquilibré et une cirrhose oedémato-ascitique décompensée secondaire à une NASH. A chaque hospitalisation future, on cherchera surtout les signes :

- ✓ Infection : la patiente diabétique et désormais cirrhotique présente un système immunitaire défaillant, l'exposant à un risque accru aux infections telles que principalement les infections urinaires ou du liquide d'ascite.
- ✓ Hypertension portale : ascite, hémorragie digestive due à la rupture des varices œsophagiennes.
- ✓ Insuffisance hépatocellulaire : encéphalopathie hépatique, angiome stellaire, ictère, érythrose palmoplantaire, astérisis.
- ✓ Cardiovasculaires et pulmonaires : toux avec ou sans expectorations, dyspnée, douleurs thoraciques.
- ✓ Carcinome hépatocellulaire : mise en évidence de nodules tumoraux par les IRM hépatiques de contrôle.

L'évolution biologique des principales enzymes hépatiques, du TP ainsi que de l'IMC entre 2009 et 2011 sont décrites sur les tableaux ci-dessous.

Variations de l'IMC de 2009 à 2011	
Temps	IMC (kg/M ²)
mai-09	30,5
mai-11	32
oct-11	32
nov-11	33,2
déc-11	33,2

Variations des taux des transaminases ALAT et ASAT de 2009 à 2011		
TEMPS	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)
mai-09	42	55
mai-11	61	41
oct-11	42	29

Variations des taux des PAL et des GGT de 2009 à 2011		
TEMPS	GGT (U/l)	PAL (U/l)
mai-09	136	280
mai-11	233	514
oct-11	282	193

➤ **2012-2013 : Suivi des complications hépatiques et extra-hépatiques de la NASH.**

◆ **Janvier 2012 :**

La patiente se présente à l'hôpital pour pesanteur abdominale et dyspnée importante causant une asthénie chronique. A l'examen clinique on note une augmentation de poids de 1 kg : 83kg et la présence d'ascite nécessitant une ponction évacuatrice. Au cours de l'interrogatoire la patiente avoua avoir arrêté volontairement la prise quotidienne de Lasilix en raison de douleurs lombaires, qu'elle aurait imputée au Lasilix. La dyspnée souleva un problème d'origine éventuelle cardiovasculaire ce qui amena à programmer une scintigraphie myocardique (au Thallium/Persantine) afin de rechercher un signe d'ischémie myocardique. La scintigraphie ne révéla aucune anomalie.

Une FOGD mis en évidence la présence de VO de grade II dans le tiers inférieur de l'œsophage, ce qui nécessita une ligature par 4 élastiques.

L'IRM hépatique avec injection de Gadolinium retrouve un foie dysmorphique avec de multiples plages de fibrose. Aucune lésion nodulaire hypervasculaire suspecte de

carcinome hépatocellulaire n'a été observée. Cependant, une formation kystique était mise en évidence mais sans particularité.

Elle ne se présenta pas au service de l'appareil digestif pour la seconde séance de ligature.

Par contre, elle fut hospitalisée au service d'endocrinologie pour rééquilibrer diabétique.

Son traitement à l'entrée était composé de : Hydrocortisone® à 20mg matin, 10mg midi et à 16heures, Levothyrox® à 125µg le matin, Detensiel® à 10mg le matin, Atacand® à 16mg le matin, Aldactone® à 50 mg le matin, Levemir® à 34U le soir et Novorapid® à 34 U matin et soir.

Le bilan biologique montrait une NFS et un bilan de coagulation normaux. La fonction rénale et l'ionogramme étaient sans particularité attestant de la bonne tolérance du traitement diurétique. Les perturbations portaient sur l' HbA1c qui était de 12.5%, le bilan lipidique attestant de son hypercholestérolémie à 2.60g/L, d'une triglycéridémie à 0.95g/L et LDL-cholestérolémie à 11.53g/L, la CRP toujours élevée (29mg/L) et le bilan hépatique avec des transaminases toujours élevées et des GGT et PAL aussi (respectivement ASAT 65U/L, ALAT 50U/L, GGT 418U/L et PAL 183U/L).

Il n'y a pas eu de changement dans les habitudes alimentaires de la patiente. Elle saute de temps en temps le déjeuner devant un manque d'appétit mais grignote dans l'après-midi. Il existe une grande consommation de glucides.

Au total, la patiente bénéficia d'un nouveau schéma optimisé de 2 injections de Levemir® à 26U et 3 injections de Novorapid® à 8U matin et midi et 13 U le soir.

◆ **Avril – Août 2012 :**

Durant cette période, la patiente bénéficia d'une séance de ligature des varices œsophagiennes et d'une ponction d'ascite évacuatrice d'un litre (elle prit 5 kg en quelques mois).

On lui préconisa de suivre son régime sans sel et son traitement diurétique en maintenant la prise du Lasilix®. Le reste du traitement n'a pas été modifié.

Son bilan montre toujours une cytolyse modérée avec des ASAT (67U/L) supérieures aux ALAT (41U/L), des PAL à 226U/L. La bilirubinémie, l'albuminémie, le TP et l'AFP sont normaux (respectivement 8mg/L, 32g/L, 83% et 4.1µ/L). La NFS, l'ionogramme et la fonction rénale ne sont pas perturbés.

La cirrhose est caractérisée Child B7 / Meld 7.

◆ **Septembre – Novembre 2012 : Le problème de l'ascite réfractaire...**

De septembre à octobre, 2 ponctions d'ascite ont été réalisées (l'évolution du nombre de ponctions d'ascite depuis le diagnostic est décrit dans le graphique ci-dessous). A chaque consultation, la patiente présentait des œdèmes des membres inférieurs, une pesanteur abdominale avec gêne à la déambulation et une prise de poids régulière localisée au niveau abdominal, mettant en évidence l'aggravation de son état de santé.

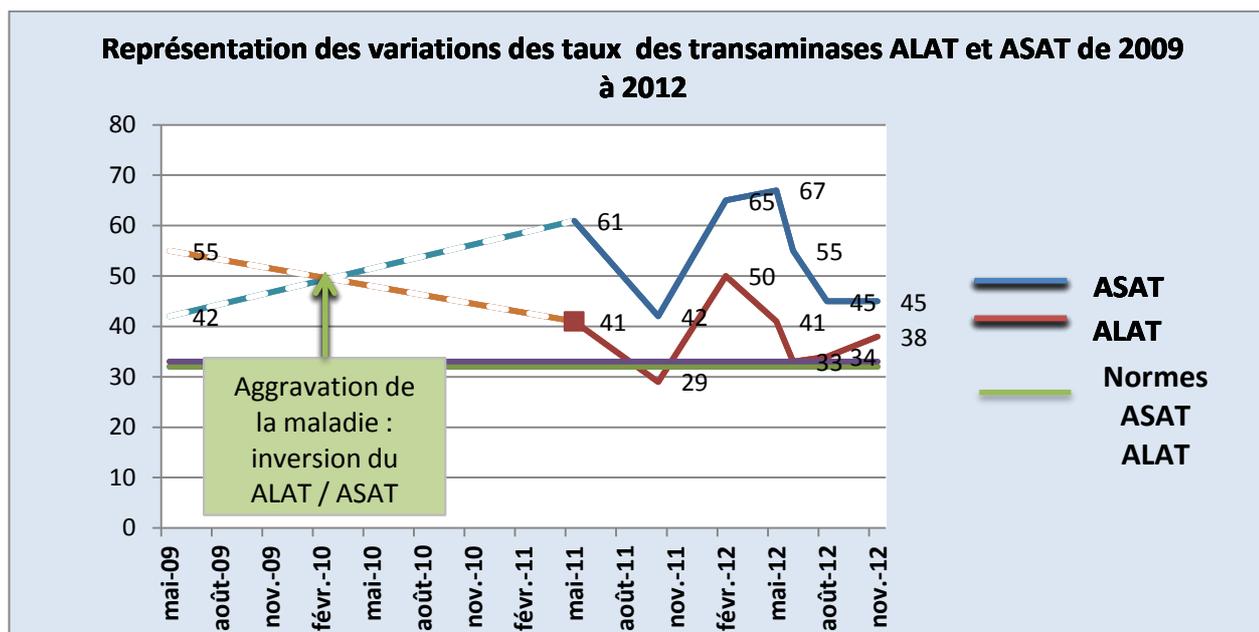
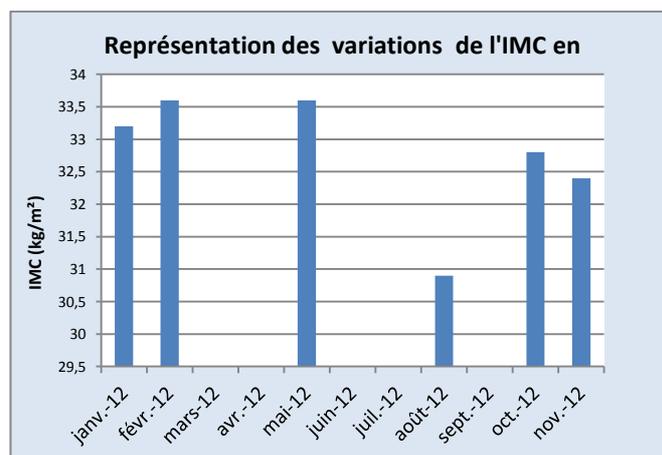
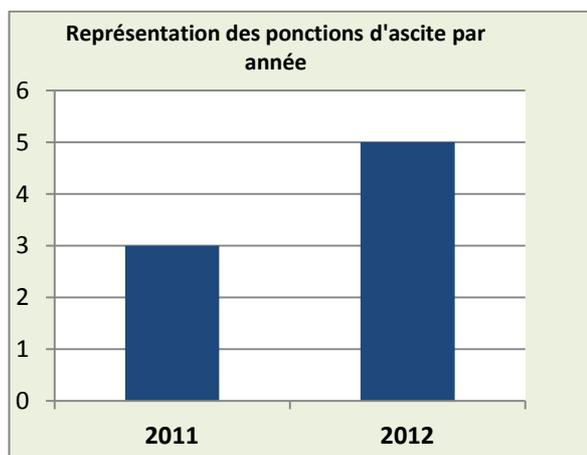
Compte tenu de la bonne tolérance du traitement diurétique (ionogramme, urémie et créatinémie normaux), une majoration à 150mg d'Aldactone® et 60 mg de Lasilix® a été mise en place.

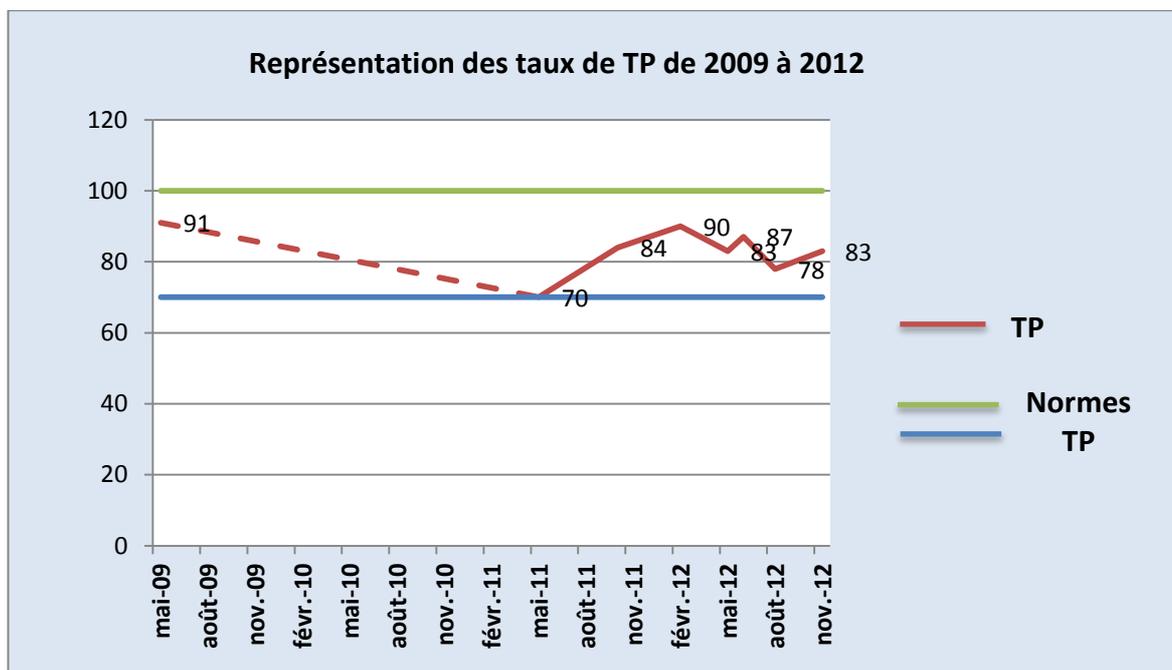
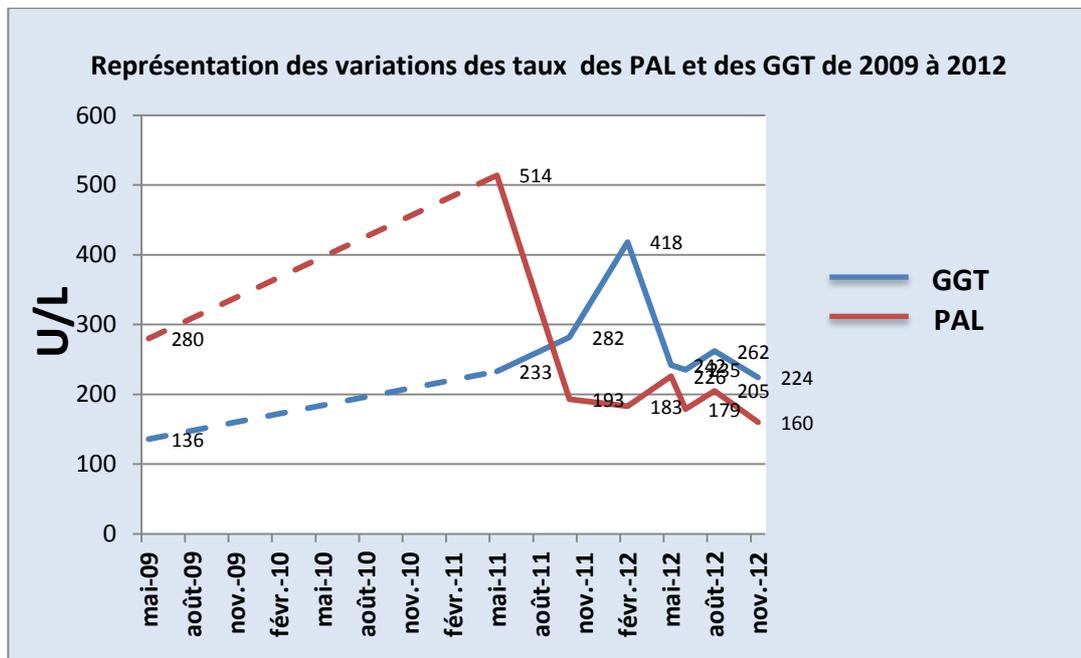
Une IRM hépatique de contrôle mis en évidence un foie dysmorphique, une ascite péri-hépatosplénique, avec absence d'adénomégalies.

En novembre, on constate une discrète diminution de l'ascite sans œdèmes des membres inférieurs et un poids régulier à 83kg. La fonction rénale et l'ionogramme n'étant pas perturbés, une majoration à 300 mg d'Aladactone et 120mg de Lasilix a été recommandée sous couvert d'une surveillance régulière hydro-électrolytique.

La patiente développa un sepsis urinaire sévère traité par antibiotiques durant cette période.

L'évolution biologique des principales enzymes hépatiques, du TP et de l'IMC est représentée par les graphiques ci-dessous.





➤ **Année 2013 : Suite du bilan de cirrhose métabolique avec décompensation ascitique, réévaluation du diabète et de la dyspnée.**

◆ **Janvier :**

Mme X se présente au service de l'appareil digestif pour son bilan périodique. Elle souffrait toujours d'ascite récidivante sans œdèmes des membres inférieurs qui nécessita une ponction évacuatrice (poids ce jour : 83kg).

L'une des particularités de son bilan biologique était une natriurèse basse (42 mmol/L) pour une diurèse de 1.55 L/jour, témoignant de l'absence d'efficacité du traitement

diurétique par 300 mg d'Aldactone et 120 mg de Lasilix et donc souligne le début de l'altération de sa fonction rénale.

La NFS et le bilan de coagulation ne présentaient pas de perturbations (Hb = 12.5 g/L, plaquettes = 269.10⁹/L, GB = 5400/L, TP = 86% et facteur V = 80%).

L'urée et la créatinine étaient normales ainsi que l'ionogramme sauf pour la natrémie qui était basse (respectivement 0.37, 6.5, 129). On lui préconisa une restriction hydrique.

Rien n'était à signaler pour l'albumine et l'AFP (30 g/L et 4.5µg/L).

Néanmoins la patiente présentait toujours une cytolyse minime touchant à la fois les ASAT et les ALAT ainsi qu'une cholestase importante avec des GGT à 293 U/L et des PAL à 185U/L.

Compte tenu de ces résultats et de l'apparition d'une ascite réfractaire malgré de fortes doses de diurétiques et un régime hyposodé, s'est discutée l'indication d'un TIPS (Transjugular intrahepatic portal systemic shunt) correspondant à la pose d'une prothèse vasculaire par radiologie interventionnelle, entre la veine sus hépatique droite et la branche porte droite, réalisant un shunt portocave afin de diminuer la pression portale.

Une réunion pluridisciplinaire a été organisée à cet effet et accepta le dossier de Mme X.

♦ Mars :

En Mars, la réalisation d'un bilan pré-TIPS a été lancée et comprenait :

- ✓ Une IRM abdominale mettant en évidence un foie dysmorphique en relation avec la cirrhose, la formation kystique de 25mm, l'absence d'adénomégalies et une ascite péri-hépatosplénique de faible abondance.
- ✓ Une échographie cardiaque montrant une FEVG normale sans hypertrophie ventriculaire et signe d'hypertension artérielle pulmonaire.
- ✓ Une FOGD retrouvant 2 varices œsophagiennes de grade 1 avec gastropathie d'hypertension portale.
- ✓ Un EEG donnant un tracé normal sans signe d'encéphalopathie hépatique.

A la réalisation de cette batterie d'examen, la clinique de la patiente mettait en évidence une dyspnée persistante participant à son asthénie, une ascite modérée avec de discrets œdèmes des membres inférieurs jusqu'aux chevilles et un poids de 83kg.

Concernant le bilan biologique, le TP était à 78%, l'albuminémie à 33g/L, la bilirubinémie totale à 9mg, le facteur V à 105%, une hémoglobine à 12.2 g/L, des plaquettes à 200 000/mm³. Il n'y avait pas de cytolyse mais une cholestase avec de GGT à 7 fois la normale. On classa la **cirrhose Child B8 Meld 7**.

Le bilan rénal mettait en évidence une urémie à 0.28 mg/L et une créatinémie à 7mg/L.

Suite à ces examens, les résultats obtenus ne posaient pas de contre-indications à la pose du TIPS.

On redemanda à Mme X de venir 15 jours plus tard. Compte tenu de sa faible quantité d'ascite ce jour, il a été préférable de ne pas envisager la pose du TIPS et de poursuivre le traitement diurétique par 300 mg d'Aldactone® et 120mg de Lasilix®.

Les dyspnées à l'effort de la patiente se ressentaient de plus en plus et avaient un retentissement plus net dans son quotidien : au moment de la marche, lorsqu'elle monte les escaliers, à la parole et même par moment sans qu'elle ne soit parlante. Compte tenu de l'absence d'anomalie cardiaque, on orienta Mme X vers une consultation pneumologie afin de s'assurer de l'absence d'anomalie pulmonaire.

♦ Août – Novembre :

L'état de la patiente était plutôt stable (poids : 79kg). Aucune ponction évacuatrice d'ascite n'a dû être réalisée et le traitement diurétique fut maintenu.

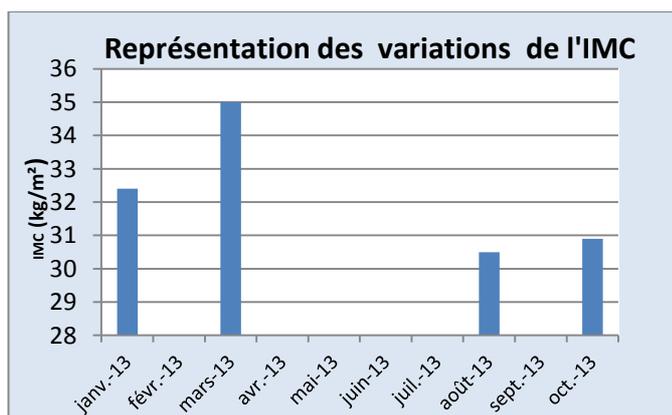
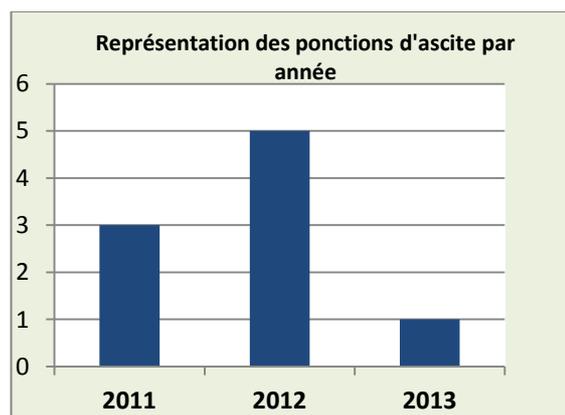
Les patients cirrhotiques diabétiques requièrent le plus souvent un traitement insulinique à doses élevées mais qui contrôlent mal leur équilibre glycémique, à long terme. C'est pour cela, qu'au cours de sa dernière consultation en endocrinologie qui data de septembre, on lui administra un analogue du GLP-1. C'est une option alternative thérapeutique intéressante pour Mme X, car en plus d'améliorer son équilibre glycémique, il va faciliter la perte pondérale en augmentant le sentiment de satiété et ralentissant la vidange gastrique.

Le bilan biologique montrait toujours une NFS et bilan de coagulation normaux. Seules une cytolyse modérée et une cholestase assez franche étaient à signaler (l'évolution biologique des principales enzymes hépatiques, du TP est représentée par les graphiques ci-dessous).

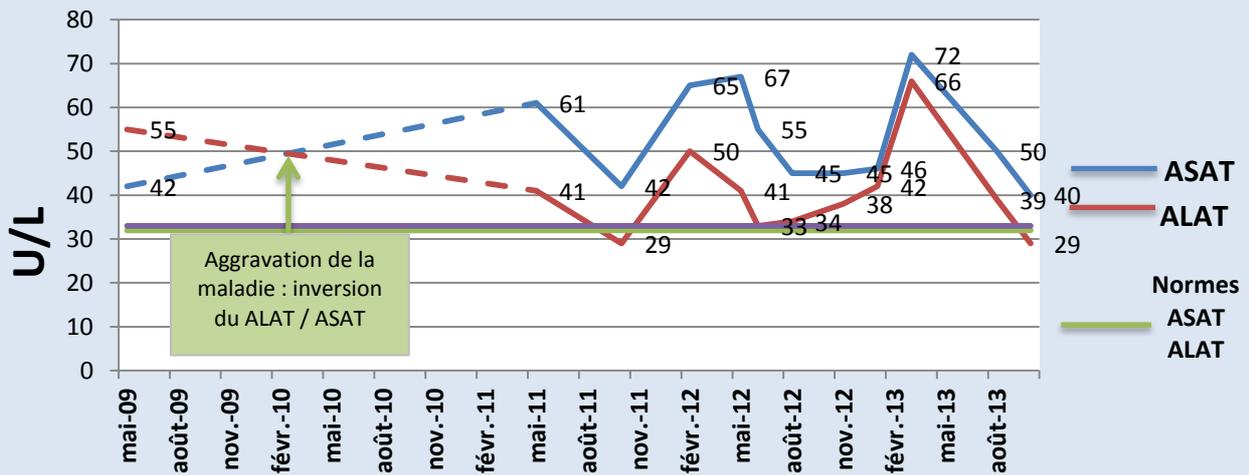
Le scanner d'août montrait une plage hyper-échogène du lobe droit en relation à la stéatose ainsi que la présence d'une lame d'ascite.

Le dernier examen radiologique datant de novembre est une IRM mettant en évidence l'aspect dysmorphique du foie avec des contours bosselés évocateur de l'hépatopathie chronique constituée cirrhotique. Il n'y avait ni de nodules tumoraux ni de composante tissulaire visible à ce moment.

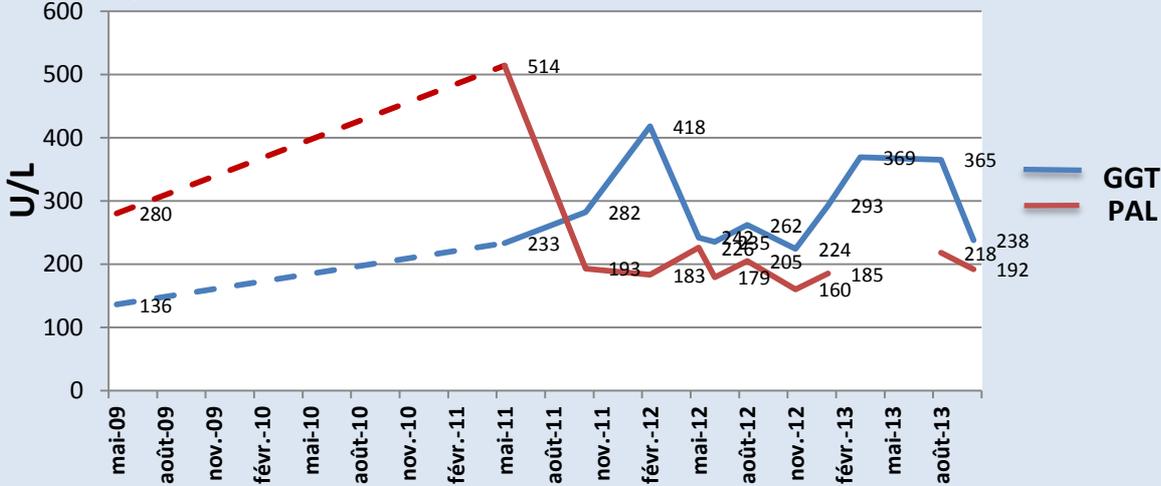
Un rendez-vous a été programmé pour mai 2014 avec une IRM hépatique de contrôle mais toujours avec la prescription d'un ionogramme régulier en ville attestant de l'efficacité du traitement diurétique et de la fonction rénale de la patiente.



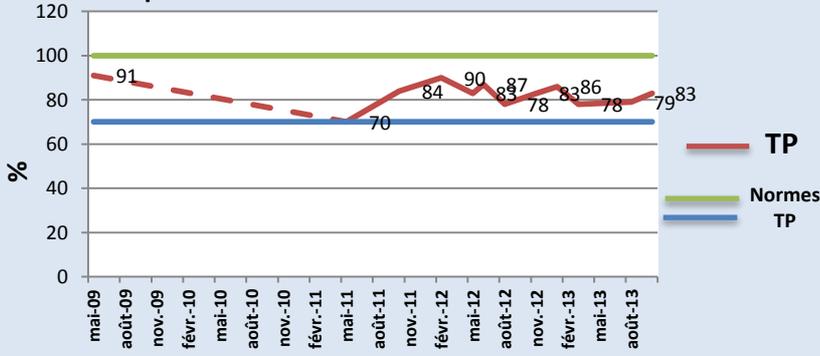
Représentation des variations des taux des transaminases ALAT et ASAT de 2009 à 2013



Représentation des variations des taux des PAL et des GGT de 2009 à 2013

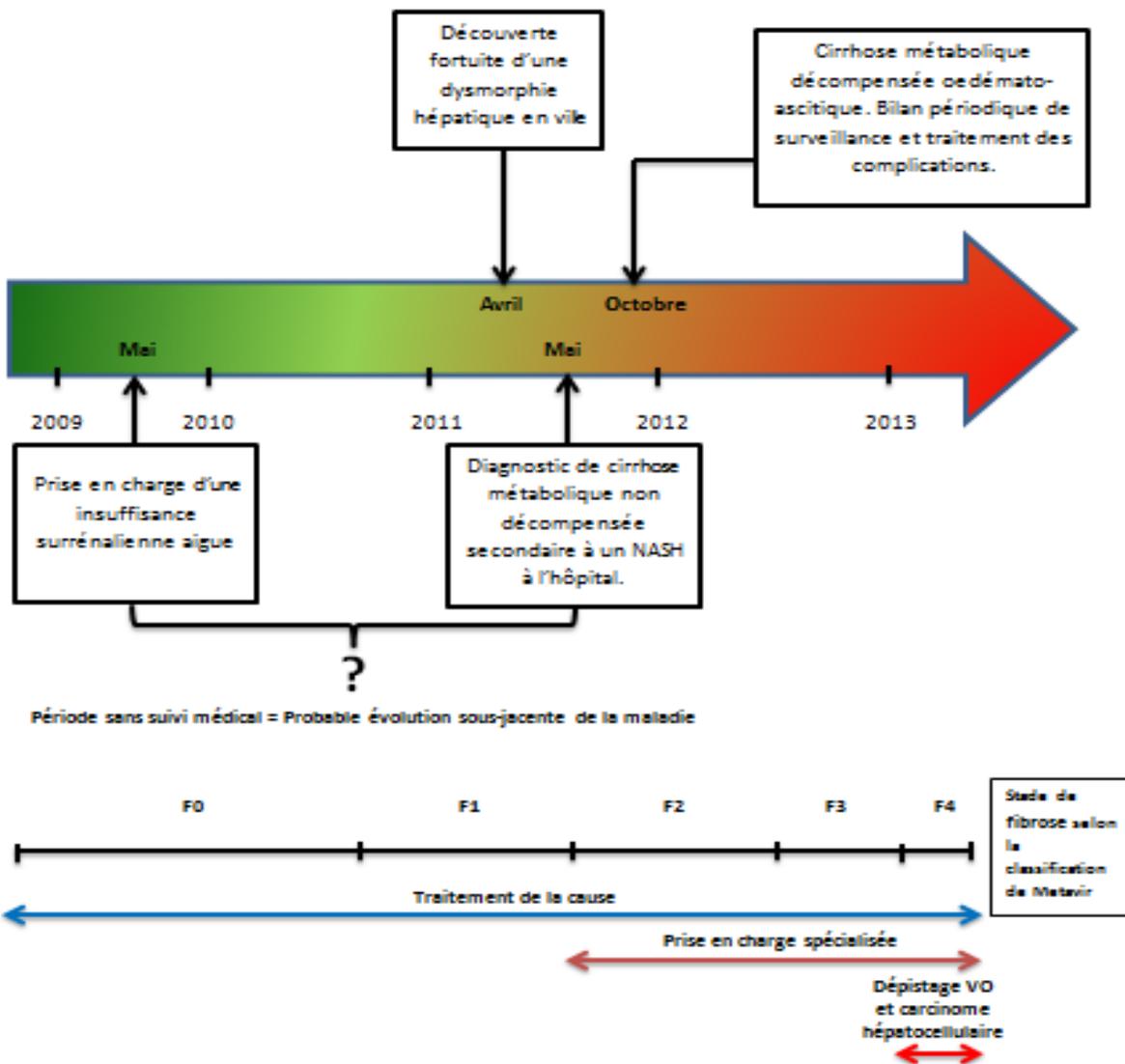


Représentation des taux de TP de 2009 à 2013



➤ **Commentaires et discussion**

◆ **Histoire naturelle de la maladie de Mme X**



Ce cas clinique illustre bien l'importance de la précocité du diagnostic dans la prise en charge du malade. En effet, la stéato-hépatite non alcoolique est une affection chronique d'évolution longtemps asymptomatique. Les perturbations des tests hépatiques sont rarement associées à une fatigue ou une hépatomégalie.

Chez Mme X, la circonstance de découverte de la NASH est la cirrhose hépatique révélée par la ponction biopsie hépatique : examen histologique clé pour connaître le stade évolutif de la NASH. Ici, on est déjà à un stade ultime car la cirrhose constituée, la fibrose a donc entraîné en amont une distorsion architecturale globale du foie.

Etant asymptomatiques, la stéatose et la NASH sont deux pathologies du domaine de la consultation endocrinologie et hépatologie. Ces patients ne nécessitent pas d'hospitalisation sauf en cas d'aggravation de la maladie, ce qui a été le cas pour Mme X. C'est en 2009 où la sensibilisation et la surveillance de la patiente auraient dues être plus intenses puisqu'elle présentait déjà un risque élevé de cirrhose.

Malheureusement, en pratique, lors du diagnostic de la NASH, les patients sont déjà souvent considérés à risque de fibrose et par conséquent d'évolution cirrhotique.

Ici la patiente nécessitant des injections d'insuline, se situe à un stade avancé de la

maladie diabétique. Ce qui suppose donc que la longue durée d'évolution du diabète a pu participer en elle-même à la constitution de la cirrhose.

Cela met en évidence l'importance de la place du malade dans sa maladie et sa guérison. L'obésité et le diabète sont deux pathologies rencontrées très fréquemment et de ce fait considérées de nos jours comme des maladies de société. Ce ne sont pas des maladies bénignes et les conséquences auxquelles elles sont associées au niveau hépatique peuvent être dramatiques. La sensibilisation du patient prend toute son importance. Il faut que le patient comprenne sa maladie, qu'il soit conscient des complications lui étant associées afin de mieux la combattre.

Cette sensibilisation ne concerne pas que le malade mais également les professionnels de santé qui l'entoure.

◆ **Prise en charge**

Cette illustration clinique met bien en évidence la difficulté et la complexité de la prise en charge. Elle doit être pluridisciplinaire : importance des communications entre médecin traitant – diététicien – diabétologue – hépatologue et cardiologue.

Cette prise en charge n'est pas spécifique de la maladie hépatique, ce qui est problématique en pratique.

L'ascite réfractaire est un phénomène complexe permettant de comprendre la difficulté du maniement des diurétiques (modification des doses fonction de l'ionogramme sanguin et de la créatinine). Seule l'amélioration de l'hypertension-portale par un traitement étiologique (à savoir celui de l'obésité, du diabète, de l'HTA et de l'hypercholestérolémie de la patiente) est réellement efficace.

Le traitement à visée étiologique est fondamental car il permettra parfois d'éviter le passage à la cirrhose décompensée voire de revenir à une cirrhose compensée (ce qui n'était pas le cas de Mme X).

Au stade de cirrhose non décompensée, le traitement est basé sur le contrôle de chacun des facteurs de risque métabolique, principalement la réduction pondérale qui est la pierre angulaire de cette prise en charge et l'amélioration de l'insulinorésistance.

Le suivi de la NASH parvenue au stade de cirrhose vise plutôt le dépistage précoce et le traitement des complications liées à la cirrhose : signes d'hypertension portale et/ou insuffisance hépatocellulaire voire carcinome hépatocellulaire, puisque dans les cas les plus graves on peut arriver à la transplantation hépatique bien que la récurrence post-greffe soit fréquente.

Une surveillance des fonctions cardiovasculaires est nécessaire, car elles demeurent une cause importante de morbidité et de mortalité chez cette population. En plus de prévenir et de traiter la pathologie hépatique, le clinicien devra s'assurer d'une prise en charge optimale des facteurs de risques cardiovasculaires.

CONCLUSION

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques sont des pathologies fréquentes et potentiellement graves mais bien souvent sous-diagnostiquées. Elles représentent une charge importante de nos jours en santé publique, essentiellement à cause des complications à long terme.

Les mécanismes physiopathologiques leur étant associés ne sont pas réellement maîtrisés, dans ce contexte, leur traitement demeure mal codifié.

Bien que la réduction pondérale apparaisse comme la pierre angulaire de la prise en charge de ce type de population, le traitement pharmacologique de l'insulinorésistance paraît, malgré ses réserves, une piste prometteuse en l'absence d'amélioration après rééquilibration diététique.

Dans un avenir proche, il faudra encore plus :

- Développer la voie de recherche d'outils diagnostiques non invasifs à faible coût fiables et reproductibles assurant un diagnostic précis de tous les stades de la maladie.
- Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques à grande échelle évaluant la tolérance et l'efficacité des différentes molécules utilisées seules ou associées.
- Favoriser la prise en charge multidisciplinaire des patients en développant des mesures de prévention afin d'éviter la transplantation hépatique à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

(Par ordre chronologique d'apparition)

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc. 1980; 55(7): 434-8.
2. J.K. Dowman, J.W. Tomlinson & P.N. Newsome, *Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2011; 33: 525-540
3. Younossi Z.M et al. *Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalised treatment based on pathogenic targets*. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 3-14
4. Quentin M.Anstee, Ann K. Daly, Christopher P. Day. *Genetic modifiers of non alcoholic fatty liver disease progression*. Biochimica et Biophysica Acta. 2011 ; 1812: 1557-1566.
5. Lavigne S. *NAFLD : facteurs de sévérité et de fibrose portale dans la NASH*. Thèse : Diplôme de docteur en médecine. Faculté de Médecine de Créteil. 2005. 91pages.
6. Patricia Petit, Jean-Pierre Zarski. *Les stéato-hépatites non alcooliques*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2000 ; 24 : 157-159.
7. Larrey D. *Stéatohépatite non alcoolique : histoire naturelle et diagnostic*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2003 ; 27 : 793-795.
8. Lemoine M. *Stéatopathie métabolique : définition et histoire naturelle*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009; 33:398-404.
9. Westawater JO, Fainer D. *Liver impariment in the obese*. Gastroenterology. 1958 ; 34: 686-93.
10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity*. Hepatology. 2004; 40: 1387-95.
11. Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D, et al. *Dietary glycemia index and liver steatosis*. American Journal Clinical Nutrition. 2006 ; 84: 136-42.
12. Didier Quilliot, Philip Bohme, Olivier Ziegler. *La stéatohépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement*. Nutrition clinique et métabolisme. 2011 ; 25 : 153-163.
13. Sanyal AJ. *AGA technical review on non-alcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology. 2002 ; 123:1705-25.
14. R. Anty et al. *Les stéatopathies métaboliques: conséquences hépatiques du syndrome métabolique*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007; 31 :1127-1134.
15. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. *Non alcoholic fatty liver disease: Predictors of non alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese*. Gastroenterology. 2001 ;

121: 91-100.

16. Jacqueline Capeau, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux. *Syndrome Métabolique et insulino-résistance : physiopathologie*. Dossier- Syndrome métabolique, mt cardio. 2006 ; 2 (2) :155-64.

17. Dominique Larrey. *De la stéatose hépatique de l'obèse à la cirrhose, en l'absence d'intoxication alcoolique*. Presse médicale. 2003; 32: 512-518.

18. D.G. Tiniakos, Ch. Kittas. *Pathology of non alcoholic fatty liver disease*. Annals of gastroenterology. 2005 ; 18 (2): 148-159.

19. Zafrani ES, Deugnier Y. *Nouveautés en pathologie hépatique: Stéatopathies non alcooliques*. Annales de pathologie. 2002

20. Le système digestif. [en ligne] (consulté le 25/12/2013)
<http://www.isto.vcl.ac.be/safe/dig8.htm>

21. *Le foie*. [en ligne] (consulté le 25/11/2013)
http://pedagogie.cegep-fxg.qc.ca/profs/cberube/Bloc_B/Foie.pdf

22. P.L.M. Jansen. *Non alcoholic steatohepatitis*. The Netherlands Journal of Medicine. 2004; 62 (718): 217-224.

23. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, et al. *Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease*. Mod. Pathol. 2003; 16:49-56.

24. Brunt EM. (2001) *Non alcoholic steatohepatitis: definition and pathology*. Sem. Liver Disease. 2001; 21: 3-16.

25. K Das, P Kar. *Non alcoholic steatohepatitis*. JAPI .2005;53:195-199.

26. Brunt et al. *Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: An histologic marker of advanced NAFLD clinicopathologic correlations from the NASH*. Clinical Research network. Hepatology. 2009; 49(3): 809-820.

27. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liv YC, Mc Cullough AJ. *Non alcoholic fatty liver disease. A spectrum of clinical and pathological severity*. Gastroenterology. 1999; 116: 1413-1419.

28. Gramlich et al. *Fibrosis in non alcoholic fatty liver disease*. Human pathology. 2004; 35 (2):196-199.

29. Chalasani et al. *Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of Hepatology. 2008; 48(5): 829-834.

30. David Preiss, Naveed Sattar. *Non alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations*. Clinical Science. 2008 ;115:141-150.

31. Flamment M. *Métabolisme énergétique mitochondrial dans le développement de la*

- stéatose hépatique*. Thèse de doctorat. Spécialité : Biologie cellulaire. Université d'Angers. 2009. 338p.
32. Buechler C et al. *Adiponectin and non alcoholic fatty liver disease*. World Journal of Gastroenterology. 2001; 17: 2801-2811.
33. Emmanuel A. et al. *Adipokines in non alcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy*. Hindawi Publishing corporation. Mediators of inflammation. 2009; article ID831671, pages 1-8.
34. J. Aubert et al. *Increased expression of cytochromes P450 E1 in non alcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role*. Clinical research in Hepatology and gastroenterology. 2001; 35:630-637.
35. Santamaria E et al. *Functional proteomics of nonalcoholic steatohepatitis: mitochondrial proteins as targets of S-adenosylmethionine*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2003 ;100: 3065-3070.
36. Philippe Maturin. *La stéatohépatite non alcoolique: l'hépatologie du futur?* Gastroentérologie. Clinique et Biologique. 2002 ; 26 :471-472.
37. V. Ratziu, T. Poynard. *Stéatohépatite métabolique : 30 ans de recherche qui ont changé la NASH*. Gastroentérologie. Clinique et Biologique. 2009; 33 :850-858.
38. Nelson et al. *Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology . 2001;53:448-458.
39. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. *Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology. 2004;126: 460-468.
40. Sanyal et al. *Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C*. Hepatology. 2006 ; 43:682-689.
41. Desbois-Mouthon C. *De la stéatohépatite non alcoolique au carcinome hépatocellulaire : mécanismes physiopathologiques*. Médecine des maladies hépatiques. 2011 ; 5(1) : 38-44
42. Ballestri S. et al. *Risk of cardiovascular cardiac and arhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. World Journal of Gastroenterology. 2014; 20(7): 1724-1745.
43. Hashimoto E. et al. *Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH*. Journal of gastroenterology and hepatology. 2013; 28: 64-70
44. Chalasani et al. *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease : Practice guideline by the american association for the study of liver diseases, american college of gastroenterology, and the american gastroenterological association*. Hepatology.2012; 55 (6): 2005-2023
45. LA Brecque D. et al. *Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatoepatitis*. World Gastroenterology organization. 2012; 8: 1-29

46. Vuppalanchi and Chalasani. *Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis : selected practical issues in their evaluation and management*. Hepatology. 2009 ; 49: 306-317
47. Pariente A. *Stéatopathie métabolique : prise en charge*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009 ; 33 : 413-424
48. Abdelmalek MF, Diehl AM. *Non alcoholic fatty liver disease as a complication of insulinresistance*. Med Clin North Am. 2007; 91:1125-49
49. Minville C. et al. *Hypoxie nocturne, stéatohépatite non alcoolique et dysfonction endothéliale au cours du syndrome d'apnées du sommeil (SAOS)*. [en ligne] (visité le 05/01/2014)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2013.03.013>
50. Blanchot-Jossic F. *Qualification en anatomie et cytologie pathologiques, Rôles des mitochondries dans les stéatoses et les stéatohépatites non alcooliques. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine*. Université de Nantes. 2004
51. Lahmek P., Nahon S. *Stéatopathies hépatiques non alcooliques*. Hépatologie. 2005 ; 7-040-B-10, pages : 1-11
52. Docteur Claude Eugène. *NASH : ce qu'il faut savoir*. [en ligne] (visité le 12/10/2013)
<http://www.angh.org/nash/hepatite-steatosique-non-alcoolique.html>,
53. Portincasa et al. *The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*. Romanian Journal of Gastroenterology. 2005; 14(1): 43-51
54. Torres and Harrison. *Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology. 2008 ; 134 (6) :1682-1698
55. Ronot N. Vilgrain V. *Apports des techniques d'imagerie : principes et diagnostic pour le clinicien*. Hépatologie. 2013; 8(1):1-11. (article 7-012-A-40)
56. Cobbold JFL et al. *Assessment of inflammation and fibrosis in no-alcoholic fatty liver disease by imaging-based techniques*. Journal of gastroenterology and hepatology. 2012; 27 : 1281-1292
57. Younossi ZM. Et al. *Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis : interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality*. Hepatology. 2011; 53:1874-82
58. Brunt et al. *Non alcoholic steatohepatitis : a proposal for grading and staging the histological lesions*. American Journal of Gastroenterology. 1999 ; 11 : 560-565
59. Leclercq I., Sempoux C. *Hépatopathie non alcoolique : de la stéatose à la cirrhose*. Acta Endoscopica. 2006; 36 : 299-309
60. Angulo P. *Non invasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009 ; 33: 940-948
61. Cadranel J-F., Nousbaum J-B. *Indications de la Ponction Biopsie Hépatique au cours des maladies parenchymateuses du foie*. Presse Médicale. 2012; 41: 1064-1070

62. Diehl AM. et al. *Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes?* Ann Intern Med. 1989; 111: 473-8.
63. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. *Pain experienced during percutaneous liver biopsy.* Hepatology. 1999; 30:1529-1530
64. West J, Card TR. *Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies.* Gastroenterology. 2012 ; 139: 1230-1237
65. Castera L. *Quels outils pour le diagnostic non invasif de la stéatose et de la fibrose chez les patients atteints de stéatohépatite métabolique?* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009 ; 33 :405-412
66. Serfaty L. *La stéatose hépatique : entre incertitudes et réalité.* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009; 33 :395-396
67. Castera L. *Intérêt de l'élastométrie (Fibroscan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique.* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007 ; 31 : 524-530
68. Guiu B. et al. *Spectroscopie par résonance magnétique : le nouveau standard pour quantifier la stéatose hépatique ?* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009; 33 : 967-970
69. Tsochatzis A. *Adipokines in non alcoholic steatohepatitis : from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy.* Hindawi Publishing Corporation. Mediators of inflammation. 2009; 2009: 1-8. (article ID 831670)
70. Nguyen Khac E. *Résultats et place du Fibroscan® dans le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique.* La Revue de médecine interne. 2007 ; 28 : 94-102
71. Bureau C. et al. *Evaluation prospective de la mesure de l'élasticité du foie par Fibroscan pour le diagnostic non invasif de l'hypertension portale.* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2006 ; 30 : 1038
72. Foucher J, Chanteloup E, Verginot J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study.* Gut. 2006; 55: 403-408
73. V de Ledinghen, C Fournier, J Foucher, V Miette, V Rigalleau, J Verginot, W Merrouche. *Nouvelle sonde de Fibroscan pour malades obèses : faisabilité et performances.* Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009 ; 33 : 373
74. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. *The NAFLD fibrosis score : a non invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD.* Hepatology. 2007; 45: 846-854
75. Ratziu et al. *Liver fibrosis in overweight patients.* Gastroenterology. 2000; 118:1117-23
76. Poynard T. et al. *Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease.* BMC Gastroenterology. 2007; 7:40
77. Boursier J. et al. *Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose*

hépatique. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007; 31: 511-523

78. Ledingham V. , RatzuV, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, Pilette C, Oules V, Gelsi E, Oberti F, Vallet-Pivhard A, Le Provost N, Cadranel JF. *Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study*. Journal of Hepatology. 2006; 45: 592-599

79. Tiniakos D.G. *Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients*. Gastroentérologie Clinique et biologique. 2009; 33: 930-939

80. Wang RT, Koretz RL, Yee HF. *Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review*. Am J Med. 2003; 115: 554-559

81. Cadranel JF. *Stéato-hépatite non alcoolique : prise en charge thérapeutique*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2003; 27 : 799-805

82. Al-Jiffri O et al. *Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non alcoholic fatty liver*. African Health Sciences. 2013; 13 : 667-671

83. Neuschawander-Tetri BA, Caldwell SH. *Non alcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD single topic conference*. Hepatology. 2003 ; 37 : 1202-19

84. Livre Perlemuter Gabriel. *La stéatopathie non-alcoolique. Du diagnostic au traitement*. Page 26.

85. Barone BB, Clark J, Stewart KJ. *The effect of an exercise training intervention on hepatic steatosis*. AASLD. 2008, abstr 1119.
aasld.scientificabstracts.org/epsAbstract.df

86. Masoodi Ibrahim et al. *NASH : the hepatic injury of metabolic syndrome : a brief update*. International Journal of health sciences. Qassim University. 2009; 3: 265-270

87. Schlienger J-L. *Quel régime en cas de stéatose hépatique non alcoolique ?* Médecine des maladies métaboliques. 2007 ;1 :55-56

88. Cadden ISH et al. *Review article : possible beneficial effects of coffee on liver disease and function*. Aliment Pharmacol Ther. 2007 ; 26 : 1-7

89. Bravi et al. *Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk : a meta-analysis*. Hepatology. 2007 ; 46 : 430-435

90. Bowman SA. *Television-viewing characteristics of adults : correlations to eating practices and overweight and health status*. Prev Chronic Dis. 2006; 3: 1-11

91. Promrat K, Kleiner DE et al. *Randomized controlled trial testing the effects of weight*

loss on non alcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010; 51: 121-129

92. Fan J-G, Cao H-X. *Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of gastroenterology and Hepatology. 2013; 28: 81-87

93. Capanni M et al. *Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease : a pilot study*. Aliment Pharmacol Ther. 2006 ; 23 : 1143-51

94. Bonekamp S. et al. *The effect of an exercise training intervention on hepatic steatosis*. Hepatology. 2008; 48(Suppl 1): 806A

95. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson M, George J. *Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss*. Hepatology. 2009; 50: 1105-1112)[32]

96. Rucker Dianna et al. *Long term pharmacotherapy for obesity and overweight : updated meta-analysis*. BMJ. 2007 ; 335 : 1194-1199

97. Harrison SA et al. *A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004 ; 20 : 623-628

98. Yanovski S.Z , Yanovski J.A. *Drug therapy : Obesity*. New England Journal of Medicine. 2002 ; 346 : 591-602

99. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. *Xenical® in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. Diabetes care. 2004; 27: 155-161

100. Kashi et al. *Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease*. Seminars in liver disease. 2008 ; 28 : 396-406

101. Harrison SA et al. *Orlistat overweight subjects with non alcoholic steatohepatitis : a randomized, prospective trial*. Hepatology. 2009 ; 49 : 80-86

102. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. *Non alcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD single topic conference*. Hepatology. 2003 ; 37 : 1202-19

103. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I et al. *Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity*. Obes. Surg. 2005 ; 15 : 1154-1160

104. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, Louvet A et al. *The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to*

insulinresistance. Gastroenterology. 2009; 130: 1617-1624

105. Dixon JB et al. *Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis*. Surgery. 2004 ; 135 : 48-58

106. Mathurin P, Hollebecque A, Amalsteen L, Buod D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. *Prospective Study of the long term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease*. Gastroenterology. 2009; 137: 532-40

107. Luyck FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. *Non alcoholic steatohepatitis : association with obesity and insulin resistance and influence of weight loss*. Diabetes and metabolism. 2009; 26: 98-106

108. Cadranel J-F. *Améliorer l'insulinorésistance : un progrès certain dans la prise en charge des malades atteints de stéatohépatite non alcoolique...mais l'histoire continue*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2004 ; 28 : 265-267

109. Lin HZ, Yang SQ, Chuckanee C. et al. *Metformine reverses fatty liver disease in obese leptin-deficient mice*. Nature medicine. 2000; 6: 998-1003

110. Loomba R. et al. *Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 29: 172-182

111. Liu et al. *Metformin prevents hepatic steatosis by regulating the expression of adipose differentiation-related protein*. International journal of molecular medicine. 2014 ; 33 : 51-58

112. Schuppan D. and Schattenberg JM. *Non-alcoholic steatohepatitis : Pathogenesis and novel therapeutic approaches*. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013 ; 28 : 68-76

113. Lemoine Maud et Serfaty Lawrence. *Faut-il traiter la NASH par pioglitazone*. Hépatogastroentérologie. 2007 ; 14(6) : 431-434

114. Pégurier J-P, Girand J. *Thiazolidinediones et insulino-sensibilité : rôle du récepteur nucléaire PPAR γ* . Ann. Endocrinol. 2004 ; 65(1) : 65-72

115. Dharancy S., Louvet A. et al. *Nuclear receptor PPAR and hepatology : Pathophysiological and therapeutical aspects*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 ; 32 : 339-350

116. Sanyal AJ et al. *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N England J Med 2010 ; 362 : 1675-85

117. Boettcher E. et al. *Meta-analysis : pioglitazone improves liver histology and fibrosis in*

patients with non alcoholic steatohepatitis. Aliment Ther. 2012 ; 35 : 66-75

118. Razavizade M et al. *The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease : a randomized double blinded clinical trial. Hepat. Mon. 2013; 13(5): 1-10*

119. Hui et al. *Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. Arg Bras Endocrinol Metab. 2013; 57: 702-108*

120. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. *Exendin-4, a glucagon-like-protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. Hepatology. 2006; 43: 173-181*

121. Olaywin M. et al. *Novel anti-diabetic agents in non-alcoholic fatty liver disease: a mini review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013 ; 12(6) : 584-588*

122. Georgescu EF et al. *Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2009; 15(8): 942-954*

123. Anca Popescu Laura et al. *Effect of diet and omega-3 fatty acids in NAFLD. Rom J. Morphol Embryol. 2013 ; 54 : 785-790*

124. Szalman K, Bancu L, Sin A. *Correlations between anthropometric and serologic elements of metabolic syndrome and histopathologic features of non-alcoholic fatty liver disease. Rom J Morpho Embryol. 2013; 54: 173-178*

125. Kostapanos MS et al. *Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. World J. Hepatol. 2013; 5(9): 470-478*

126. Fernandez-Miranda C. et al. *A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig. Liver. Dis. 2008 ; 40 : 200-205*

127. Cadranel J-F, Seddik M, Loric S, Jeanne S. *Statines : quelle hépatotoxicité et quelle surveillance ? Presse Medicale. 2009 ; 38 : 717-725*

128. Xiao Jia et al. *Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease : past achievements and future challenges. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013; 12 (2): 125-135*

129. Hyogo H. et al. *Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia : an open-label pilot study. Hepatology Research. 2010: 1-9*

130. Masoodi Ibrahim et al. *NASH : the hepatic injury of metabolic syndrome : a brief update. International Journal of health sciences. Qassim University. 2009 ; 3 : 265-270*

131. Liechti F. et al. *Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid : Cons.* Clinics and research in Hepatology and gastroenterology. 2012 ; 36 : 546-552
132. Ratziu V. *Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid : Pro.* Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2012; 36: 41-45
133. Ratziu V, de Ledinghen V, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Rebou C et al. *A randomized controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid for non alcoholic steatohepatitis.* Hepatology. 2001; 54: 1011-1019
134. AASLD Abstracts. S-1012. *Response to vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis (NASH): what is the mechanism?*
135. Sanyal AJ et al. *Pioglitazone, vitamine E, or placebo for non alcoholic steatohepatitis.* N Engl J Med. 2010; 362 (18) : 1675-1685
136. Harrison SA et al. *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Am J Gastroenterol. 2003 ; 98 : 2485
137. Pietu F. et al. *Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with non alcoholic steatohepatitis : long-term results.* Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2012 ; 36 : 146-155
138. Ibrahim M.A. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease : Current and potential therapies.* Life sciences. 2013 ; 92 : 114-118.
139. Mukherjee S. *Betaine and nonalcoholic steatohepatitis : Back to the future ?* World Gastroenterol. 2011; 17(32): 3663-3664
140. Kathirvel E et al. *Betaine improves nonalcoholic fatty liver and associated hepatic insulin resistance : a potential mechanism for hepatoprotection by betaine.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010 ; 299 : 1068-1077
141. Anty R. and Lemoine M. *Liver fibrogenesis and metabolic factors.* Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2001; 35: 10-20
142. Teixeira-Clerc F. et al. AFEF-Communications orales. CO11. *Les antagonistes du récepteur CB1 des cannabinoïdes : une nouvelle approche pour le traitement de la fibrose hépatique.* Page 1039
143. Alswat Khalid A. *The role of endocannabinoids system in fatty liver disease and therapeutic potentials.* Saudi J. Gastroenterol. 2012; 19(4):144-151
144. Satapathy et al. *Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis.* Journal of Gastro-

enterology and Hepatology. 2007 ; 22 : 634-638

145. Zein et al. *Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence on the potential therapeutic mechanism.* Hepatology. 2012 ; 56(4) : 1291-1299

146. Aygun QM, Goldin RD. *Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research.* Int J Exp Pathol. 2006; 87(1): 1-16

147. Vasquez-Carrera M. *GFT-505: Dual PPAR α / δ Agonist. Treatment of Cardiometabolic disorders.* Drugs of the future. 2012 ; 37(8) : 555-559

148. Said A. *Non alcoholic fatty liver disease and liver transplantation: outcomes and advances.* World J Gastroenterol. 2013; 19(48): 9146-9155.

LISTE DES FIGURES

(Par ordre chronologique d'apparition)

Figure 1 : Illustration des modifications génétiques et environnementales visibles au cours de la progression de la stéatopathie hépatique non alcoolique.	21
Figure 2 : Fréquence de la NASH au cours du syndrome métabolique.	23
Figure 3 : Mécanismes moléculaires de la signalisation par l'insuline et de la résistance à l'insuline.	25
Figure 4 : Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte.	26
Figure 5 : Illustration des principales lésions souffrance cellulaires visibles lors des NAFLD.	32
Figure 6 : Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance. Rôle de l'alimentation.	37
Figure 7 : Schéma représentant les probables causes et conséquences de l'induction du cytochrome P2E1 dans le cadre des NAFLD.	39
Figure 8 : Mécanismes d'action possible de l'homocystéine dans la genèse de la stéatohépatite.....	40
Figure 9 : Relations entre les différentes lésions histologiques visibles lors de la NASH et les différentes localisations des dépôts de fer.	42
Figure 10 : Implication du stress oxydant et des principaux facteurs impliqués dans l'évolution de la stéatose vers la NASH.	43
Figure 11 : Risque cumulatif de stéatohépatite non alcoolique et de carcinome hépatocellulaire chez les diabétiques.	44
Figure 12 : Mécanismes à l'origine des complications cardiaques dans les stéatopathies hépatiques non alcooliques.	45
Figure 13 : Photographie d'une personne avec une ascite.	49
Figure 14 : Illustration du principe de la Ponction Biopsie Hépatique.	56

Figure 15 : Spectre obtenu pour une stéatose hépatique sévère ainsi que la formule permettant de calculer le taux de stéatose à partir du pic de l'eau (H₂O) et celui du méthylène (CH₂).	60
Figure 16 : Schéma représentant le principe de l'élastométrie impulsionnelle.	64
Figure 17 : Boîtes à moustaches représentant les valeurs d'élasticité pour chaque stade de fibrose (gauche). Graphique représentant les performances diagnostiques du Fibroscan® à l'aide de l'aire sous la courbe ROC pour les différents stades de fibrose.	64
Figure 18 : Exemple de feuille de résultats obtenus après calcul du Fibromax.....	71
Figure 19 : Mode d'action d'orlistat	84
Figure 20 : Perte pondérale moyenne chez un groupe de patients obèses avec une NASH traités par orlistat	85
Figure 21 : Mode d'action du sibutramine.	87
Figure 22 : Schéma représentant la méthode de l'anneau gastrique.	89
Figure 23 : Schéma représentant la méthode du by-pass gastrique.	90
Figure 24 : Schéma représentant la méthode du sleeve gastrectomy.	91
Figure 25 : Mécanisme d'action du metformine	94
Figure 26 : Mécanisme d'action des TZDs.	96
Figure 27 : Mécanisme d'action de l'adiponectine	108

LISTE DES TABLEAUX

(Par ordre chronologique d'apparition)

Tableau 1 : Exemple de mutations génétiques à l'origine de lésions visibles au cours des NAFLD.	20
Tableau 2 : Association du syndrome métabolique et des stéatopathies métaboliques.	22
Tableau 3 : Tableau résumant les principales causes extrahépatiques de variabilité des marqueurs les plus fréquemment utilisés dans les scores non invasifs.	69
Tableau 4 : Tableau comparatif des principales caractéristiques spécifiques à la NASH et ASH.	74
Tableau 5 : Tableau comparatif entre la méthode invasive de référence (PBH) et une méthode non invasive (Fibromax).	75
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des principales méthodes d'imagerie utilisées au cours de la démarche diagnostique des NAFLD.	75
Tableau 7 : Régime hypocalorique recommandé aux personnes obèses avec une NAFLD par le NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), dans la recherche de perte pondérale	81
Tableau 8 : Résultats obtenus dans une méta-analyse évaluant l'effet du sibutramine, orlistat et rimonabant à long terme sur une population en surpoids et obèse (les chiffres sont les différences avec le placebo).	83
Tableau 9 : Comparaison des paramètres cliniques et biochimiques chez un groupe de dix patients avec une NASH recevant un traitement par orlistat.	86
Tableau 10: Principaux résultats de l'étude d'Okhi.	98

ANNEXES

(Par ordre chronologique d'apparition)

Annexe 1 : Score AUDIT46

	0	1	2	3	4
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	Au moins 1 fois par mois	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous avez commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Tous les jours ou presque
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	Non		Oui mais pas au cours de l'année écoulée		Oui au cours de l'année écoulée
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui mais pas au cours de l'année écoulée		Oui au cours de l'année écoulée

L'AUDIT est interprété en fonction de la somme des points des 10 questions.

Chaque réponse est cotée de 0 à 4.

Score ≥ 5 : consommation à risque.

Score ≥ 8 : usage nocif (7 chez la femme).

Score ≥ 12 : alcool-dépendance probable (11 chez la femme).

Annexe 2 : Résumé des 4 principaux essais de l'AUDC dans le traitement de la NASH.103

<u>Auteurs des études</u>	<i>Lindor et al. 2004 (Etats-Unis et Canada)</i>	<i>Dufour et al. 2006 (Suisse)</i>	<i>Leuschner et al. 2010 (Allemagne et Grèce)</i>	<i>Ratziu et al. 2010 (France)</i>
<u>Caractéristiques de l'étude</u>	Randomisée en double aveugle contrôlée par placebo	Randomisée en double aveugle contrôlée par placebo	Randomisée en double aveugle contrôlée par placebo	Randomisée en double aveugle contrôlée par placebo
<u>Patients</u>	107	40	147	116
<u>Composition des groupes d'étude</u>	<u>Groupe 1</u> : 13-15mg/kg/j d'AUDC <u>Groupe 2</u> : placebo Pendant 24 mois. Sujets encouragés à la perte pondérale.	<u>Groupe 1</u> : 12-15mg/kg/j d'AUDC + vit E 800UI/j <u>Groupe 2</u> : 12-15mg/kg/j d'AUDC <u>Groupe 3</u> : placebo Pendant 24 mois. Sujets encouragés à la perte pondérale.	<u>Groupe 1</u> : 25-28mg/kg/j <u>Groupe 2</u> : placebo Pendant 18 mois. Sujets non informés des bénéfices de la perte pondérale.	<u>Groupe 1</u> : 28-35mg/kg/j <u>Groupe 2</u> : placebo Pendant 12 mois. Sujets encouragés à la perte pondérale.
<u>Valeurs initiales (AUDC vs placebo)</u>	ALAT 104.6UI/L vs 108 γGT 100.6 UI/L vs 108.9	ALAT 112UI/L vs 76 vs 88 γGT 150 UI/L vs 114 vs 95	ALAT 95UI/L vs 91 γGT 95 UI/L vs 91	ALAT 109UI/L vs 103 γGT 122UI/L vs 126 HbA1c 6.4% vs 5.9% Insulinémie 14.5μUI/L vs 14.9
<u>Valeurs finales /initiales (AUDC vs placebo)</u>	ALAT -32.7UI/L vs -31.6 γGT -41.5 UI/L vs -25.0	ALAT -59UI/L vs+ 1 vs -42(AUDC+VitE) γGT -49 UI/L vs -4 vs -80(AUDC+VitE)	ALAT -40 UI/L vs -38(AUDC+VitE) γGT -52 UI/L vs -17 (AUDC+VitE)	ALAT -28UI/L vs -2 γGT -51 UI/L vs +19 HbA1c -2.3% vs +5.2% Insulinémie -19 μUI/L vs -0.2
<u>Résultats</u>	Pas d'amélioration significative des fonctions hépatiques sous AUDC à faible dose/placebo. Pas d'amélioration histologique	Pas d'amélioration significative des fonctions hépatiques Résultats meilleurs si AUDC + Vit E. Pas d'amélioration histologique	Pas d'amélioration significative des fonctions hépatiques sous AUDC à forte dose/placebo. Pas d'amélioration histologique	Amélioration significative des fonctions hépatiques sous AUDC à forte dose/placebo. Amélioration histologique : √ fibrotest
<u>Effets indésirables rencontrés</u>			Asthénie Diarrhées	Diarrhées, inconfort abdominal.

Annexe 3 : Résumé des 4 études de phase II du GFT 505109

Nom de l'étude	Caractéristiques	Patients	Dose de GFT-505	Résultats
GFT 505-2084	Randomisée double aveugle contrôlée par placebo	94 patients obèses avec une dyslipidémie athérogène ([TG]>150 mg/dl et [HDL-cho]<40mg/dl chez hommes et <45mg/dl chez femmes) : 63 GFT 505 31 Placebo.	80 mg/jour pendant 28 jours	Très bonne tolérance. <u>Bilan lipidique</u> : √16.7% des TG, √6.6% Apo B100, √7.8% HDL. <u>Bilan inflammatoire</u> : √8.8% fibrinogène, √11.7% haptoglobine. <u>Bilan hépatique</u> : √14.7% ALAT, √ 19.9% γGT. Pas de modification de la créatinémie.
GFT 505-2094	Randomisée double aveugle contrôlée par placebo	47 sujets obèses pré-diabétiques : 23 GFT-505 24 placebo	80 mg/jour pendant 35 jours	<u>Bilan glycémique</u> : √5.2% glycémie à jeun, √24.8% insulinémie, √31% HOMA-IR. <u>Bilan lipidique</u> : √24.8% des TG, √11% LDL, √9.3% HDL. <u>Bilan inflammatoire</u> : √10% fibrinogène, √15.8% haptoglobine. <u>Bilan hépatique</u> : √24.5% ALAT, √ 15.1% γGT. →Réduction du risque d'affections micro- et macrovasculaires graves.
GFT 505-210-5	Randomisée double aveugle contrôlée par placebo	97 patients diabétiques sans traitement	80 mg/jour pendant 3 mois	Amélioration des bilans lipidiques et glycémiques. Pas d'EI sur TA, rythme cardiaque, pas d'hémodilution, ni d'œdème et de prise de poids.
GFT 505-210-6	Randomisée simple aveugle contrôlée par placebo	22 patients avec un HOMA > 3	<u>Groupe 1</u> : 80mg de GFT 505/j pdt 2 mois puis 6 semaines sans traitement puis 2 mois placebo <u>Groupe 2</u> : placebo pdt 2 mois puis 6 semaines sans traitement puis 2 mois 80mg de GFT 505/j	Amélioration de la sensibilité à l'insuline. Amélioration des bilans lipidique, inflammatoire et hépatique.

Annexe 4 : Score de Child-Pugh111

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	absente	confusion	coma
Ascite	absente	modérée	Importante ou aux réfractaire aux diurétiques
Bilirubine	< 35µmol/L	35-50µmol/L	>50µmol/L
Albumine	>35g/L	28-35 g/L	<28 g/L
Prothrombine	>50%	40-50%	<40%

Pour chaque malade, on calcule un score additionnant les points.

La classe :

A correspond aux patients avec un score de 5 ou 6 : survie de 1 an de 100%.

B correspond aux patients avec un score de 7, 8 ou 9 : survie de 1 an à 80%.

C correspond aux patients avec un score ≥ 10 : survie de 1 an de 45%.

Annexe 5 : Principales valeurs des normes biologiques113

ANALYSE	NORME BIOLOGIQUE
Hématologie sanguine	
Hémoglobine	11.5 - 16.0 g/dl
Hématocrite	38.0 - 48.0 %
Leucocytes	4000 - 10000/ mm ³
Plaquettes	150000 - 400000/ mm ³
Hémostase sanguine	
TP	70 - 100%
Facteur V	62 - 139%
Fibrogénémie	2 - 4g/l
Biochimie sanguine	
Glycémie à jeun	0.70 - 1.10g/L
Hémoglobine glyquée	4 - 6 %
Triglycéridémie	0.30 - 0.50 g/L
Cholestérolémie	1.50 - 2.40 g/L
HDL-Cholestérolémie	0.45 - 0.95 g/L
Urée	0.15 - 0.40 g/L
Créatinine	5.0 - 9.0 mg/L
Sodium plasmatique	136 - 145 mEq/L
Potassium plasmatique	3.4 - 5.0 mEq/L
Bilan hépatique	
ASAT	< 32 U/L (5 - 30U/l)
ALAT	< 33 U/L (5 - 35U/l)
PAL	35 - 105 U/L
GGT	5 - 38 U/L
Albumine	35 - 52 g/L
Bilirubine totale	< 12.0 mg/L
AFP	< 7.0 ng/ml
Dosage - Electrophorèse des protéines capillaires	
Immunoglobuline A	0.88 - 4.10 g/l
Immunoglobuline G	6.90 - 14.00 g/l
Immunoglobuline M	0.40 - 2.40 g/l
Gamma	11.1 - 18.8% (8.0 - 13.5 g/l)

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE 2
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : BADAOUI IDOUAHMAN

Prénom : Fayza

Titre de la thèse : Les stéatopathies hépatiques non alcooliques au sein de la population adulte : Du diagnostic au traitement.

Mots-clés : NAFLD, NASH, syndrome métabolique, insulino-résistance, obésité, diabète de type 2, ponction biopsie hépatique, marqueurs non invasifs, prise en charge multidisciplinaire, insulinosensibilisants, anti-oxydants, cirrhose.

Résumé :

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques (NAFLD) regroupent plusieurs entités anatomopathologiques allant de la simple stéatose bénigne à la stéatohépatite (NASH) pouvant évoluer vers la cirrhose voire le carcinome hépatocellulaire mettant en jeu le pronostic vital du malade. La NASH est définie par l'association à la stéatose de lésions inflammatoires, nécrotiques et fibrosantes. Ces lésions sont semblables à celles de la maladie alcoolique du foie mais surviennent en dehors de toute consommation excessive d'alcool ou d'infection virale. Les critères du syndrome métabolique dont l'insulino-résistance et l'obésité sont les éléments clés expliquant les mécanismes physiopathologiques à l'origine des NAFLD en particulier ceux de la NASH. La prévalence des stéatopathies métaboliques augmente de jour en jour parallèlement à celle de l'obésité et du diabète de type 2 dans le monde. Le diagnostic des NAFLD repose sur l'examen histologique du foie nécessitant l'usage de la ponction biopsie hépatique et/ou de marqueurs non invasifs. Aucun traitement codifié recevant une autorisation de mise sur le marché pour cette indication n'est disponible de nos jours. Le traitement repose avant tout sur la prise en charge multidisciplinaire des facteurs de risque métabolique. L'utilisation de traitements insulinosensibilisants et/ou anti-oxydants et/ou anti-fibrosants seront réservés aux patients ayant une NASH avec ou sans facteurs de risque de cirrhose.

Membres du jury :

Président : M. Dine Thierry,

Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille 2
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin.

Assesseur : M. Frimat Bruno,

Maitre de Conférences associé de Pharmacologie à l'Université de Lille 2
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens.

Membre(s) extérieur(s) : Mme Cheval-Loeffler Liliane,
Pharmacien.