

La stéatohépatite non alcoolique

par Marc Deschênes

Une femme de 63 ans, d'origine égyptienne, consulte pour un gonflement abdominal. La patiente habite à Montréal depuis 40 ans. Elle était en charge du réseau informatique d'une grande multinationale. Elle est à la retraite depuis six mois. Une échographie abdominale, une ponction d'ascite et une biopsie transjugulaire établissent un diagnostic de stéatohépatite au stade de cirrhose. Cependant, la patiente nie toute consommation importante d'alcool.

LA PATIENTE A UN DIABÈTE diagnostiqué récemment et est traitée avec un agent antihyperglycémiant. À l'examen physique, on détecte quelques angiomes stellaires. On note également un déplacement du niveau liquide à l'examen abdominal. Les résultats des analyses biologiques sont les suivants : AST, 54 U/L ; ALT, 72 U/L ; taux de bilirubine, 37 $\mu\text{mol/L}$; taux d'albumine, 19 $\mu\text{mol/L}$; RIN, 1,48.

Au cours des deux dernières décennies, grâce à l'évolution des tests sérologiques et à des traitements plus efficaces des maladies hépatiques, nous évaluons les anomalies du foie de façon plus approfondie. Ainsi, on reconnaît plus fréquemment la stéatose hépatique (*fatty liver*). En 1980, Ludwig et ses collaborateurs ont utilisé l'expression « stéatohépatite non alcoolique », mieux connue sous l'acronyme « NASH » (*non alcoholic steatohepatitis*)¹. Ils ont ainsi désigné l'état de patients qui présentaient des signes histologiques d'hépatite alcoolique à la biopsie du foie (une stéatose hépatique avec inflammation) sans pour autant consommer de l'alcool de façon abusive. On a beaucoup appris sur la cause, la pathogenèse et le pronostic de la NASH depuis la description de Ludwig. Il est évident que, bien qu'elle demeure une maladie torpide accompagnée de peu de séquelles cliniques pour la majorité des patients, la NASH peut évoluer vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique et nécessiter une greffe du foie.

Le Dr Marc Deschênes, interniste et gastro-entérologue, exerce à la division d'hépatologie du département de médecine du centre de santé de l'Université McGill de l'Hôpital Royal Victoria, à Montréal.

La NASH est-elle un problème fréquent ?

On a relevé des cas de NASH partout dans le monde. Une étude récente révèle que près de 24 % des Américains souffrent d'une stéatose hépatique, et que 2 % ont une NASH, ce qui fait de cette entité la maladie chronique du foie la plus répandue aux États-Unis². Antérieurement, des études cliniques laissaient croire que les femmes comptaient pour 60 à 80 % de cas de NASH, alors que des analyses plus récentes montrent que les hommes sont tout autant affectés.

L'obésité est le problème le plus fréquemment lié à la NASH³, et la corrélation entre les deux semble directe. La répartition de la graisse corporelle joue peut-être un rôle plus important que la masse adipeuse totale dans l'apparition d'une stéatose hépatique. Le degré de gravité de la maladie semble proportionnel au tour de taille⁴, un facteur qui a une meilleure corrélation avec la masse adipeuse ou viscérale prédisposant à la stéatose hépatique, le précurseur de la NASH.

Une étude récente révèle que près de 24 % des Américains souffrent d'une stéatose hépatique, et que 2 % ont une stéatohépatite non alcoolique, ce qui fait de cette entité la maladie chronique du foie la plus répandue aux États-Unis.

R E P È R E

T A B L E A U I

Causes de NASH secondaire**Problèmes métaboliques**

- Nutrition parentérale
- Jeûne

Interventions chirurgicales

- Dérivation jéjuno-iléale
- Résection intestinale
- Gastroplastie

Médicaments/toxines

- Amiodarone
- Œstrogènes
- Tamoxifène
- Isoniazide

On a associé la NASH au diabète de type 2 et à l'intolérance au glucose avec ou sans obésité^{5,6}. On a de plus associé toute la gamme des maladies de la stéatose hépatique non alcoolique à la résistance à l'insuline et à l'hyperinsulinémie, ce qui laisse entendre que la résistance à l'insuline pourrait être une cause première de stéatose hépatique. Un fort pourcentage des patients atteints de NASH souffrent d'hyperlipidémie⁵. On retrouve souvent chez ces patients de nombreux facteurs de risque comme l'obésité, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie.

D'autres problèmes d'ordre métabolique, chirurgical ou médicamenteux peuvent aussi causer une stéatohépatite non alcoolique. On parle alors de NASH secondaire (tableau I).

Pourquoi les graisses s'accumulent-elles à l'intérieur du foie ?

On comprend mal la pathogenèse de la NASH. On sait que la stéatose hépatique se définit comme une accumulation de graisses, surtout des triglycérides, excédant 5 % du poids du foie. La stéatose hépatique résulte d'anomalies de la physiologie de la synthèse et de la sécrétion des triglycérides. La stéatose hépatique peut être causée :

- par une hausse de la libération d'acides gras au foie à partir des tissus adipeux ou due au type d'alimentation,

- par une synthèse plus élevée des acides gras,
- par une diminution de l'oxydation des acides gras, ou
- par une anomalie de sécrétion hépatique des triglycérides.

Tous ces mécanismes peuvent mener à la stéatose hépatique. On peut difficilement prouver que les graisses sont hépatotoxiques. On comprend mal le processus par lequel la stéatose progresse vers la stéatohépatite et la fibrose chez certains patients. La peroxydation des lipides constitue peut-être le mécanisme pathogène le plus important de la NASH. Comme dans le cas de l'hépatite alcoolique, certaines études désignent le cytochrome P450 comme agent clé de production des radicaux libres d'oxygène capables de provoquer la peroxydation des lipides des membranes de l'hépatocyte⁷.

L'apparition de la NASH implique probablement d'autres facteurs. Des études récentes donnent à penser que l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline ont un rôle à jouer dans la pathogenèse de la NASH. Chez des patients qui n'ont pas d'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie peut mener à la stéatose, car les niveaux élevés d'insuline bloquent l'oxydation des acides gras par les mitochondries, ce qui entraîne l'accumulation de triglycérides et d'acides gras dans le foie. Des concentrations élevées d'acides gras intracellulaires peuvent être toxiques pour les hépatocytes et provoquer un stress oxydatif.

Il y a controverse quant au rôle que peut jouer le fer hépatique dans la pathogenèse de la NASH. On a objectivé des taux élevés de ferritine chez les patients atteints de NASH⁸. Le fer provoque la peroxydation des lipides, active les cellules de Kupffer et stimule la fibrogenèse. L'enthousiasme initial pour cette théorie semble cependant passé. Des études récentes font état d'une relation au mieux imparfaite entre le gène responsable de l'hémochromatose (HFE), la concentration de fer hépatique et la fibrose dans la NASH⁹. De plus, plusieurs études récentes n'ont pu démontrer l'existence d'un lien entre les concentrations de fer hépatique et la fibrose chez des sujets souffrant de NASH. L'hyperferritinémie et la légère accumulation de fer qu'on a remarquées chez certains patients atteints de NASH semblent résulter de la nécro-inflammation sous-jacente qui provoque la libération de fer tissulaire et de ferritine dans

On retrouve souvent chez les patients souffrant de stéatohépatite non alcoolique de nombreux facteurs de risque comme l'obésité, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie.

R E P È R E

le sang. Il y aurait lieu de procéder à des recherches plus exhaustives sur les relations entre les mutations du gène HFE, les concentrations de fer hépatique et la fibrose chez les patients atteints de NASH.

On pense que la sécrétion de cytokines provoquée par l'endotoxémie pourrait être un facteur pathogène¹⁰. Les chercheurs pensent que l'obésité favorise les lésions hépatiques par l'entremise d'un mécanisme complexe qui implique un dysfonctionnement des cellules de Kupffer et une endotoxémie systémique chronique, créant ainsi un environnement dans lequel le TNF α et d'autres cytokines favorisent l'atteinte par peroxydation des lipides.

Il est probable que plusieurs de ces mécanismes jouent un rôle à différents degrés dans la pathogenèse de la NASH chez un patient qui aurait d'abord eu une stéatose hépatique. Il reste à élucider l'interrelation exacte entre ces différents facteurs.

Quel est le pronostic des patients atteints de NASH ?

L'évolution naturelle de la NASH n'est pas connue de façon précise. Peu d'études prospectives et longitudinales avec suivi histologique ont été effectuées sur ce type de patients. Selon les données disponibles, dans la majorité des cas, il semble y avoir peu de séquelles cliniques. Cependant, chez certains patients, il y a progression vers une maladie hépatique cliniquement importante et irréversible comme la cirrhose, l'insuffisance hépatique, ou même le carcinome hépatocellulaire. L'évolution clinique est donc difficile à prédire. On connaît encore mal les facteurs pronostiques de longévité chez les patients atteints de NASH, mais au cours d'études récentes, on a constaté que l'obésité et le diabète sont associés à des degrés de fibrose hépatique plus avancés⁵. Il semble raisonnable de supposer que la morbidité et la mortalité liées aux maladies du foie sont plus élevées chez les patients ayant un diagnostic de maladie histologiquement avancée avec fibrose hépatique que chez ceux qui souffrent d'une maladie du foie plus bénigne. Après avoir examiné les facteurs de risque liés à différentes

T A B L E A U II

Évaluation

- 1) Facteurs de risque associés à la NASH
- 2) Exclure une autre maladie hépatique
- 3) Dosage typique des aminotransférases : ALT > AST
- 4) Signes échographiques évocateurs
- 5) Contrôle des facteurs de risque associés à la normalisation des taux d'enzymes hépatiques : suivi des taux d'enzymes tous les six mois
Persistance des anomalies du bilan hépatique : envisager une biopsie du foie

maladies hépatiques, Caldwell et ses collaborateurs ont fourni des preuves circonstancielles mais solides établissant que la NASH est probablement la cause sous-jacente de la plupart des cas de cirrhose cryptogénique¹¹. On sait qu'avec la progression de la maladie, l'infiltration de graisses peut diminuer avec le temps chez les patients atteints d'une cirrhose associée à la NASH.

Bien qu'on comprenne mal l'évolution naturelle de la NASH, la situation est plus claire quant à la stéatose hépatique. Il semble y avoir peu de progression sur les plans clinique ou histologique sur un suivi de 10 ans. C'est donc une maladie qui semble bénigne¹².

Que faire pour ces patients ?

Approche globale

Pour établir un diagnostic de NASH, il faut exclure d'autres causes de maladie hépatique (*tableau II*), surtout une consommation importante d'alcool. Les éléments essentiels à évaluer sont : l'historique alimentaire, la prise de médicaments, l'exposition régulière aux émanations de solvants organiques et des antécédents familiaux de maladie hépatique. Des prélèvements sanguins devront d'abord permettre d'exclure une cause infectieuse, métabolique ou

Selon les données disponibles, dans la majorité des cas, il semble y avoir peu de séquelles cliniques. Cependant, chez certains patients, il y a progression vers une maladie hépatique cliniquement importante et irréversible comme la cirrhose, l'insuffisance hépatique, ou même le carcinome hépatocellulaire.

auto-immune de maladie du foie chez un patient ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé.

Symptômes

Généralement, les patients atteints de NASH sont asymptomatiques. S'il y a symptôme, il s'agit généralement de fatigue, de malaise, ou parfois (bien que rarement) d'une gêne située à l'hypocondre droit.

L'examen physique ne révèle pas d'anomalies chez la plupart des patients. Certains présentent une hépatomégalie, ce qui peut être difficile à déceler avec une obésité concomitante. Contrairement à l'hépatite alcoolique, qui peut être associée à une hypertension portale malgré l'absence de fibrose, la NASH ne cause pas d'hypertension importante en l'absence de cirrhose. La présence de splénomégalie, d'ascite et d'angiomes stellaires chez un patient atteint de NASH laisse supposer une progression vers la cirrhose.

Tests de laboratoire

Il n'y a aucun test sérologique diagnostique de la NASH. On observe habituellement une légère élévation des activités sériques des aminotransférases. Il n'existe pas de corrélation entre le degré d'élévation des taux d'enzymes hépatiques et le profil histologique. Contrairement à ce qui se passe dans l'hépatite alcoolique, les taux d'ALT (alanine aminotransférase) tendent à être plus élevés que les taux d'AST (aspartate aminotransférase). Comme on le notait plus tôt, on constate souvent une élévation des taux de ferritine sérique dans la NASH.

Examens radiologiques

L'échographie du foie s'avère une technique fiable pour détecter une stéatose hépatique quand le degré de stéatose est élevé. Le foie apparaît alors comme hyperéchogène. La tomographie axiale révèle un parenchyme hépatique de faible densité comparativement à celle de la rate. L'imagerie par résonance magnétique ne semble pas supérieure à la tomographie axiale pour objectiver un cas de NASH. On ne s'en sert donc généralement que pour évaluer des lésions hépatiques tumorales associées, la stéatose devenant un diagnostic d'arrière-plan. On pratique peu de scintigraphies nucléaires dans de tels cas. Une scintigraphie hépatosplénique pourrait permettre de déceler des zones focales de graisse dans le foie apparaissant comme des défauts de fixation, alors qu'une scintigraphie au xénon détecterait ces mêmes régions comme des « zones chaudes ». En règle générale, l'imagerie permet de déceler des lésions hépati-

ques sous-jacentes et de faire ressortir des signes évocateurs de cirrhose ou d'hypertension portale. Bien que chaque mode d'imagerie puisse laisser entrevoir la présence d'une stéatose hépatique, aucune de ces techniques n'est diagnostique. De plus, elles ne permettent pas de faire la distinction entre une stéatose hépatique bénigne et la NASH.

Biopsie hépatique

Le diagnostic de la stéatohépatite est d'ordre histologique. L'image histologique de la NASH est similaire à celle de l'hépatite alcoolique, mettant en évidence une stéatose et un infiltrat inflammatoire lobulaire et parfois des corps de Mallory et de la fibrose. La stéatose qu'on trouve dans la NASH est surtout macrovésiculaire. Il faut qu'il y ait présence d'inflammation pour poser un diagnostic de NASH et la distinguer de la stéatose bénigne. Elle est spécifiquement de bas niveau et se compose d'une infiltration mixte de cellules neutrophiliques et mononucléaires à travers le lobule. La présence de neutrophiles dans l'infiltrat lobulaire est évocatrice de stéatohépatite. Par contre, la présence de fibrose doit inquiéter, car elle présage une progression vers la cirrhose.

Le rôle de la biopsie hépatique dans l'établissement du diagnostic de NASH est source de débats. Nombre de médecins considèrent la NASH comme un diagnostic d'exclusion. Le diagnostic est souvent posé quand l'évolution clinique ne révèle pas d'autre cause de maladie chronique du foie et que des examens radiologiques évoquent une stéatose hépatique. Également, une normalisation du bilan hépatique après une perte de poids peut constituer un bon argument en faveur de ce diagnostic. Cependant, le diagnostic de NASH est histologique, et la biopsie du foie demeure le seul test diagnostique qui permet de reconnaître et de quantifier de façon certaine une stéatohépatite (ainsi que d'exclure d'autres causes et de quantifier la fibrose).

Comment traiter la NASH ?

La thérapie optimale de la NASH n'est pas encore établie. Une perte de poids soutenue amène une normalisation des taux d'aminotransférases et de l'échogénicité¹³. On n'a pas encore évalué cette approche en effectuant des biopsies hépatiques au début et à la fin du traitement. Par ailleurs, une perte rapide de poids peut aggraver la stéatohépatite chez les patients souffrant d'obésité morbide. La perte de poids devrait donc être lente et contrôlée.

Aucun traitement médical de la NASH n'offre d'avantages prouvés. Une petite étude pilote a montré que l'acide

ursodésoxycholique a permis de corriger les taux d'enzymes hépatiques sans pour autant réduire l'inflammation¹⁴.

On a administré du clofibrate à des patients atteints de NASH et d'hypertriglycéridémie sans obtenir de bénéfice clinique apparent¹⁴. L'administration de gemfibrozil à un groupe de 46 patients atteints de NASH a permis de normaliser les taux d'enzymes hépatiques¹⁵. Il y aurait lieu d'étudier plus à fond cette thérapie dans des essais contrôlés à double insu.

Dans une autre étude pilote, l'administration de bétaïne, un métabolite de la choline, a permis de normaliser les taux d'enzymes hépatiques de certains patients, de même que leurs signes histologiques. Voilà un agent qui mérite une évaluation plus poussée.

On a aussi administré à des enfants de la vitamine E, un antioxydant, ce qui a normalisé les taux d'enzymes ; les résultats ne sont malheureusement pas appuyés par des données histologiques. Il y aurait lieu d'évaluer de façon plus approfondie l'emploi de vitamine E et d'autres antioxydants.

Un essai clinique avec du troglitazone pour traiter la résistance à l'insuline a montré qu'il normalisait les taux d'enzymes hépatiques chez quatre des six patients. Cette normalisation a persisté pendant trois mois après que les sujets ont arrêté de prendre le médicament. Il y a également eu perte de poids pendant le traitement. Les résultats étaient prometteurs, mais le médicament a été retiré du marché aux États-Unis en 2000 parce qu'on a décelé des cas d'hépatotoxicité grave associée au troglitazone. On procède présentement à des essais avec la metformine. Les résultats préliminaires sont encourageants.

Pour les patients atteints de cirrhose, d'insuffisance hépatique ou d'un carcinome hépatocellulaire, la greffe hépatique peut être souhaitable. Les résultats après la greffe sont encourageants, mais la récurrence de NASH après la transplantation est fréquente. Les conséquences à long terme ne sont pas connues.

LA NASH EST UNE MALADIE chronique du foie fréquente. Le patient typique est obèse, diabétique et hyperlipidémique. Par contre, on découvre de plus en plus fréquemment des patients qui ne présentent pas ce profil. Le diagnostic de NASH étant histologique, la biopsie du foie est donc recommandée. On comprend mal sa pathogénèse, mais il semble que le stress oxydatif soit un facteur important. La NASH est une maladie relativement bénigne

S U M M A R Y

Non-alcoholic steatohepatitis. NASH is probably the most common form of chronic liver disease in North America. Patients with NASH usually have multiple risk factors such as obesity, type 2 diabetes, and hyperlipidemia. The genesis of NASH is poorly understood. Oxidative stress appears to be its cornerstone. A number of studies have recently suggested that this condition is frequently associated with the insulin-resistance syndrome. In the majority of cases, NASH seems to be an indolent condition. However, it can be associated with the development of cirrhosis and its complications in a proportion of the patients. In making a diagnosis of NASH it is important to exclude other causes of chronic liver disease, particularly alcohol abuse. Most patients with NASH are asymptomatic. Although ultrasound is reliable in detecting severe hepatic steatosis, it should be remembered that NASH is a histologic diagnosis. There is currently no established treatment for NASH, however, it is recommended to lose weight in a controlled fashion as well as to control other associated risk factors. There is a surge of interest in the Hepatology community for this condition. Currently a number of clinical trials are ongoing. It is anticipated that a number of these measures will be applicable clinically in the near future.

Key words: hepatic steatosis, cirrhosis, obesity, insulin resistance syndrome, fatty liver.

chez la plupart des patients, mais chez certains, une cirrhose accompagnée d'insuffisance hépatique et (ou) d'un carcinome hépatocellulaire se développe. Bien qu'il n'y ait pas de traitement médical établi pour la NASH, la mesure thérapeutique recommandée est la perte de poids et le contrôle des facteurs de risque. De nombreux essais en cours semblent prometteurs, et certains de ces traitements seront sans doute applicables dans un avenir prochain. ☞

Date de réception : 26 avril 2002.

Date d'acceptation : 11 juin 2002.

Mots clés : stéatose hépatique, cirrhose, obésité, hyperinsulinémie.

Bibliographie

1. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Ott B. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55 : 434-8.
2. Adler M, Chaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979 ; 67 : 811-6.
3. Kral J, Schaffner F, Pierson R, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993 ; 42 : 548-51.
4. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*



Congrès de formation médicale continue FMOQ

Novembre 2002

4-8 **L'omnipratique d'aujourd'hui à demain**

Hôtel Sheraton Laval, Laval

23-30 **La FMOQ sous d'autres cieux**

Riviera Maya, Mexique

Décembre 2002

5,6 **La dermatologie aux différentes étapes de la vie**

Hôtel Wyndham, Montréal

Février 2003

13, 14 **La neurologie**

Centre des congrès, Québec

Mars 2003

13, 14 **La thérapeutique**

Radisson – Hôtel des Gouverneurs, Montréal

Avril 2003

4 et 11 **Diabète : suivi clinique et paraclinique**

Québec (4) et Montréal (11)

Mai 2003

7-17 **La FMOQ sous d'autres cieux**

Barcelone, Espagne

1999; 30 : 1356-62.

5. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, Bopari N, Liu Y, McCullough A. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116 : 1413-9.
6. Ingelman-Sundberg M, Ekstrom G, Tindberg N. Lipid peroxidation dependent on ethanol-inducible cytochrome P-450 from rat liver. *Adv Biophys* 1988; 71 : 43-7.
7. Bacon B, Farahvash M, Janney C, Neuschwander-Tetri B. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107 : 1103-9.
8. Bonkovsky H, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht R, Banner B. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31 : 421-9.
9. McCain C, Hill D, Schmidt J, Diehl A. Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13 : 170-82.
10. Caldwell S, Oelsner D, Iezzoni J, Hespeneide E, Battle E, Driscoll C. Cytogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29 : 664-9.
11. Teli M, James O, Burt A, Bennett M, Day C. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22 : 1714-9.
12. Vajro P, Foneanella A, Perma C, Orso G, Tedesco M, DeVincenzo A. Persistent hyperamino-transferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 125 : 239-41.
13. Laurin J, Lindor K, Crippin J, Gossard A, Gores G, Ludwig J, Rakela J, McGill D. Urodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23 : 1464-7.
14. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis [lettre]. *J Hepatol* 1999; 31 : 384.
15. Manal F, Abdelmalek P, Jorgensen R, Sylvestre P, Lindor K. Betaine for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [résumé]. *Gastroenterology* 2000; 118 : A973.
16. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 1998; 2 (1) : 149-73.