

La Stéatose Hépatique Métabolique

D. Tagzout, A. Tebaibia

Service de médecine interne EPH El Biar Alger
Université Alger 1

INTRODUCTION

La stéatose hépatique métabolique, également appelée stéatopathie dysmétabolique ou maladie du foie gras non alcoolique ou non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) représente aujourd'hui un réel problème de santé publique mondial.

La NAFLD regroupe un spectre d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple ou non alcoholic fatty liver (NAFL), à la stéatohépatite non alcoolique ou non-alcoholic steatohepatitis (NASH) et ses complications que sont la fibrose hépatique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

La caractérisation précise d'une NAFLD nécessite une analyse histologique par une biopsie du foie qui ne peut pas être réalisée à cause de la prévalence très élevée de la NAFLD dans la population générale et dans les groupes à risque.

La stéatose est définie histologiquement par la présence de vacuoles lipidiques, généralement macro-vésiculaires, au sein des hépatocytes, débutant typiquement en région péri-centro lobulaire, et elle devient significative lorsqu'elle est supérieure à 5 %.

La NASH est définie par l'association d'une stéatose et d'une activité inflammatoire avec une infiltration de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) et des signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonnisation. La NASH peut être associée à des lésions de fibrose de sévérité variable.

EPIDÉMOLOGIE

La NAFLD est une affection très fréquente et constitue un problème de santé publique du fait des complications qu'elle engendre.

Les estimations épidémiologiques les plus fiables sont basées sur la présence d'une stéatose en imagerie essentiellement à l'échographie (foie hyperéchogène). Alors que, l'estimation de la prévalence de la NASH repose sur des approximations à partir de séries de patients ayant bénéficié d'une biopsie hépatique.

Aujourd'hui, aux USA, elle est la deuxième cause de transplantation hépatique et elle est annoncée comme la future première cause en 2030.

Globalement, la prévalence de la NAFLD serait de 25 % de la population adulte mondiale (24 % en Amérique du Nord, 30,5% en Amérique du Sud, 24% en Europe, 13,5% en Afrique, 32% au Moyen-Orient, 27% en Asie). La NASH serait présente chez 1,5 à 6,5 % de la population générale⁽¹⁾.

Elle serait plus fréquente dans les groupes à risque ; chez les patients ayant une insulino résistance ou un syndrome métabolique, diabète, dyslipidémie, HTA et chez les patients ayant un âge plus de 50 ans. Chez les obèses, la NAFLD est présente chez 55 à 95% des cas, et la NASH dans 15 à 55% des cas. Chez les diabétiques la NAFLD serait présente dans 60 à 80% des cas et la NASH dans 20 à 80% des cas.

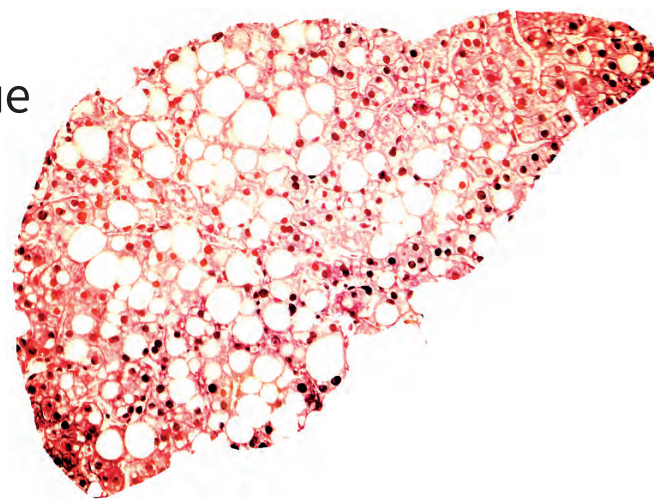
En Algérie, il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles et les travaux sont limités à de petites séries échographiques réalisées au niveau de certains services hospitaliers. Le service de médecine interne du CHU de Sétif, sur série échographique chez des sujets obèses, retrouvait une prévalence de 89% (congrès de la SAMI). Dans notre série de 1500 patients ayant bénéficiés d'une échographie abdominale pour différents motifs, la prévalence dans ce groupe de patients était de 23%. Ce travail a été présenté lors de la 2ème journée de FMC de l'association de médecine interne d'El Biar le 13 février 2020.

HISTOIRE NATURELLE

Contrairement à la stéatose (80 % des NAFLD) qui est de bon pronostic, la NASH (20 % des NAFLD), est associée à un risque d'évolution vers la fibrose et la cirrhose. Cependant, même au stade de stéatose, il existe un risque évolutif vers une NASH et/ou une fibrose significative, cependant plus faible⁽²⁾.

La fibrose hépatique est un facteur pronostique majeur qui permet de distinguer des patients avec une NASH précoce (Early NASH) qui ont une fibrose absente ou minime : F0-F1 selon la classification NASH CRN (chercheur du réseau de recherche clinique) ; des patients avec une NASH fibrosante Fibrotic NASH) qui ont une fibrose significative (F2 selon la classification NASH CRN), ou une fibrose en pont ou sévère (F3 selon la classification NASH CRN) ; et enfin les patients avec une cirrhose d'origine NASH⁽³⁾.

Un CHC au cours de la NAFLD survient dans 70 % des cas sur cirrhose mais aussi, dans 30 % des cas, à des stades plus précoces de NASH ou de stéatose. Cela soulève le problème du dépistage du CHC chez ces patients sans fibrose significative qui sont actuellement très nombreux⁽⁴⁾.



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Chez qui doit-on évoquer le diagnostic ?

Une NAFLD doit être recherchée (en réalisant une échographie abdominale un bilan hépatique) chez tout patient ayant une insulino-résistance (indice HOMA élevé) et/ou un surpoids ou une obésité ou un syndrome métabolique ou un diabète de type 2.

Ce dépistage est particulièrement important chez les sujets à risque de NASH fibrosante (sujets de plus de 50 ans, diabète de type 2, syndrome métabolique).

Enfin, une NAFLD doit être suspectée lors d'une anomalie du bilan hépatique (élévation de l'activité de l'ALAT, ASAT, GGT) inexpliquée par ailleurs⁽⁵⁾.

Quel bilan avant de retenir le diagnostic ?

- Une prise d'alcool excessive, principal diagnostic différentiel, est à rechercher de façon systématique.

- Les différentes causes d'atteinte hépatique, parfois associées à une NAFLD, doivent être recherchées telles qu'une hépatite virale C, une hépatite virale B, une atteinte médicamenteuse, une hémochromatose, une hépatite auto-immune ou une maladie cœliaque⁽⁶⁾.

- une cause secondaire de NAFLD, situation rare, doit être éliminée telle que la prise d'un médicament stéatogène (glucocorticoïdes, amiodarone...), une maladie de Wilson, une pullulation microbienne intestinale, une nutrition parentérale, une dénutrition sévère ou une hypothyroïdie.

Quelles sont les comorbidités à rechercher ?

La NAFLD est une maladie multi systémique associée à une augmentation des événements cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité chez ces patients. Le décès par cancer étant la deuxième cause. Après le diagnostic de NAFLD, il faut rechercher et traiter :

- les différents paramètres du syndrome métabolique : surpoids ou obésité, intolérance au glucose ou diabète, dyslipidémie (Exploration d'une anomalie du bilan Lipidique : EAL), hypertension artérielle mais aussi les autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, élévation du LDL, antécédents personnels et familiaux d'événements cardiovasculaires).

La NASH est prédictive de l'apparition d'un diabète de type 2, le dépistage d'un diabète doit donc être réalisé par une mesure de glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée ou par test de tolérance orale du glucose, 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose.

Une NAFLD peut être associée à la présence de cancers extra-hépatiques, d'une hypothyroïdie, d'un syndrome des apnées du sommeil, d'une ostéoporose, d'une maladie rénale chronique et d'un syndrome des ovaires polykystiques⁽³⁾.

Comment évaluer le niveau de fibrose hépatique ?

L'évaluation du niveau de fibrose hépatique peut être réalisé par des scores non invasifs^(5,6): score Fibrosis 4 (Fib 4 = (Age X ASAT) / (plaquettes X racine ALAT)) ; le score NAFLD fibrosis score (NFS) qui prend en considération la présence d'un diabète ou d'une intolérance au glucose, l'âge, les taux d'ASAT, ALAT, plaquettes, albumine et l'IMC. En cas de discordance, une mesure de l'élastométrie hépatique s'impose. Ces scores nous permettent de dépister les patients à risque de fibrose avancée (≥F3) ce qui impose une prise en charge spécialisée (voir figure1).

STRATIFICATION DU RISQUE DE FIBROSE HÉPATIQUE

Après confirmation du diagnostic de la NAFLD, le risque de fibrose hépatique peut être stratifié par des moyens non invasifs, selon le BMI, l'âge, la présence ou non du diabète et des éléments du syndrome métabolique, le taux d'ALAT, les scores Fib 4 et NFS ainsi que l'élastométrie évaluée par fibroscan. Trois paliers de risque sont alors identifiés : faible, intermédiaire et élevé comme résumés à la figure 2.

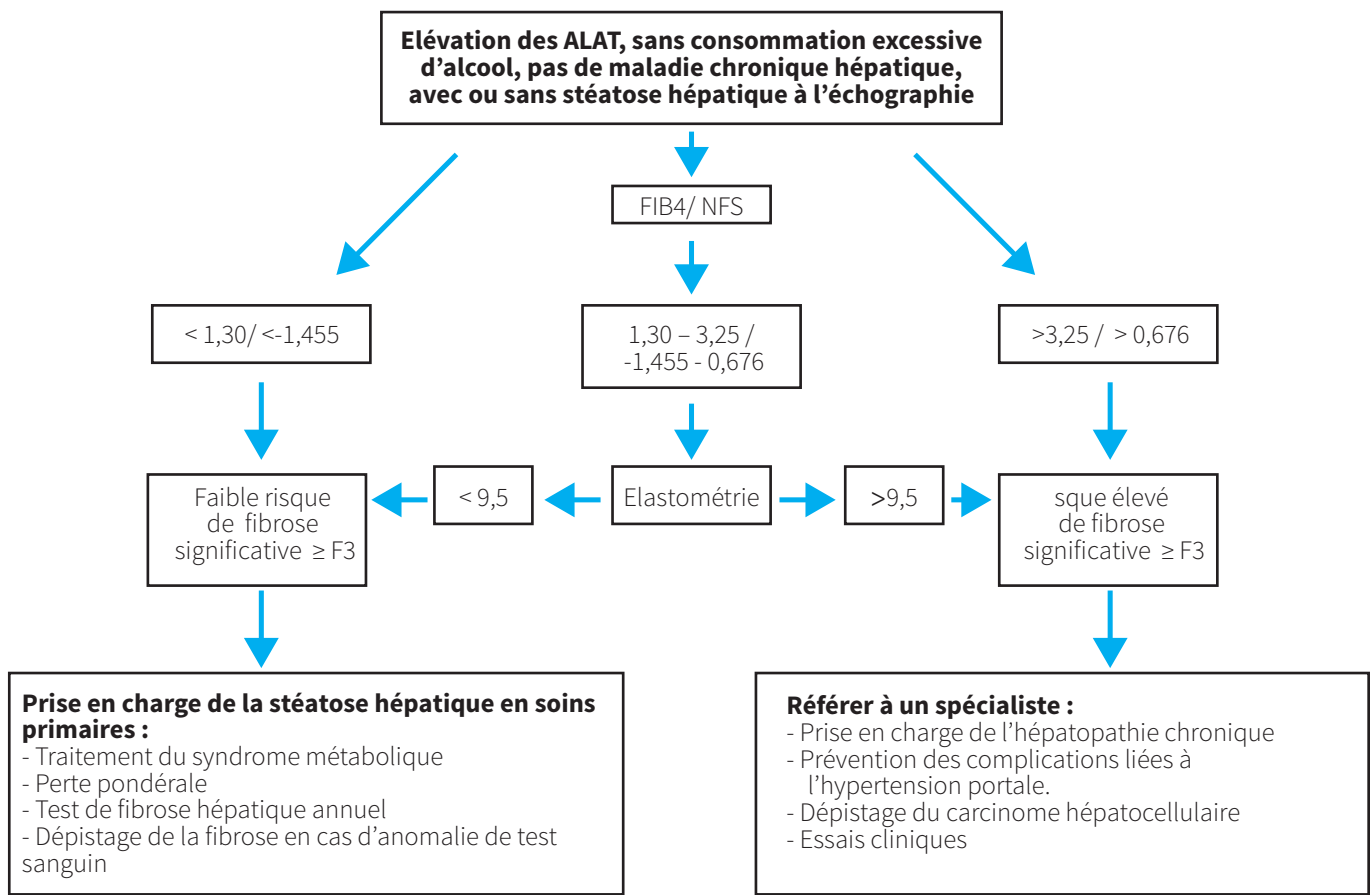


Figure 1 : Evaluation de la fibrose au cours de la NAFLD (5,6)

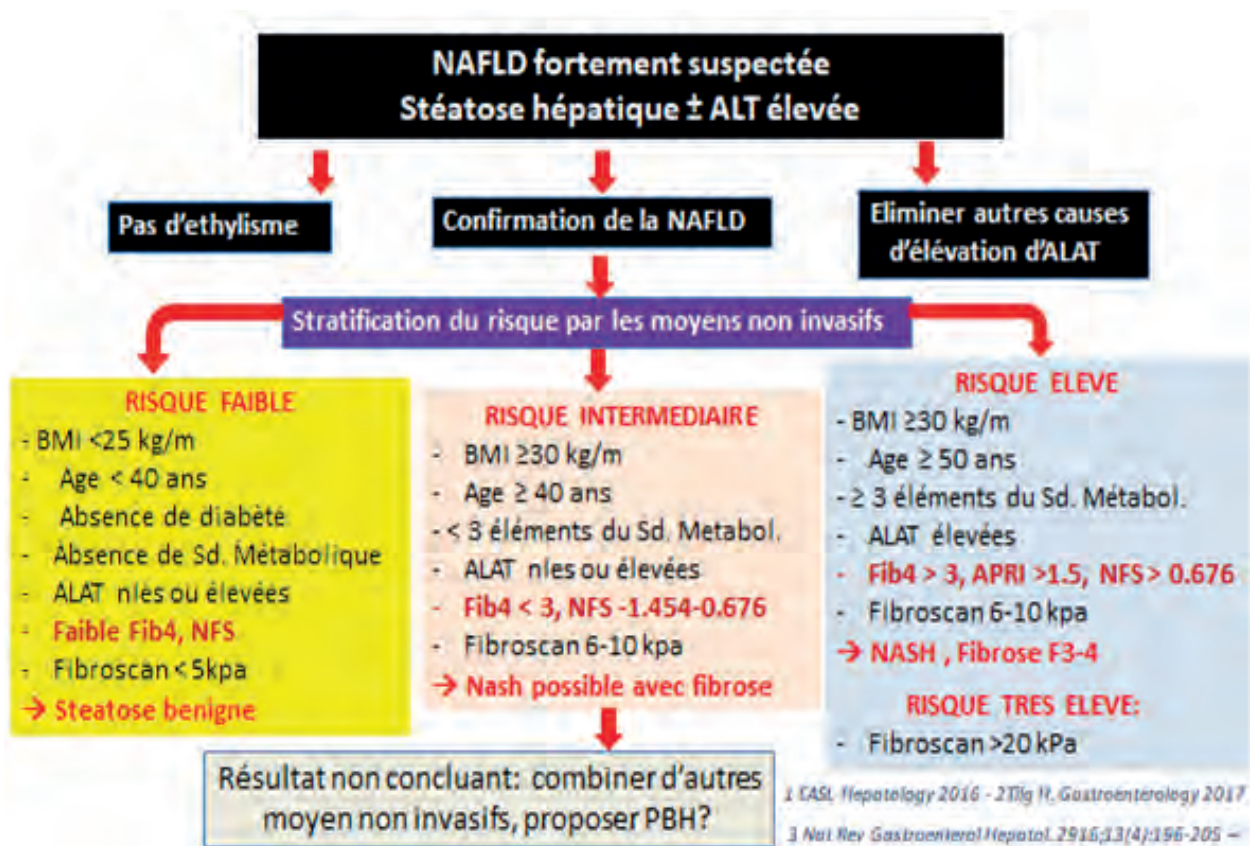


Figure 2 : Stratifications du risque de fibrose (7,8)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe jusqu'à ce jour, aucun traitement pharmacologique efficace de la NAFLD. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec modification du style de vie visant la perte pondérale, la lutte contre la sédentarité et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires. Ces mesures sont indispensables à tous les stades de la NAFLD et nécessitent la collaboration des médecins omnipraticiens, internistes et endocrinologues, cardiologues... Durant des décennies la surveillance et la prise en charge est assurée par ces cliniciens pour réduire la mortalité cardiovasculaire qui reste la première cause dans cette situation. Aux stades avancés de fibrose hépatiques et l'hypertension portale une prévention secondaire des complications de la cirrhose (décompensation, dégénérescence...) doit être réalisée dans des centres spécialisés (figure 3).

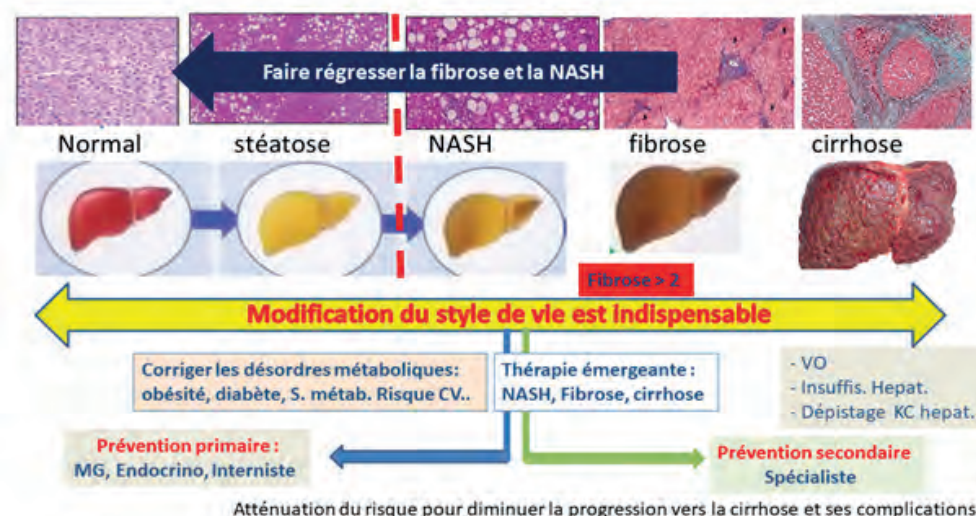


Figure 3 : comment stopper et faire régresser la NASH

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

La perte pondérale est bénéfique à tous les stades évolutifs de la NAFLD avec réduction de la stéatose pour une perte pondérale de 3% du poids initial, réduction des phénomènes inflammatoires et de la ballonisation à partir de 5% de perte pondérale, une résolution de la NASH à partir d'une perte pondérale de 7% et une régression de la fibrose hépatique à partir de 10% de perte pondérale. Le régime méditerranéen a aussi démontré son efficacité dans l'amélioration de la stéatose hépatique. Chez 278 obèses ou des sujets dyslipidémiques randomisés en un groupe sous régime méditerranéen (faible en glucides) et en un groupe sous régime faible en graisses, de meilleures réductions des paramètres de risque cardio-métaboliques, chez les sujets suivants le régime méditerranéen, étaient associées à une baisse majeure du contenu de graisse hépatique⁽⁹⁾. Une revue systématique⁽¹⁰⁾ retrouve que la modification du mode de vie avec l'exercice physique et le régime diététique par réduction de l'apport en calories, permet de réduire la surcharge en graisses avec 30.2% dans le groupe exercice physique isolé contre 49.8% dans le groupe régime diététique plus exercice physique. Cette activité physique consiste à des séances de 20 à 30 mn répétées 3 à 4 fois par semaine. Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires est indispensable avec un bon équilibre glycémique, le traitement de l'hypertension artérielle avec un bon équilibre tensionnel et le traitement de la dyslipidémie.

• Traitement médical

Aucun médicament n'a actuellement l'autorisation de mise sur le marché. La vitamine E : est un anti-oxydant, utilisé à la dose de 800 UI/j, il améliore l'activité histologique de la NASH. Il peut être utilisé chez les patients non diabétiques avec NASH prouvée histologiquement. Cependant, une augmentation du risque d'accident vasculaire hémorragique et de cancer de la prostate serait présente.

La pioglitazone : améliore la stéatose et l'inflammation sans effet sur la fibrose hépatique. Cependant, son usage au long cours est associé à une prise de poids, à un risque d'ostéoporose et à un risque de cancer de vessie.

Acide obeticholique : Le critère d'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH a été atteint chez 12 % dans le groupe placebo, 18% dans le groupe acide obeticholique 10 mg (p= 0,045) et 23% dans le groupe acide obeticholique 25mg (p= 0,0002) (11). Le critère de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose n'a pas été atteint.

La metformine et l'acide urso-désoxycholique n'ont pas amélioré significativement l'histologie hépatique et ne sont pas recommandés.

l'Elafibranor : double agoniste du Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha et du PPAR delta, l'objectif principal n'a pas été atteint et l'essai a été arrêté.

Le selonsertib (inhibiteur du apoptose signal-regulating kinase 1) n'a aucun effet sur la régression de la fibrose hépatique.

Le Cenicriviroc : antagoniste du C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) et CCR5) et Resmetirom (Agoniste sélectif thyroid hormone receptor-β) sont en cours d'essais thérapeutiques internationaux de phase 3.

• La modulation du microbiote intestinal à l'aide de prébiotiques, probiotiques, synbiotiques (combinaison d'un probiotique et d'un prébiotique), antibiotiques, voire par la transplantation fécale est une piste en cours d'évaluation⁽¹²⁾.

• La chirurgie bariatrique : par gastric by pass ou sleeve gastrectomy, est une intervention efficace pour la NASH, avec perte pondérale et amélioration histologique de la stéatose, de la stéato-hépatite et de la fibrose⁽¹³⁾. Elle doit être réservée à des indications précises après échec des mesures de modification du style de vie.

CONCLUSION

La stéatopathie dysmétabolique est l'hépatopathie la plus fréquente et constitue un réel problème de santé publique du fait des complications qu'elle engendre. Elle englobe un large spectre d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple à la cirrhose et ses complications. La NASH constitue un tournant décisif dans l'histoire naturelle de la maladie et, est associée à un risque d'évolution vers la fibrose et la cirrhose. Une NAFLD doit être suspectée devant une anomalie du bilan hépatique et/ou une image échographique évocatrice. Le risque de fibrose hépatique peut être stratifié par des moyens non invasifs simples ; le scores Fib 4 et NFS et/ou le fibroscan.

Il n'existe jusqu'à ce jour, aucun traitement pharmacologique efficace de la NAFLD. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec modification du style de vie visant la perte pondérale, la lutte contre la sédentarité, l'activité physique régulière et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires.

Elle génère à travers le monde, une recherche clinique et expérimentale très active afin de mieux dépister, mieux diagnostiquer et mieux suivre les patients.

RÉFÉRENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. incidence, and outcomes. Hepatology 2016 ; 64 : 73-84.
2. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015 ; 13 : 643-54.
3. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASLEASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016 ; 64 : 1388-402.
4. Goossens N, Hoshida Y. Gastroenterology 2016 ; 150 : 1710-7.
5. Chalasani N, et al. Hepatology. 2018 ; 67 :328-357.
6. Tsochatzis et al. J Hepatology 2019.
7. EASL Hepatology 2016
8. Tig, H gastroenterology 2017
9. Gepner Y, Shelef I, Komy O et al (2019). JHepatology 71:379-388
10. Golab P et al. Word J Gastroenterol. 2016; 22: 6318-6327.
11. Younossi ZM, Ratzin V, Loomba R et al (2019). Lancet394:2184-2196.
12. Leung C, Rivera L, Furness JB, AngusPW. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:412-425.
13. Lassailly G et al. Gastroenterology 2015; 149:379-388; quiz e315-376.