

**EPU Paris VII**



*Journée  
d'Hépatologie de  
l'Hôpital Beaujon*

Samedi 7 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris  
Porte Maillot - Niveau 3

*Organisateur scientifique*  
Professeur Dominique VALLA

*Renseignements et inscriptions*  
**BCA**  
6, boulevard du Général Leclerc  
92115 Clichy Cedex - France  
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr  
T : +33 (0)1 41 06 67 70  
F : +33 (0)1 41 06 67 79

**NASH. Quels sont les critères anatomopathologiques du diagnostic ?**

**Pierre BEDOSSA**

Service d'Anatomie Pathologique  
Hôpital Beaujon  
100, Bld du Général Leclerc  
92118 CLICHY CEDEX  
[pierre.bedossa@bjn.ap-hop-paris.fr](mailto:pierre.bedossa@bjn.ap-hop-paris.fr)

La stéatose est l'une des lésions élémentaires des plus communes en pathologie hépatique. Elle s'intègre généralement dans un contexte associant une histoire clinique (alcool, virus, médicament...) et, parfois, d'autres signes anatomopathologiques (corps de Mallory, mitochondries géantes...) Depuis les travaux de J. Ludwig en 1980, il est apparu qu'une fraction importante des stéatoses s'intégrait dans une entité clinicopathologique associant la stéatose à des perturbations métaboliques entrant dans le cadre défini mais encore mouvant du syndrome métabolique (1). Cette entité a pour dénomination la plus courante « stéatohépatite non alcoolique » (*non alcoholic steatohepatitis* ou *NASH*). Elle recouvre en fait une association de lésions, très variable selon les pathologistes, mais dont le signe cardinal est la stéatose. Il conviendrait donc mieux de dénommer cette entité : **stéatopathie métabolique**.

D'un point de vue anatomopathologique, il y a consensus sur deux lésions ; la stéatose et la fibrose (2).

### 1. La stéatose

La **stéatose** est le critère essentiel, nécessaire au diagnostic. Elle est très généralement macrovésiculaire réalisant des vacuoles de taille visible à l'échelle du microscope optique sans coloration spécifique. La stéatose microvacuolaire est très rare. Ce terme doit être réservé aux lésions où les hépatocytes, augmentés de volume, ont un aspect spumeux correspondant à l'accumulation de graisses visibles uniquement sur des colorations spécifiques (coloration à l'huile rouge ou au noir soudan). La présence de plusieurs vacuoles de petite taille au sein d'un seul hépatocyte ne devrait pas relever du terme de stéatose microvacuolaire. La stéatose doit être quantifiée, soit en pourcentage, soit en tiers (stéatose minimale < 30%, modérée de 30 à 60%, sévère >60%). Cette évaluation semiquantitative est reproductible entre différents pathologistes. La stéatose métabolique (tout comme la stéatose alcoolique mais à la différence de la stéatose associée au virus de l'hépatite C) est systématisée à la région centrolobulaire. Bien qu'il n'existe pas de définition du seuil minimal requis, une stéatose inférieure à 5% (10% pour certains) n'est pas considérée comme pathologique. En conséquence, toute biopsie du foie mettant en évidence une stéatose > 10% des hépatocytes, isolée ou associée à d'autres lésions histopathologiques chez un patient pour lequel les étiologies classiques (alcool, virus C) ont été éliminées et qui est porteur d'un syndrome métabolique peut être qualifiée de stéatopathie métabolique. La stéatose métabolique est habituellement moins abondante que la stéatose alcoolique, et volontiers constituée par des vacuoles de petite taille.

## 2. La fibrose

Dans la stéatopathie métabolique, **la fibrose** est en tout point similaire à la fibrose des maladies alcooliques du foie. Elle diffère fondamentalement de celle observée dans les hépatites virales chroniques de sorte qu'il est logique de suggérer que sa physiopathologie en est différente. Typiquement, la fibrose prédomine dans la région centrolobulaire réalisant un épaississement de la paroi veineuse et surtout un feutrage fibrillaire de la paroi des sinusoides de la région centrolobulaire. Il est maintenant admis que, dans ce contexte, la fibrose peut également et précocement se développer dans la zone portale et périportale (3).

Un score de fibrose a été récemment proposé (4):

Stade 1 a et b : fibrose de la région pericentrolobulaire isolée (a : minime, b : modérée)

Stade 1c : fibrose périportale isolée

Stade 2 : fibrose périportale et centrolobulaire sans ponts

Stade 3 : fibrose en pont

Stade 4 : cirrhose

Ce score prend en compte tous les aspects qui peuvent être rencontrés dans le contexte des stéatopathies métaboliques.

L'association d'une fibrose à la stéatose, quelle que soit son stade traduit un cap évolutif dans la stéatopathie métabolique et est, en soi, un facteur de risque d'une évolution cirrhogène.

## 3. Inflammation et souffrance hépatocytaire

S'il existe un consensus quant à l'évaluation de la stéatose et la fibrose, la situation est plus complexe quant aux lésions inflammatoires et aux critères différenciant une stéatose d'une stéatohépatite non alcoolique. Initialement, l'acronyme NASH (pour Non-Alcoholic SteatoHepatitis) impliquait l'association à la stéatose de lésions inflammatoires et de souffrance hépatocytaire (« hépatite »). Ces lésions inflammatoires exposeraient à un risque plus important d'évolution délétère vers la fibrose puis la cirrhose. Se calquant sur l'histoire naturelle des hépatites chroniques virales, les pathologistes ont suggéré de regrouper ces signes dans un grade semi-quantitatif « d'activité ». Or la situation est bien différente et il n'y a pas de consensus entre les pathologistes sur ce point : il existe à l'heure actuelle autant de définitions de NASH que de pathologistes... Dans le registre des lésions de souffrance hépatocytaires et d'inflammation on peut identifier les lésions suivantes :

- **La ballonnisation hépatocytaire** : les hépatocytes sont augmentés de taille et leur cytoplasme est clarifié. La signification de cette lésion est inconnue ; mécanisme adaptatif ou marqueur précoce de mort cellulaire ? La ballonnisation n'est habituellement associée ni à un infiltrat inflammatoire ni à des lésions de nécrose ou d'apoptose hépatocytaire de sorte que le devenir d'un hépatocyte ballonné est

difficile à préciser. Cette lésion semble fréquente dans le contexte d'une stéatopathie métabolique. Cependant sa prévalence est très variable selon les séries car le consensus sur la définition lésionnelle reste flou. Au point que certains définissent ces lésions sur des critères proches de variations artefactuelles. C'est dans les hépatocytes ballonnés que peuvent se développer les corps de Mallory.

- **L'infiltrat inflammatoire.** Il est habituellement minime, très différent de l'infiltrat des hépatites virales ou des hépatites alcooliques. Il se caractérise généralement par quelques cellules inflammatoires mononuclées (lymphocytes, macrophages) parfois associé à quelques polynucléaires neutrophiles. Il peut se localiser dans l'espace porte, à la jonction entre espace porte et lobule ou au sein du lobule. La modicité de cet infiltrat inflammatoire pousse à émettre des doutes quant à son rôle exclusif dans l'émergence et l'aggravation de la fibrose dans les stéatopathies métaboliques justifiant la recherche d'autres mécanismes, différents du simple paradigme, inflammation-fibrose.
- **La nécrose hépatocytaire :** Il s'agit en fait d'hépatocytes en apoptose. La nécrose est focale, généralement unicellulaire, et sans topographie préférentielle au sein du lobule.

#### 4 - Les autres lésions

**Les noyaux glycogéniques :** il s'agit d'un aspect clarifié et vitreux de la matrice des noyaux hépatocytaires. Particulièrement fréquents dans le diabète, les noyaux glycogéniques prédominent dans les hépatocytes périportaux.

Les corps de Mallory. Ils sont rares dans les stéatopathies métaboliques (à l'exception de certaines étiologies) et lorsqu'ils sont présents sont peu nombreux et généralement peu caractéristiques

**La surcharge en fer** est généralement minime, limitée à une surcharge des cellules de Kupffer

**Les mitochondries géantes** constituent des inclusions cristallines intrahépatocytaires. Elles sont fréquentes lorsqu'elles sont cherchées par microscopie électronique. Elles ne présentent pas de systématisation lobulaire.

#### 5 – Synthèse

Si les lésions élémentaires rencontrées dans l'atteinte hépatique du syndrome métabolique sont bien identifiées, leurs nomenclatures, leurs physiopathologies et leurs pronostics restent confus. Tout le monde s'accorde néanmoins pour faire de la stéatose la lésion centrale, nécessaire au diagnostic de sorte qu'il est logique d'intégrer l'ensemble de ces observations

sous le terme générique de stéatopathie métabolique lorsque, bien entendu, la preuve du syndrome métabolique a été apportée. La fibrose est un signe de gravité dont les critères morphologiques sont également bien établis et décrits dans un score semiquantitatif. Encore faut-il garder en mémoire la possibilité d'une variabilité d'échantillonnage, sans doute moins importante que dans l'hépatite C.

En revanche la prévalence des autres lésions et leur rôle, dans l'aggravation de la maladie et en particulier dans l'émergence de la fibrose, restent incertains de sorte que la distinction entre stéatose et stéatohépatite métabolique reste floue. Certains pathologistes, à l'instar des hépatites virales chroniques ont voulu définir un grade d'activité faisant jouer une part importante tantôt aux lésions inflammatoires, tantôt à la ballonisation, tantôt à la stéatose elle-même. Compte tenu de la méconnaissance actuelle de la physiopathologie de ces lésions, il est risqué de mettre en exergue tel ou tel type de lésion comme ayant une valeur pronostique particulière. Une analyse descriptive mentionnant la présence de ces lésions lorsqu'elles sont significatives paraît préférable à un authentique score d'activité.

#### **Références :**

- 1- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
- 2- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004 Feb;24(1):3-20.
- 3- Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):475-83
- 4- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21.