

## **Stéatopathies : un seul concept ?**

Antoine Hadengue

Hôpitaux Universitaires de Genève

Comme ainsi soit qu'on ne puisse guérir une maladie qu'on ne la connaisse parfaitement, et qu'on ne la puisse parfaitement connaître sans en bien établir l'idée particulière ... je suis d'avis qu'il soit phlébotomisé libéralement, c'est-à-dire que les saignées soient fréquentes et plantureuses.

*Molière, Monsieur de Pourceaugnac*

Alors que nous avons appris à « distinguer » les étiologies des stéato-hépatites comme séparées, voire mutuellement exclusives (par exemple NASH vs ASH), une accumulation de données récentes suggère que les mécanismes et les facteurs de risque pourraient être communs à la majorité des stéato-hépatites, quelle que soit l'étiologie « classique » retenue.

L'idée de cet exposé est de résumer les données récentes qui confortent ce point de vue, puis d'en explorer les conséquences logiques pour le clinicien qui traite un malade atteint de stéato-hépatite. Il s'entend que cette réflexion clinique « exploratoire » n'aura d'autre ambition que de générer des hypothèses de travail. Par principe, ces hypothèses, toutes logiques qu'elles soient, devraient être testées au préalable par des études cliniques. **Les**

### **stéato-hépatites : points communs**

Alors que les grandes étiologies de stéato-hépatites (citées dans le tableau 1) apparaissent distinctes, ou même mutuellement exclusives, les stéatohépatites partagent

1. **une définition histologique** commune (sur laquelle nous ne reviendront pas) : la coexistence de stéatose, de ballonnisation hépatocytaire et d'un infiltrat lobulaire comportant la présence de polymorphonucléaires (Brunt, 2005). Les hépatologues formés à confronter la maladie à la biopsie hépatique de leurs patients seront sensibles à cet argument : Les différences anatomopathologiques entre les stéatohépatites de différentes étiologies sont véritablement minimales.
2. **des mécanismes physiopathologiques** similaires pour ce qui concerne
  - la genèse de la stéatose elle-même
  - la transition vers la stéatohépatite
3. **des facteurs de risque épidémiologique**, dominés par l'âge et l'obésité

Tableau 1. Etiologies classiques des stéatohépatites

Alcool (ASH)	
Non-alcoolique (NASH)	
Médicaments	
	AINS
	Cordarone
	Méthotrexate
	Tamoxifène
	Irinotecan (CASH)
	...
Pullulation bactérienne intestinale (anse « borgne »)	
Nutrition parentérale	
A-Betalipoprotéïnémie	

## Mécanismes des stéatopathies

### A. La stéatose

Il n'y a en théorie que trois mécanismes d'accumulation de triglycérides dans l'hépatocyte :

1. une augmentation de la lipogenèse, elle-même sous le contrôle de gènes comme SREBP-1, Fatty Acid Synthase et d'autres gènes induits par exemple lors d'une élévation de l'insulinémie, de la glycémie, lors la consommation d'alcool ou encore de l'infection de cultures d'hépatocytes par HCV
2. une diminution de l'oxydation mitochondriale des graisses, elle-même sous le contrôle du récepteur nucléaire PPAR- $\alpha$ . Cette fonction mitochondriale est altérée lors de maladies mitochondriales, sous l'effet de toxiques comme l'alcool ou certains médicaments, ou encore l'infection virale C
3. une diminution de l'export des triglycérides hors de l'hépatocyte (mitochondrial Transfer Protein, aboutissant à l'assemblage des VLDL), probablement aussi en cause dans la consommation d'alcool et l'hépatite C.

Le Tableau ci-dessous résume la place de ces mécanismes dans les trois grandes causes de stéatopathies que nous avons choisies comme exemples. J'ajoute une autre donnée à mon avis significative :

**Tableau 2. Comment accumule-t-on de la graisse ?**

	Synthèse $\uparrow$	$\beta$ -oxydation $\downarrow$	Export
ASH	+	+	+
NASH	+	+	+
MED. (ex. Tamoxifène)	?	?	?
<b>Autres données significatives...</b>			
Veillessement		+	

## B. La stéatohépatite

Beaucoup de données récentes viennent conforter l'analyse que les stéatohépatites partagent plusieurs mécanismes majeurs. Par souci de concision, je résume dans le tableau 2 les principaux points communs des stéatohépatites alcoolique, « non-alcoolique » et médicamenteuse sur trois grands sujets :

1. la résistance à l'insuline.
2. le stress oxydatif
3. l'endotoxémie

Tableau 3. Grands mécanismes impliqués dans la genèse des stéato-hépatites

	<u>Endotoxémie</u>	<u>Stress oxydatif</u>	<u>Résistance à l'insuline</u>
ASH	++	++	+
NASH	+	+	++
MED. (ex. Tamoxifène)			+
<b>Autres données significatives...</b>			
Méthotrexate			+
Irinotecan (CASH)		+	+
Pullulation intestinale	+		
Vieillesse		+	+

## C. Facteurs de risque de stéatohépatite

L'obésité et le syndrome métabolique sont des facteurs de risque reconnus de survenue d'une maladie alcoolique du foie. C'est plus récemment que des observations similaires ont été faites à propos des stéatopathies de cause médicamenteuse. A titre d'exemple, nous commenterons trois articles récents confirmant que les toxicités du tamoxifène, du

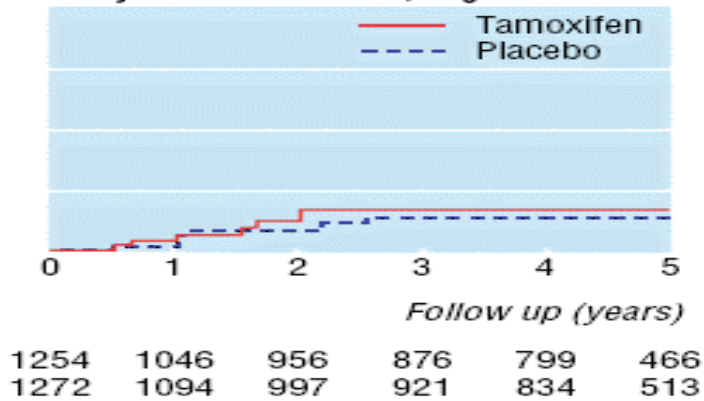
méthotrexate et de l'irinotecan sont significativement plus fréquentes chez l'obèse ou le diabétique.

Tableau 4. Facteurs identifiés comme associées au risque de progression d'une stéato-hépatite

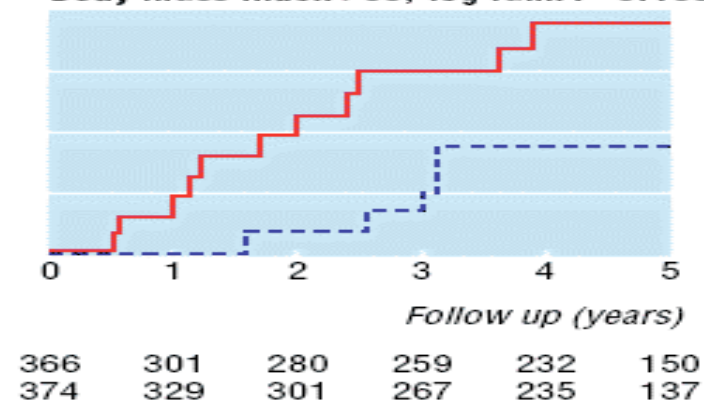
<b>Mécanisme correspondant</b>	(Endotoxinémie)	(Stress oxydatif)	(Résistance à l'insuline)
<b>Indicateur clinique</b>	<b>Pullulation Intestinale</b>	<b>Charge en fer Déficit vit.</b>	<b>BMI Score HOMA</b>
ASH	++	++	+
NASH	+	+	++
MED. (ex. Tamoxifène)	?	?	+
<b>Autres données significatives...</b>			
Méthotrexate	?	?	+
Irinotecan (CASH)	+	+	+

Exemple de stéatohépatite « médicamenteuse » favorisée par l'existence d'un syndrome métabolique : le tamoxifène (Bruno et al. BMJ 2006).

**Body mass Index <25, log rank P=0.723**



**Body mass Index >30, log rank P=0.108**



**Pour la pratique, trois messages cliniques...**

1. le score HOMA ( ) est bien corrélé à la résistance à l'insuline. Le calcul de ce score donne probablement une indication précieuse chez tous les patients atteints de stéatopathie, qu'elle soit ou non présumée d'étiologie « non-alcoolique ». Ainsi, par exemple, est-il sans doute justifié de tenir compte du HOMA au moment de la prescription d'un traitement par le méthotrexate ou le tamoxifène.
2. la charge en fer (et sans doute la déplétion en vitamines anti-oxydantes lors d'une dénutrition) sont des cofacteurs du stress oxydatif, mécanisme commun aux stéatohépatites.

3. Devant une stéatopathie de cause supposée définie (par exemple alcoolique), la prise en charge des « cofacteurs », je veux dire tout ce qui n'est pas « l' étiologie dominante » est sans doute très importante. Voici pourquoi, après d'autres, je pense que le surpoids et la résistance à l'insuline, la surcharge en fer et la dénutrition sont des cibles thérapeutiques importantes dans la maladie alcoolique du foie.

**... et deux hypothèses, à tester par des études prospectives**

**Hypothèse 1.** Les causes des stéatopathies pourraient être additives. On peut imaginer un « score de risque de stéatohépatite ». La validation d'un tel score clinique demandera des années d'effort, mais il pourrait prendre en compte, quelle que soit l'étiologie jugée principale de la stéatohépatite, les facteurs suivants :

- Alcool (nombre d'unités par jour)
- . HOMA
- . Equilibre oxydatif (Ferritinémie / Sat Tf / ...)
- . Translocation bactérienne (test de perméabilité ?)
- . Inflammation (CRP ultrasensible, TNF / TNF R1...)
- . Age

**Hypothèse 2.** Les traitements qui sont efficaces au cours d'un type de stéatohépatite pourraient l'être aussi au cours d'une stéatohépatite d'un autre type. Ainsi, par exemple, un traitement démontré efficace au cours d'une hépatite non-alcoolique mériterait peut-être une évaluation au cours d'une stéatohépatite alcoolique (ou inversement !).

L'exercice physique et les traitements visant à réduire la résistance à l'insuline doivent-ils être envisagés au cours de la maladie alcoolique du foie ? Les traitements ciblant la

réaction inflammatoire (stéroïdes ou autres) ont-ils un intérêt au cours de stéatohépatites d'autres étiologies ?

Il va de soi que ces hypothèses, toutes logiques qu'elles soient avec les données d'aujourd'hui, sont trop préliminaires pour guider une prise en charge clinique. Elles méritent d'être testées par des études prospectives.

**Bibliographie :**

1. Bruno et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005 ; 10 : 1136.
2. Rosenberg et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *Journal of Hepatology* 2007 ; 46 :1111.