

## NASH : le rôle de l'anatomopathologiste

### Professeur Pierre Bedossa

*Service Anatomopathologie Digestive  
Hôpital Beaujon, Université Paris-Diderot  
Clichy*

Au cours des hépatopathies steatosiques non alcooliques (en anglais **NAFLD**, Non alcoholic fatty liver diseases) les lésions hépatiques sont d'intensité variable et leur sévérité est mal corrélée aux signes cliniques et biologiques. La biopsie hépatique n'est pas indiquée à titre systématique mais c'est le seul examen qui permet de préciser l'intensité et le type histologique de l'atteinte hépatique, permettant, dans une certaine mesure d'en établir le pronostic. Elle s'impose également dans le contexte de comorbidités ou il est nécessaire de faire la part de la responsabilité des différents facteurs potentiels de maladie hépatique.

Ainsi l'analyse anatomopathologique permet d'identifier plusieurs cadres morphologiques :

- **La stéatose.** C'est l'accumulation de triglycéride dans le cytoplasme des hépatocytes en lieu et place des organites intra-cellulaires. Dans le contexte des hépatopathies steatosiques non alcooliques, la stéatose est macro- ou médiovésiculaire (grosse vésicule de graisse déplaçant le contenu cellulaire) et prédomine dans la région centro-lobulaire. La stéatose est rarement microvésiculaire. La biopsie permet de détecter une stéatose peu abondante non visible en imagerie et d'évaluer précisément sa quantité (Grade 1 : 5 à 30% des hépatocytes, Grade 2 : 30 à 60%, grade 3 > 60%). Lorsque la stéatose est pure, le risque d'évolution vers la fibrose n'est pas démontré et les lésions peuvent régresser après suppression du facteur de risque.

- **La stéatohépatite** (en anglais **NASH**, Non Alcoholic SteatoHepatitis) ; c'est une lésion inflammatoire et évolutive qui associe à la stéatose, d'une part des signes de souffrance des hépatocytes (ballonisation et clarification avec augmentation de taille des hépatocytes qui apparaissent arrondis et clarifiés avec perte d'expression de la cytochrome c, et d'autre part un infiltrat généralement discret de cellules inflammatoires polymorphes dans le lobule hépatique. D'autres lésions (corps de Mallory, corps apoptotique, inflammation portale, fibrose...) sont possibles mais non nécessaires au diagnostic de stéatohépatite. La stéatohépatite correspond à l'activité de la maladie pour lequel il existe plusieurs scores histologiques (SAF, NAS). La stéatohépatite est un facteur de risque prédisposant au développement de la fibrose.

- **la fibrose** ; c'est la conséquence délétère des lésions inflammatoires de stéatohépatite et le principal facteur de morbidité et de mortalité hépatique dans la NAFLD. Elle se caractérise par une topographie particulière assez caractéristique du moins au début de la maladie (atteinte prédominante de la zone 3 du lobule hépatique et dépôts fibreux périnusoidaux). Tous les stades sont possibles depuis la fibrose discrète pericentrolobulaire à la cirrhose évoluée. Le stade de fibrose est évalué par le score de Kleiner (stade 1a : fibrose centrolobulaire et périnusoidale minime, 1b : fibrose centrolobulaire marquée, 1c : fibrose portale, stade 2 : fibrose centrolobulaire et portale, stade 3 : fibrose septale, stade 4 : cirrhose). (5)

- **le carcinome hépatocellulaire (CHC)** ; c'est une complication majeure des hépatopathies steatosiques non alcooliques et dans ce contexte le CHC peut survenir avant le stade de cirrhose.

- **autres lésions** : les hépatopathies steatosiques non alcooliques réalisent un cadre étiologique regroupant différentes étiologies. Il n'est donc pas rare d'observer, outre les lésions décrites ci-dessus, des lésions histologiques spécifiques de la maladie causale (fibrose sinusoidale dans le diabète, nodule lymphocytaire portal dans l'hépatite C....)

Enfin, il n'est pas exceptionnel que le foie soit histologiquement normal malgré une exposition aux facteurs de risque du syndrome métabolique (obésité, diabète de type 2...).

Au total, la NASH réalise un sous-groupe au sein de l'ensemble des NAFLD défini par des critères histologiques et un pronostic potentiellement péjoratif. Si cette dichotomie à l'avantage de la clarté, les critères histologiques qui président à la séparation entre stéatose simple et NASH restent arbitraires et, compte tenu des connaissances actuelles, il apparaît sans doute plus réaliste de considérer la NAFLD comme un spectre lésionnel continu dont il est important de préciser les facteurs de risque évolutif et où la biopsie permet de situer un patient sur cette échelle de gravité.

#### Références :

- *Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413-1419.*
- *Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-2474.*
- *Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, Ratziu V, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2011; 54: 344-353.*
- *Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology 2012. Epub ahead of print*
- *Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, Goodman Z. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. Hepatology 2011; 53:1874-1882.*
- *Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41:1313-1321.*
- *Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. J Hepatol 2008;48:821-828.*