

NASH : vers une meilleure compréhension ?

Catherine Postic

Département Endocrinologie Métabolisme et Cancer
Institut Cochin INSERM U1016 CNRS UMR8104
Paris

La prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique est en augmentation constante dans les pays industrialisés. Cette pathologie, qui se caractérise par une accumulation excessive de lipides dans le foie, est fortement associée au syndrome métabolique, défini par l'existence de troubles tels qu'une obésité abdominale, une résistance à l'insuline avec ou sans hyperglycémie, une dyslipidémie et une hypertension. La stéatose hépatique fait partie d'un large spectre d'atteintes hépatiques regroupées sous le terme de NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) ou stéato-hépatopathies non alcooliques. Parmi les NAFLD, on distingue ainsi la simple stéatose et la NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) caractérisées par une stéatose associée à la présence de lésions inflammatoires évolutives responsables de l'apparition d'une fibrose et d'une cirrhose pouvant se compliquer de carcinome hépatocellulaire.

Il a été proposé en 1998 un modèle permettant d'expliquer la pathogénie des NAFLD. Selon ce modèle des deux attaques (hits), l'accumulation de lipides dans le foie constitue une première phase adaptative qui fragilise les cellules, les rendant ainsi plus sensibles aux agressions telles que le stress oxydatif, la peroxydation lipidique, le stress du réticulum endoplasmique et à certaines cytokines conduisant à l'inflammation et à la fibrose. Ainsi, bien que chez certains individus, la stéatose demeure bénigne, elle évolue en stéato-hépatite chez 10 à 20 % des patients obèses et résistants à l'insuline. Lors du développement de la stéatose hépatique, les lipides qui s'accumulent dans le foie sont majoritairement des triglycérides, issus de l'estérification de trois acides gras avec un glycérol-3-phosphate. Si il est désormais bien admis dans la littérature que l'accumulation de triglycérides n'est pas délétère *per se*, des études récentes suggèrent que l'accumulation d'espèces lipidiques particulières telles que les acides gras saturés ou celle d'intermédiaires lipidiques cytotoxiques tels que les céramides et/ou les diacylglycerols seraient responsables de la transition entre la stéatose simple et la stéato-hépatite et de la détérioration de la sensibilité à l'insuline hépatique.

Des données récentes suggèrent que la lipogenèse (synthèse *de novo* d'acides gras à partir du glucose) qui contribue pour 30% au stockage de triglycérides dans le foie des patients atteints de la maladie, pourrait un rôle important dans la transition entre stéatose simple et stéato-hépatite. La découverte du facteur de transcription ChREBP (*Carbohydrate Responsive Element Binding Protein*), qui relaie l'action du glucose sur l'expression des gènes de la lipogenèse, a permis des avancées importantes dans la compréhension du contrôle du métabolisme hépatique. Nos études récentes ont étudié la contribution de ChREBP au développement de la stéatose hépatique et en particulier son rôle dans la balance entre les effets potentiellement bénéfiques et/ou délétères des acides gras. ChREBP apparaît comme un déterminant central de la physiopathologie de la stéatose hépatique et pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante.