

Hépatopathies dysmétaboliques ou l'autre facette de l'insulinorésistance

M. LAHCENE

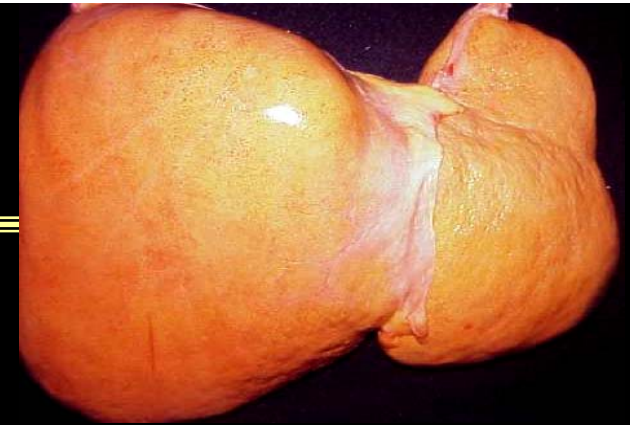
Service de Médecine Interne
Hôpital de Kouba

11^{ème} Journée FMC de l'hôpital de Kouba - 04 Juin 2009

Objectifs

- Savoir évoquer une hépatopathie dysmétabolique
- Savoir différencier une stéatose pure d'une stéatohépatite non alcoolique
- Connaître les grands principes du traitement

Introduction



- Hépatopathie dysmétabolique =
ou stéatopathie : métabolique ou non alcoolique
ou "foie gras non alcoolique"
- Caractéristiques cliniques et histologiques
identiques à une hépatopathie alcoolique
sans ou peu d'ingestion d'alcool (< 20 g/j)

**Maladie hépatique émergente
secondaire à l'insulinorésistance**

2 formes de pronostic distinct

□ Stéatose hépatique isolée

accumulation de TG dans les hépatocytes

➡ **bénigne**

□ Stéatohépatite non alcoolique = SHNA

ou non alcoholic steatohepatitis = **NASH**

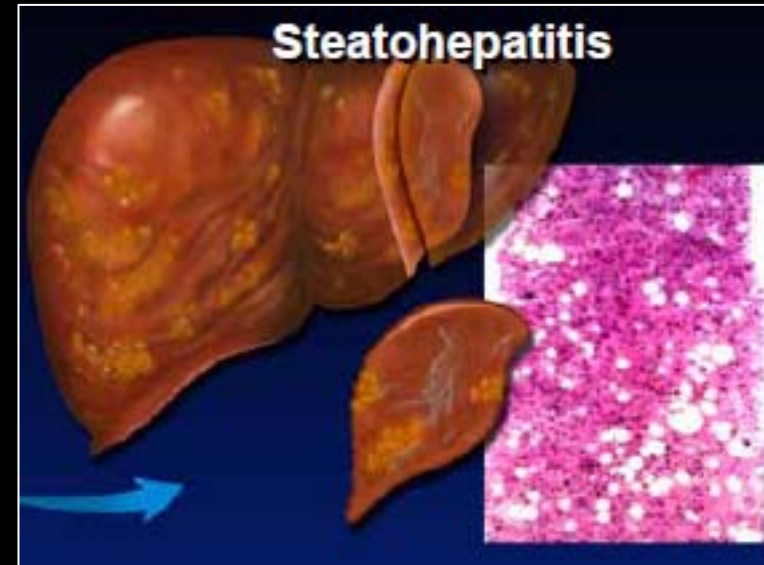
ou stéatohépatite métabolique

➡ **potentiellement grave**

progression en fibrose➡ cirrhose➡ CHC

Stéatopathie métabolique

Spectre de la pathologie hépatique



Historique

- **Egypte, 2500 ans avant JC :**
production de **foie gras** d'oies et de canards
- **Chez l'homme : Zelman, 1952**
maladie du foie chez le sujet très obèse

1^{ère} description de NASH

[Mayo Clin Proc](#) 1980 Jul;55(7):434-8.

Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.

[Ludwig J](#), [Viggiano TR](#), [McGill DB](#), [Oh BJ](#).

Nonalcoholic steatohepatitis is a poorly understood and hitherto unnamed liver disease that histologically mimics alcoholic hepatitis and that also may progress to cirrhosis. Described here are findings in 20 patients with nonalcoholic steatohepatitis of unknown cause. The biopsy specimens were characterized by the presence of striking fatty changes with evidence of lobular hepatitis, focal necroses with mixed inflammatory infiltrates, and, in most instances, Mallory bodies; Evidence of fibrosis was found in most specimens, and cirrhosis was diagnosed in biopsy tissue from three patients. The disease was more common in women. Most patients were moderately obese, and many had obesity-associated diseases, such as diabetes mellitus and cholelithiasis. Presence of hepatomegaly and mild abnormalities of liver function were common clinical findings. Currently, we know of no effective therapy.

Pourquoi rechercher une stéatopathie métabolique?

- **Fréquence très élevée**
- Gravité potentielle
- Marqueur sensible d'insulinorésistance

La prévalence de la stéatopathie métabolique est très élevée

- USA¹ : **20-30%** de la pop. générale

- Italie du nord² : **15%** “ ”

- Asie³ : **12-24%** ” ”

¹Farrell GC et al. J Gastroenterol Hepatol 2007:775-777

²Bellantani S et al. Ann Intern Med 200:112-7

³Chitturi S et al. J Gastroenterol Hepatol 2004:368-74

La prévalence de la stéatopathie métabolique est très élevée

En augmentation parallèlement
à celle de l'obésité

Prévalence globale de la SHNA

- Population générale¹ : **3%**
USA, France
- Etude autopsique² : **6%**
n=351 sujets non alcooliques
- Etudes histologiques³ : **25%**
des cytolyses inexpliquées

¹Ratziu, Gastroenterol Clin Biol 2007 ²Wanless IR et al. Hepatology 1990

³Shet et al. Ann Intern Med 1997

La prévalence de la SHNA est plus élevée au cours de l'obésité

- **Etude autopsique** : n=351 sujets non alcooliques
 - Obèses : 18%
 - Non obèses : 3%

Wanless IR et al. Hepatology 1990

- **Etudes histologiques** :
25%¹ - 30%² des obèses

¹Shet et al. Ann Intern Med 1997

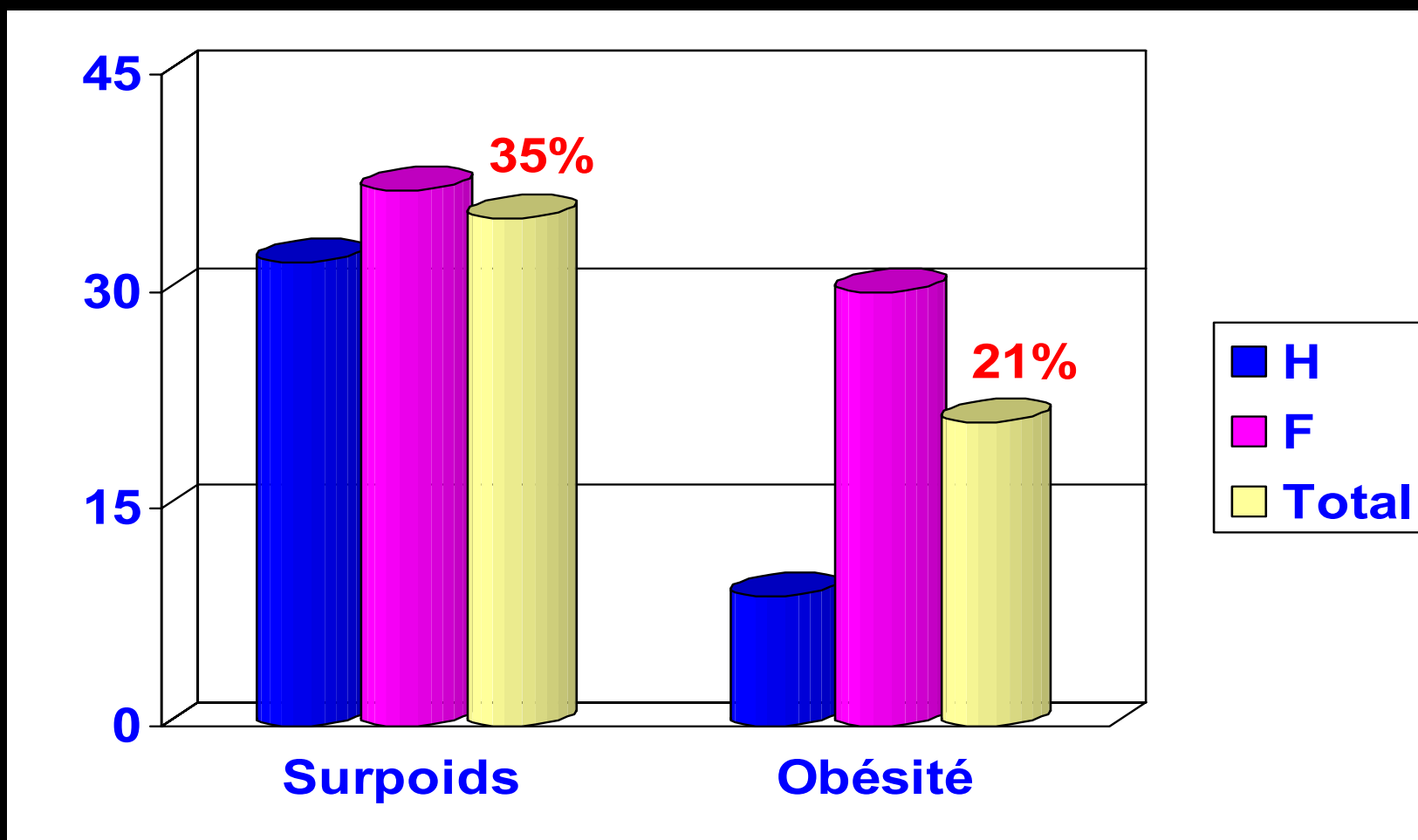
²Diaz E. FMC-HGE 2008

Prévalence de la stéatopathie métabolique en Algérie



Prévalence de l'obésité en Algérie

TAHINA 2007 : $n \cong 32.000$, age : 35-70 ans



Pourquoi rechercher une stéatopathie métabolique?

- Fréquence élevée
- **Gravité potentielle**
- Marqueur sensible d'insulinorésistance

La stéatose isolée a un bon pronostic hépatique

- 4 séries
- 244 patients biopsiés, suivis jusqu'à 21 ans
- 3 cirrhoses
- 1 mort du foie

La SHNA est une cause fréquente d'hépatopathie chronique

- France : 3^o cause d'hépatopathie chronique
- USA : 1^{ère} cause “ ”
- 1^{ère} cause des cirrhoses cryptogénétiques

La SHNA est associée à un risque élevé de maladie sévère du foie

- Cirrhose : 10% à 10-15 ans
- CHC : 7% à 10 ans

Eckstedt M et al. Hepatology 2006;44:865

Sanyal AJ et al. Hepatology 2006;43:682

La SHNA est responsable d'une surmortalité

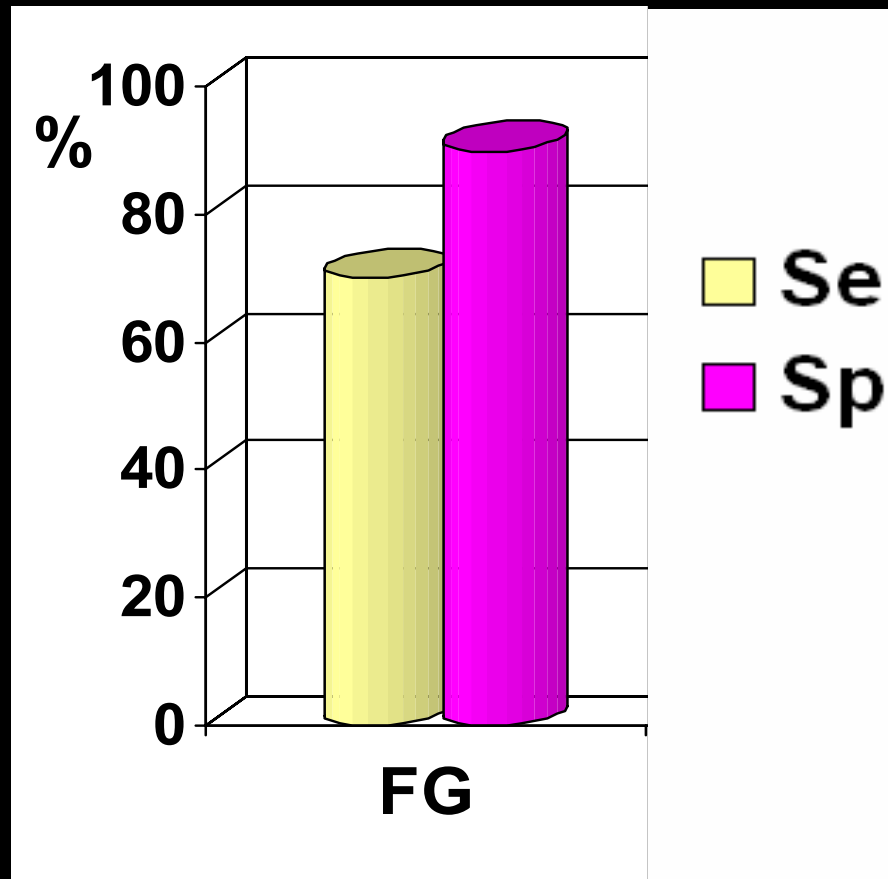
	Suède - CHU (14 ans)	
	NASH (71)	Stéatose isolée (68)
Décès	26%	12%
Foie	2,8%*	0
CV	15,6%*	8,6%

Pourquoi rechercher une stéatopathie métabolique?

- Fréquence élevée
- Gravité potentielle
- **Marqueur sensible d'insulinorésistance**

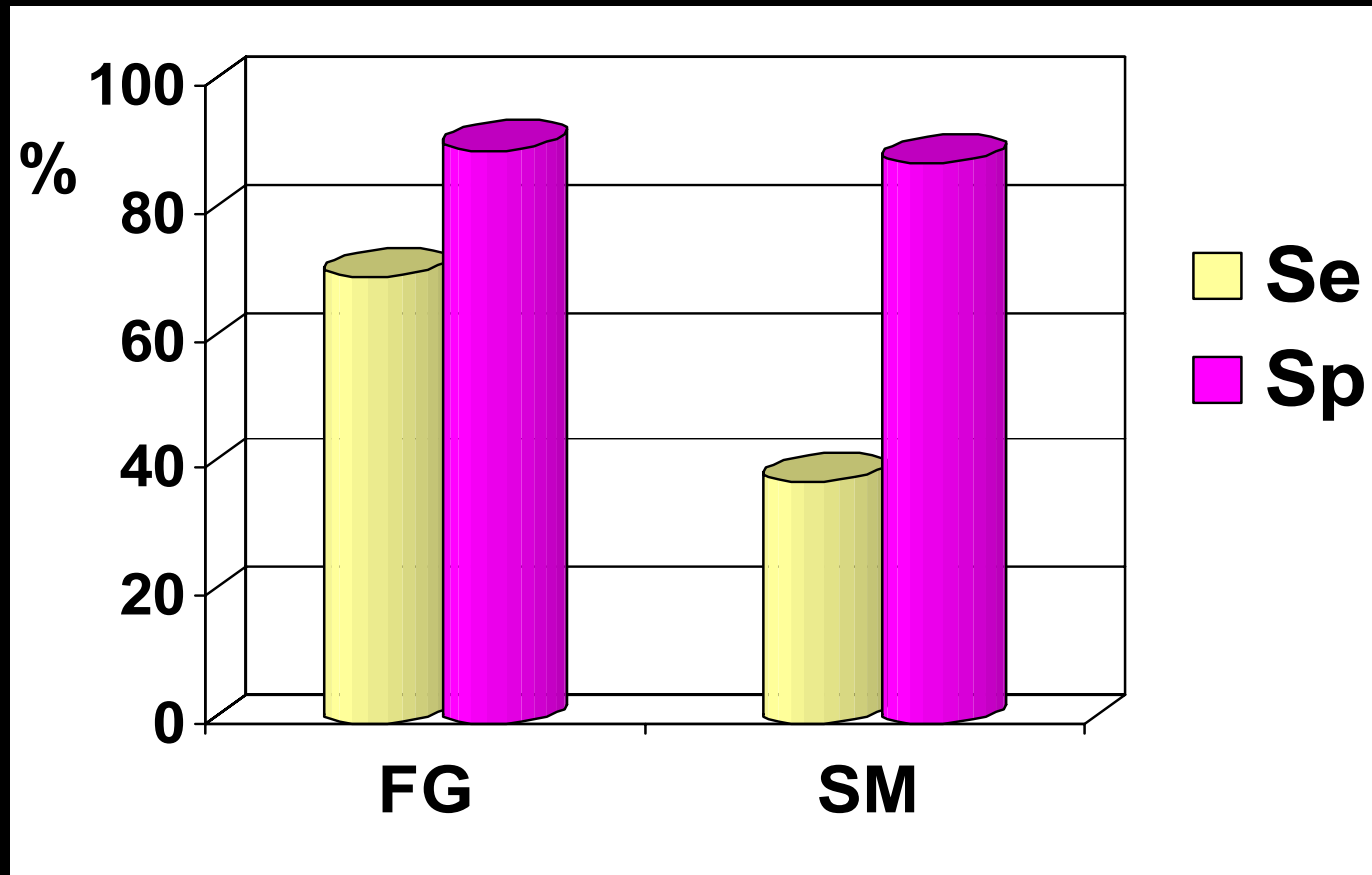
Stéatopathie métabolique : marqueur sensible d'insulino-résistance

- 197 patients ni obèses ni diabétiques / 69 IR
- Prédiction d'un HOMA-IR > 2



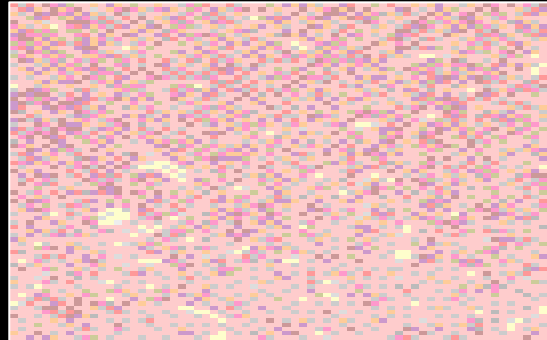
Stéatopathie métabolique

Marqueur d'IR plus sensible que le syndrome métabolique



**Quels sont les mécanismes
physiopathologiques?**

foie sain



Insulinorésistance



stéatose
↑ **stockage TG**

1^{ère} atteinte



↑ **AG hépatiques**

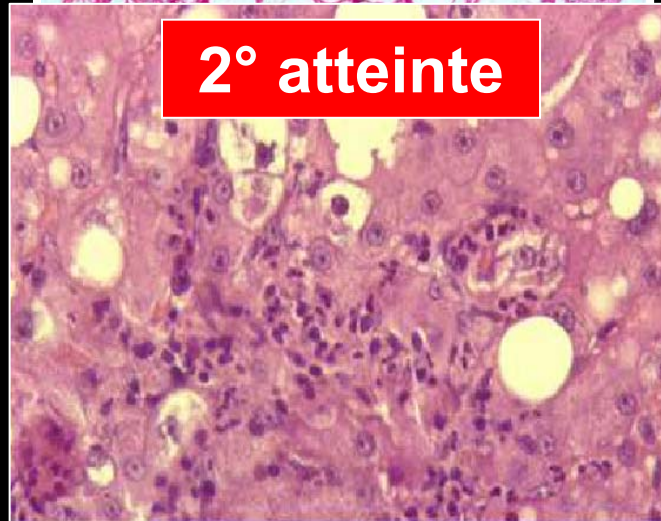
20-30%

20-30%



stéatohépatite
inflammation
nécrose
fibrose

2[°] atteinte



Stress oxydatif

↓ **capacités oxydantes**
↑ **peroxydation lipidique**

Quelles sont les circonstances de découverte de la stéatopathie métabolique?

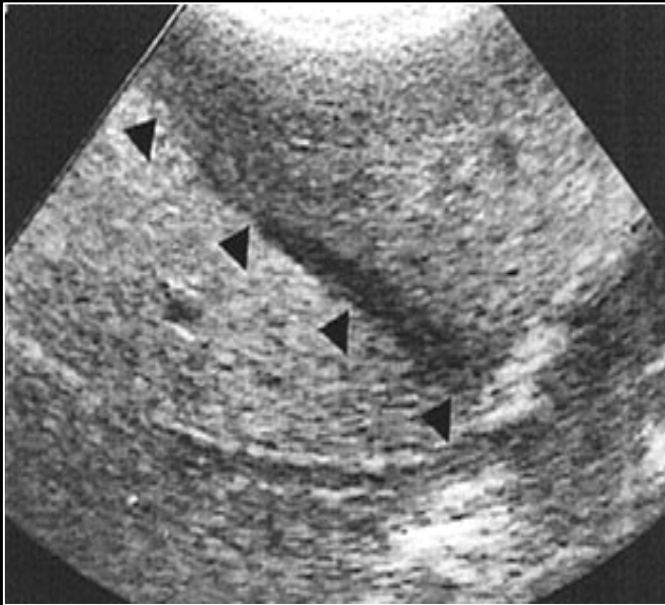
Affection indolente et asymptomatique

1. ↗ chronique et inexpliquée des transaminases

- ± ↗ GGT
- Modérée : 2-4 X N
- ALAT > ASAT

Quelles sont les circonstances de découverte de la stéatopathie métabolique?

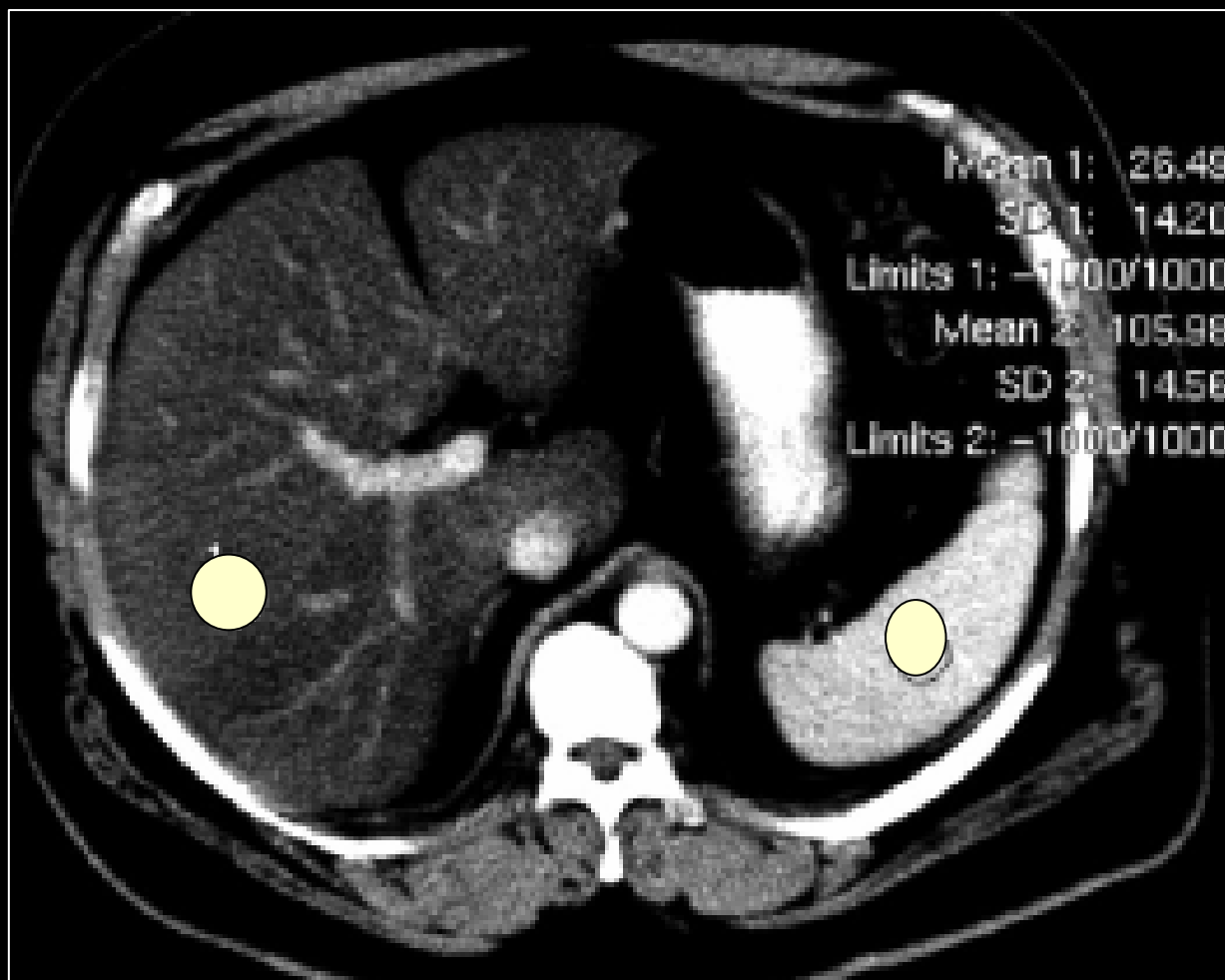
1. ↗ chronique et inexpliquée des transaminases
2. Foie brillant à l'échographie



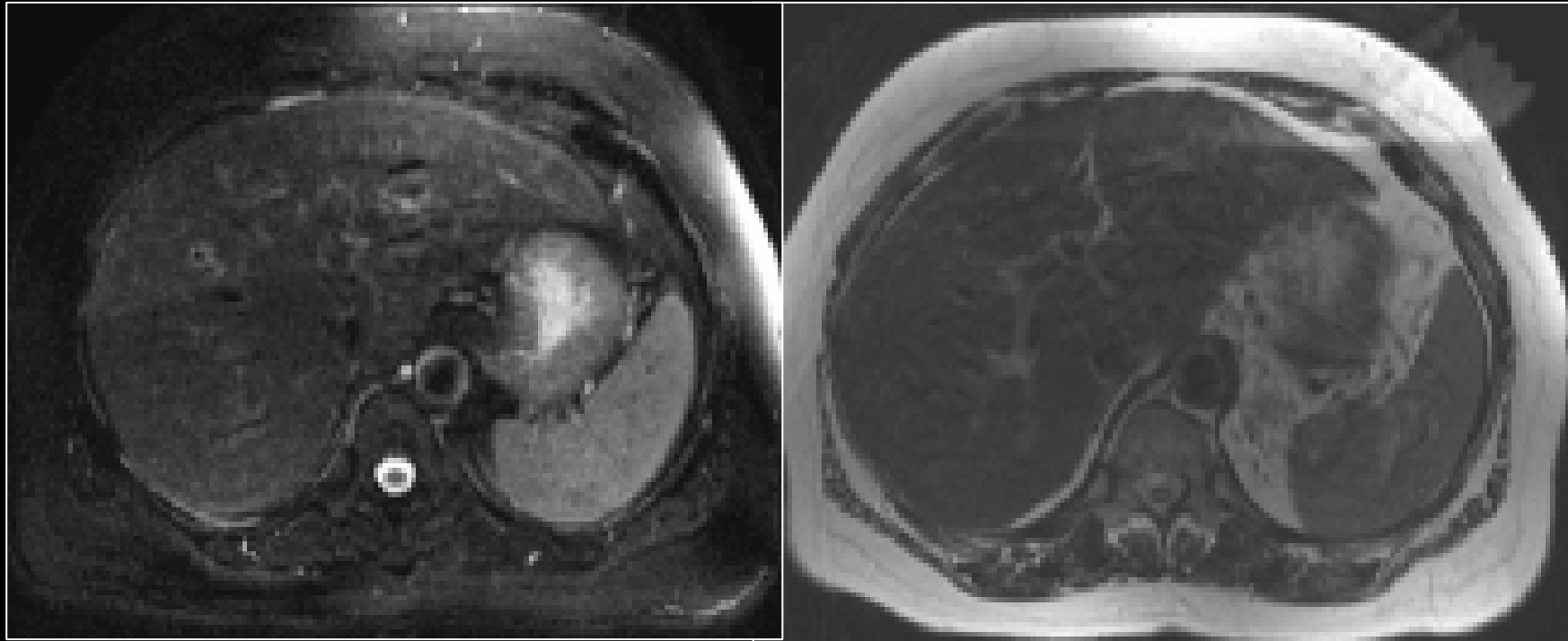
Imagerie

- **Diagnostic de stéatose :**
 - Echographie : suffisante
stéatose > 30% → **sensibilité = 80%**
 - TDM, IRM : non obligatoires
- **Ne différencie pas stéatose isolée et SHNA**

Hypodensité hépatique



IRM



Qayyum A et al. 2005

Quelles sont les circonstances de découverte de la stéatopathie métabolique?

1. ↗ chronique et inexpliquée des transaminases
2. Foie "de stéatose" à l'imagerie

3. Cirrhose d'étiologie indéterminée :

Cause la plus fréquente = SHNA



Que faut-il faire avant de retenir une stéatopathie métabolique?

Éliminer les autres causes fréquentes de cytolyse

- H. virales B et C
- H. alcoolique
- H. médicamenteuse...

Chez qui faut-il penser à une stéatopathie métabolique?

Foie hyperéchogène

```
graph TD; A[Foie hyperéchogène] --> B[Oui]; A --> C[Non];
```

Oui

Obésité ou SM
Sujet mince
NASH secondaire

Non

Obésité ou SM
Sujet mince

Chez qui faut-il penser à une stéatopathie métabolique?

Foie hyperéchogène

Oui

Obésité ou SM

Sujet mince

NASH secondaire

Non

Obésité ou SM

Sujet mince

- Situation la plus fréquente
- Stéatopathie métabolique = certaine

Syndrome métabolique - IDF 2005



↑ Tour de taille (cm): H \geq 94 / F \geq 80

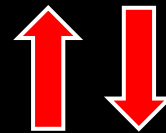
+ \geq 2 critères

PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg

Glycémie \geq 1 g/l

TG \geq 1,5 g/l

HDLc \searrow : H \leq 0,4 g/l, F \leq 0,5 g/l



Rechercher systématiquement
une stéatopathie métabolique

Chez qui faut-il penser à une stéatopathie métabolique?

Foie hyperéchogène

```
graph TD; A[Foie hyperéchogène] --> B[Oui]; A --> C[Non]; B --> B1[Obésité ou SM]; B --> B2[Sujet mince]; B --> B3[NASH secondaire]; C --> C1[Obésité ou SM]; C --> C2[Sujet mince];
```

Oui

Obésité ou SM

Sujet mince

NASH secondaire

Non

Obésité ou SM

Sujet mince

Insulino-résistance fruste

- Non rare
- IMC < 25 kg/m²
- 3/4 des cas : ≥ 1 critère du syndrome métabolique
- Insulino-résistance : HOMA-IR ≥ 3
- HOMA-IR : indice d'insulino-résistance
glycémie (mmol/L) x insulinémie ($\mu\text{mol/mL}$) / 22,5

Chez qui faut-il penser à une stéatopathie métabolique?

Foie hyperéchogène

Oui

Obésité ou SM

Sujet mince

NASH secondaire

Non

Obésité ou SM

Sujet mince

NASH secondaire

- **Très rare**
- **Médicaments :**
 - corticoïdes, amiodarone, oestrogènes,
I. calciques (nifédipine, diltiazem),
méthotrexate, tamoxifène...
- **Autres :**
 - malnutrition sévère, nutrition parentérale totale,
résection étendue du grêle,
.....Wilson

Chez qui faut-il penser à une stéatopathie métabolique?

Foie hyperéchogène

```
graph TD; A[Foie hyperéchogène] --> B[Oui]; A --> C[Non]; B --> B1[Obésité ou SM]; B --> B2[Sujet mince]; B --> B3[NASH secondaire]; C --> C1[Obésité ou SM]; C --> C2[Sujet mince];
```

Oui

Obésité ou SM
Sujet mince
NASH secondaire

Non

Obésité ou SM
Sujet mince

- Stéatose < 30% = non détectable à l'échographie
- Si cytolysse persistante :
 - Eliminer les autres causes
 - PBH pour confirmer le diagnostic
 - PBH = rarement normale

Chez qui faut-il penser à une stéatopathie métabolique?

Foie hyperéchogène

```
graph TD; A[Foie hyperéchogène] --> B[Oui]; A --> C[Non]; B --- D["Obésité ou SM<br/>Sujet mince<br/>NASH secondaire"]; C --- E["Obésité ou SM<br/>Sujet mince"]
```

Oui

Obésité ou SM
Sujet mince
NASH secondaire

Non

Obésité ou SM
Sujet mince

- Remettre en question le diagnostic de SHNA
- Rechercher une autre cause de cytolyse chronique

La PBH au cours de la stéatopathie métabolique : pourquoi et chez qui?

- **Pourquoi?**

pour différencier une stéatose isolée d'une SHNA

- **Chez qui?**

stéatose avec cytolyse = oui

stéatose sans cytolyse = ?

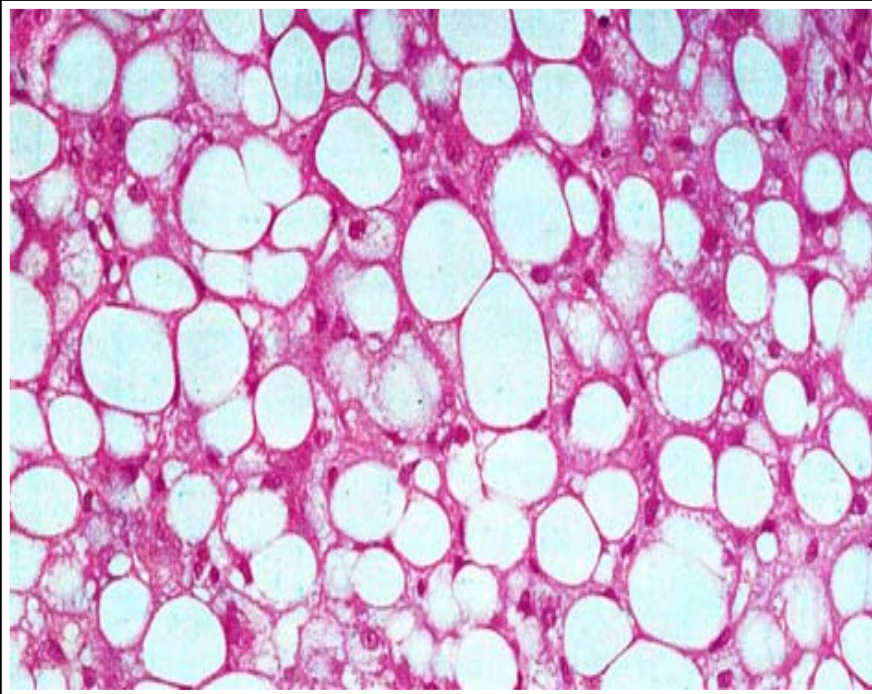


Quels sont les apports de la PBH?

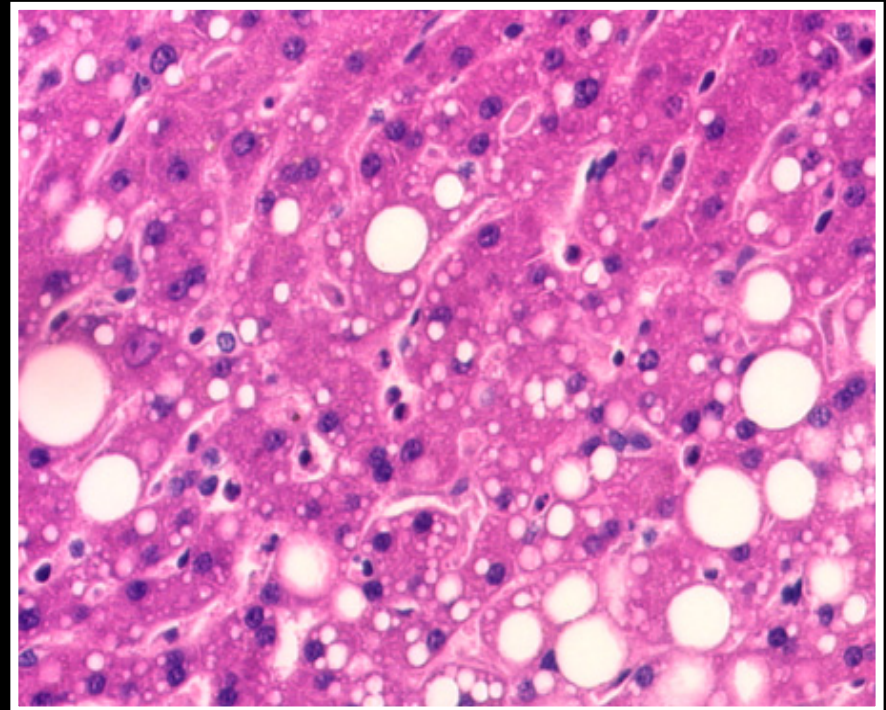
- **Diagnostic** : stéatose macrovésiculaire ou mixte
- **Distinction entre stéatose isolée et SHNA** :
 - Souffrance hépatocytaire :
(nécrose, ballonisation, corps de Mallory)
 - Infiltrat inflammatoire
 - Fibrose
- **Score de sévérité**

Stéatose

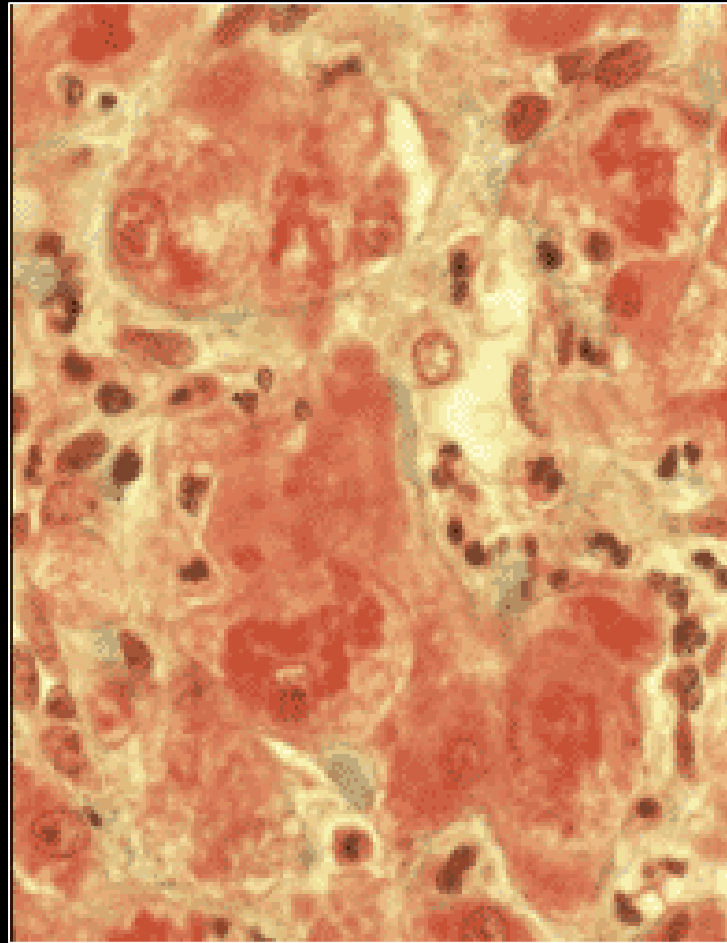
macrovésiculaire



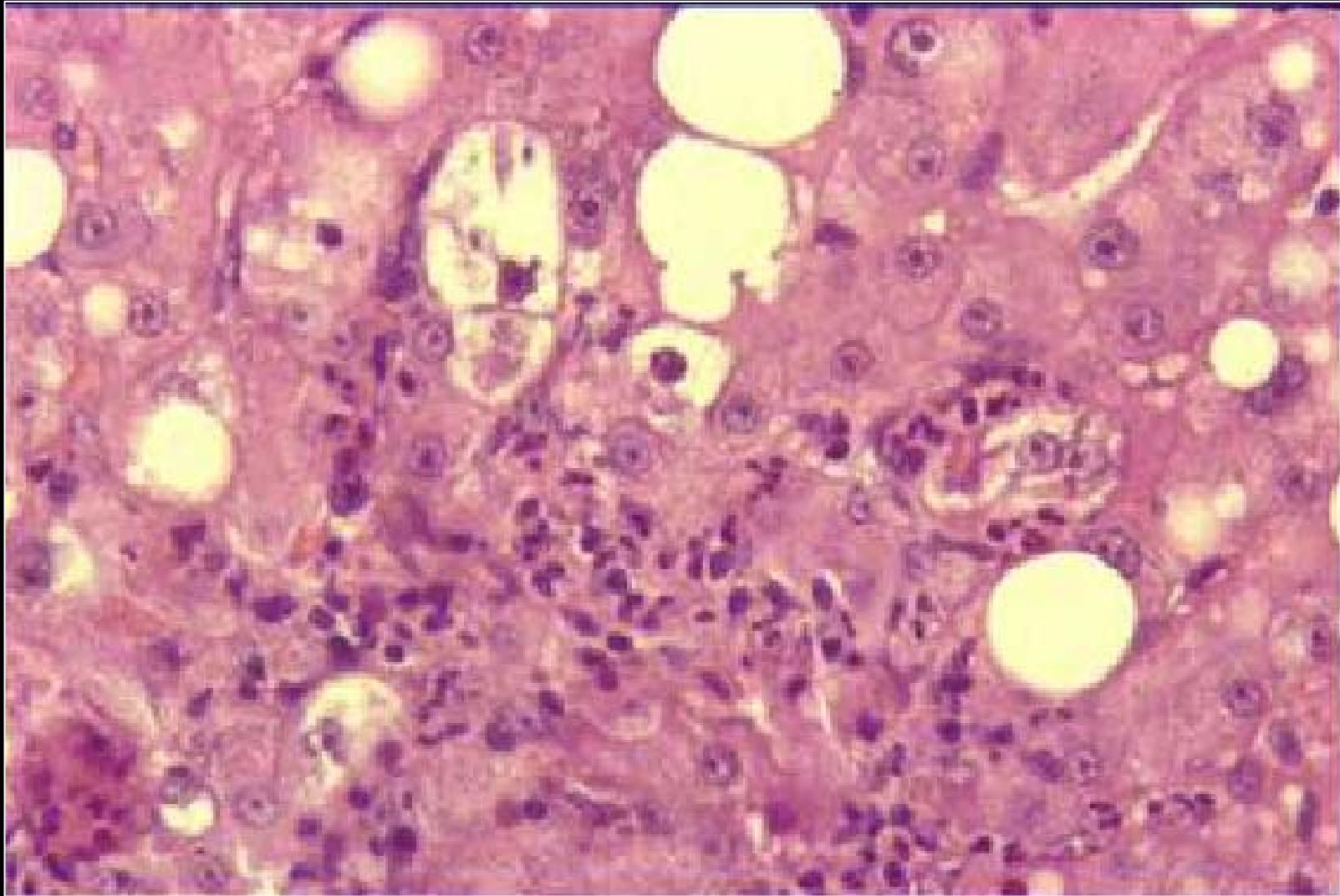
mixte



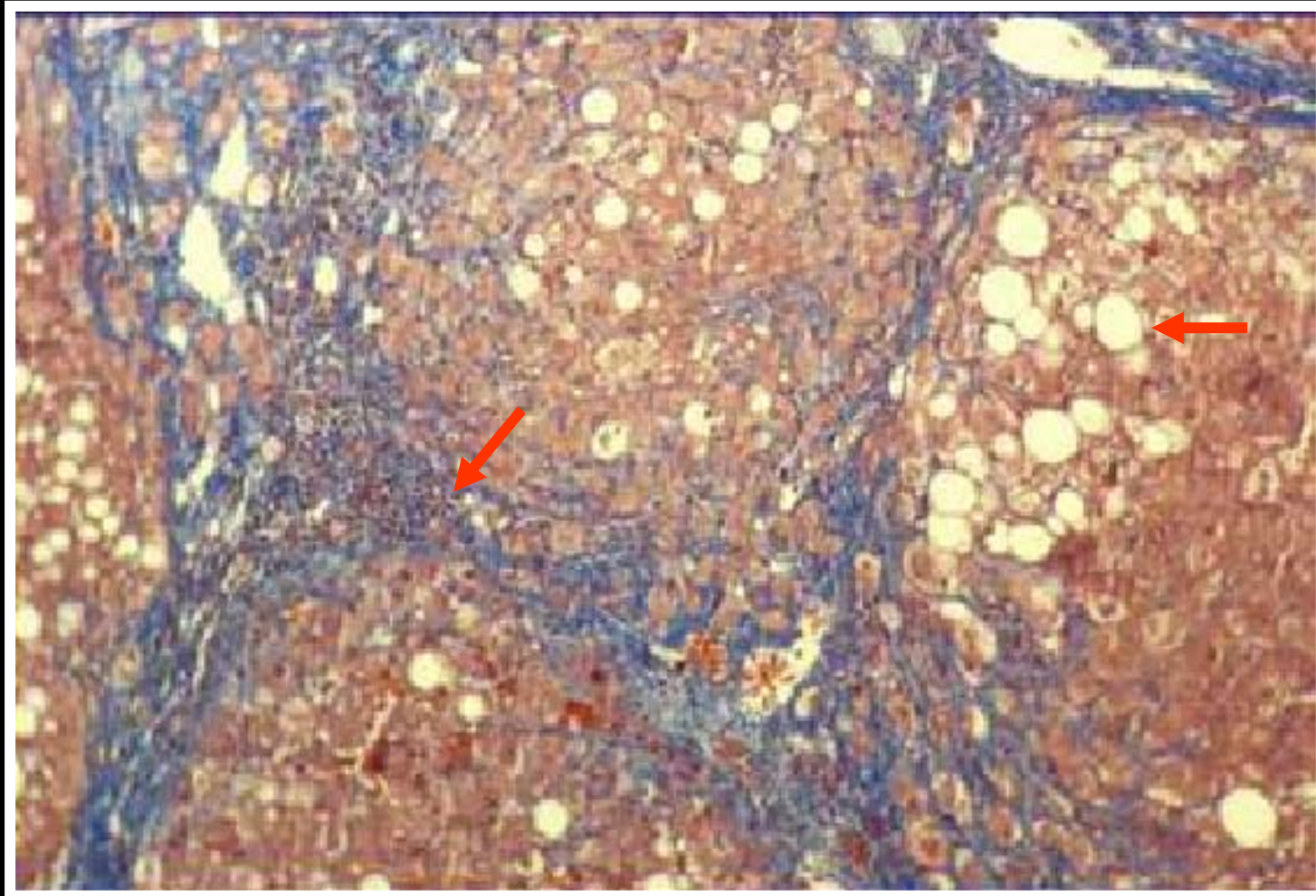
Corps de Mallory



Stéatohépatite



Stéatohépatite + fibrose



Larrey

Mais, la PBH à des inconvénients

- Examen invasif
- Manque de fiabilité
- Peu répétitif

La PBH n'est pas dénuée de risque

Etude prospective dans 89 CHU / 2100 PBH

- **Complications sévères : 0,6%**
hématome sous capsulaire,
hémopéritoine, cholépéritoine,
pneumothorax
- **Douleur : 30%**
- **Décès : 1/10.000**

La PBH n'est pas toujours fiable

- Carotte de dimension variable
- Distribution hétérogène des lésions
- Variabilité inter et intra observateur

VPN de SHNA d'une seule biopsie : 74%

Discordance sur le stade de fibrose : 41%

La PBH est peu répétitive

- Examen peu adapté pour la surveillance

Existe t'il des alternatives à la PBH?

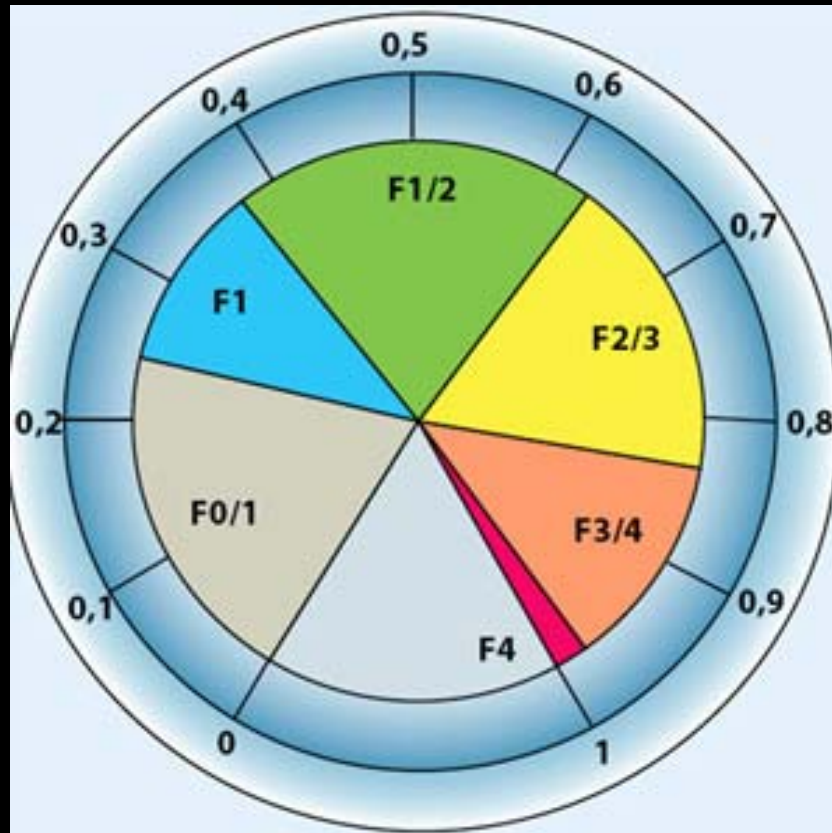
- **Marqueurs non invasifs de fibrose :**
 - Marqueurs sériques : fibrotest* ...
 - Fibroscan* : mesure l'élasticité du foie
- **Intérêts:** simples, rapides et répétitifs
- **Inconvénients :** en cours d'évaluation

Fibrotest*

- Marqueur sérique de fibrose le plus étudié
- Combinaison de 5 paramètres à l'aide de la méthode de régression statistique
- Ajustement selon l'âge et le sexe
- Haptoglobine, apolipoprotéine A₁, bilirubine, GGT, α₂ macroglobuline

Conversion de la valeur du fibrotest* en score de fibrose (Métavir)

Fibrose avancée ($\geq F2$)



Valeur $\leq 0,3$

VPN = 85%

Valeur $\geq 0,6$

VPP = 78%

Fibroscan*

- Elastométrie impulsionnelle
- Mesure l'élasticité du foie
- Limite : obésité



Quelle est la place des méthodes non invasives?

1. Fibroscan < 8 KPa ou fibrotest \leq F1 :

→ pas ou peu de fibrose = pas de PBH

surveillance annuelle

biologie hépatique

+ évaluation non invasive de la fibrose

2. Fibroscan > 8 KPa ou fibrotest \geq F2 :

→ PBH : examen de référence

**Quels sont les moyens
thérapeutiques ?**

**1. Traitement des
co-morbidités**

**2. Traitement
de l'obésité**

**Stéatopathie
métabolique**

**3. Traitement ciblé
de la SHNA**

Traitement des conditions associées à l'insulinorésistance

- Diabète
- HTA
- Dyslipidémie...

Traitement du surpoids, de l'obésité ou de l'adiposité abdominale



Régime amaigrissant

Hypocalorique, pauvre en graisses et sucres



Régime méditerranéen



Exercice physique = essentiel

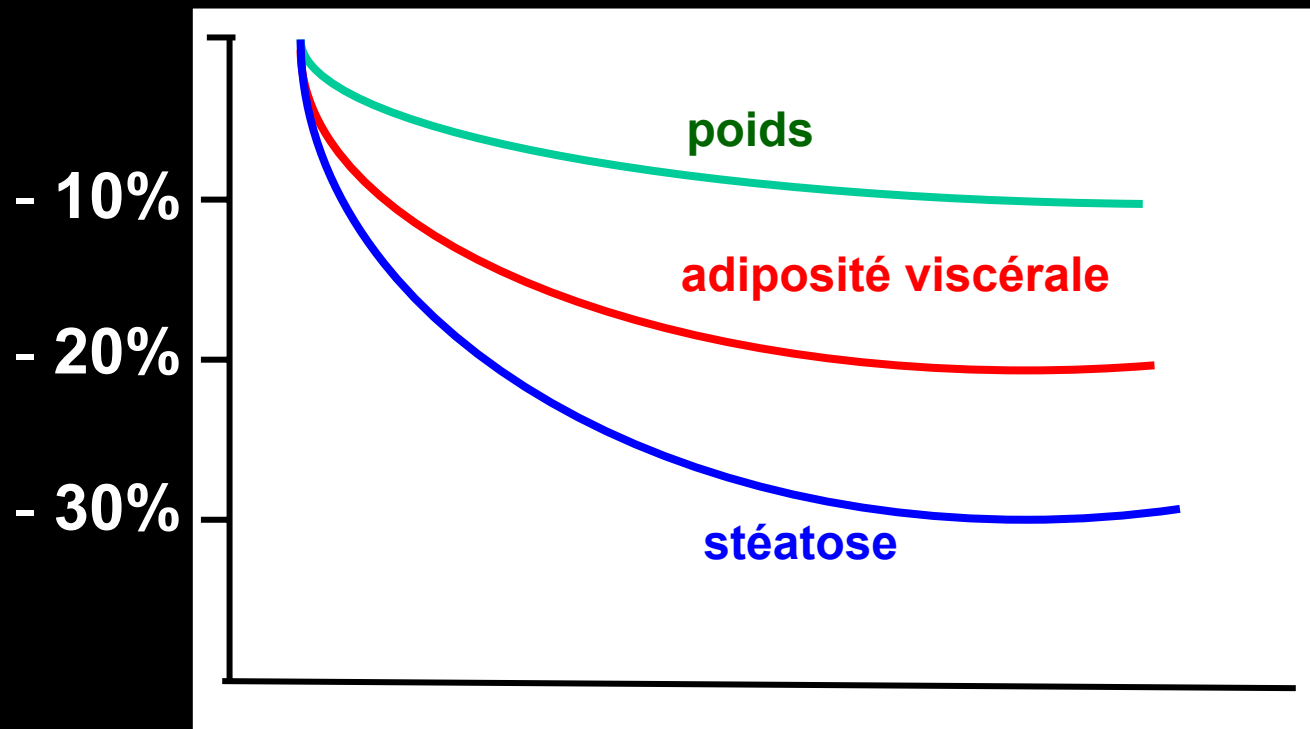
- **Marche à pas soutenus** :
≥ 30 mn, ≥ 3/7j
- **Actions** :
insulino-sensibilisante propre
maintien de la perte pondérale
- **Inconvénients** = souvent limité par :
pathologie dégénérative articulaire
coronaropathie



Régime amaigrissant

- **Objectif initial :**
 - ↳ poids progressive = **0,5-1kg / semaine**
idéal = au moins 10% à 6 mois
perte de **5-10 kg = suffisante**
- **Inconvénient** = faible observance

Perte de poids et stéatose hépatique



Traitement médicamenteux de l'obésité

Après échec des MHD

- Obésité morbide (IMC > 40)
- Obésité sévère (IMC > 35)
+ autre facteur de risque lié à l'obésité
(HTA, diabète, dyslipidémie, apnée du sommeil...)

Médicaments de l'obésité

- **Médicaments contre-indiqués** :
diurétiques, laxatifs, hormones thyroïdiennes
- **Orlistat** (xénical®, Alli®) : action périphérique
 - Inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques
 - Bloque l'absorption des TG alimentaires de 30%
 - Effet secondaire = diarrhée graisseuse
 - Posologie = 60-120 mg X 3/j

Autres médicaments de l'obésité

- **Sibutramine** (Sibutral®) : action centrale
 - Stimulant de la satiété
 - Effets secondaires CV sévères possibles
 - En milieu spécialisé
- **Rimonabant** (Acomplia®) : **retiré ++**
 - Anti-cannabinoïde de synthèse (anti-CB1)
 - Action directe sur la graisse viscérale
 - Effets secondaires psychiatriques sévères

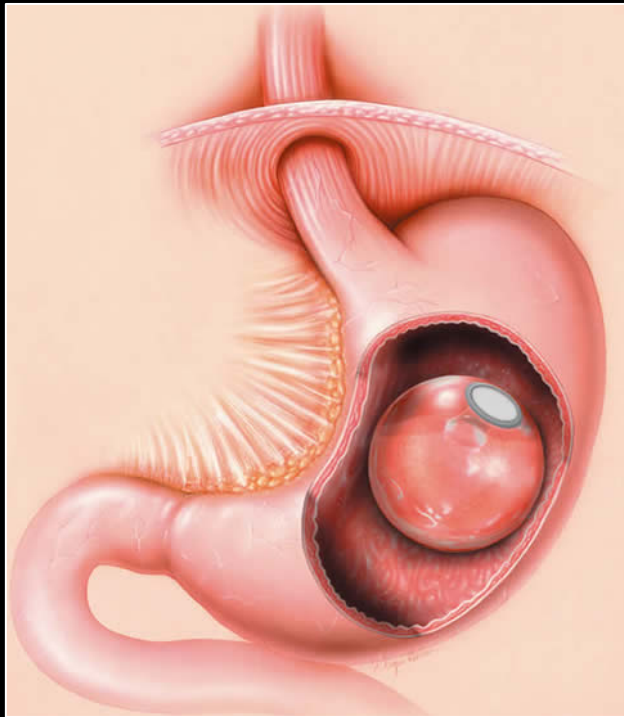
La chirurgie bariatrique

Chez qui et quand?

- **Obésité morbide** (BMI > 40) **et compliquée** (HTA, diabète, dyslipidémie, apnée du sommeil...)
- **Après échec** des mesures hygiéno-diététiques

Chirurgie bariatrique / Méthodes

- **Restrictive** : réduction de la capacité gastrique
sensation de satiété précoce



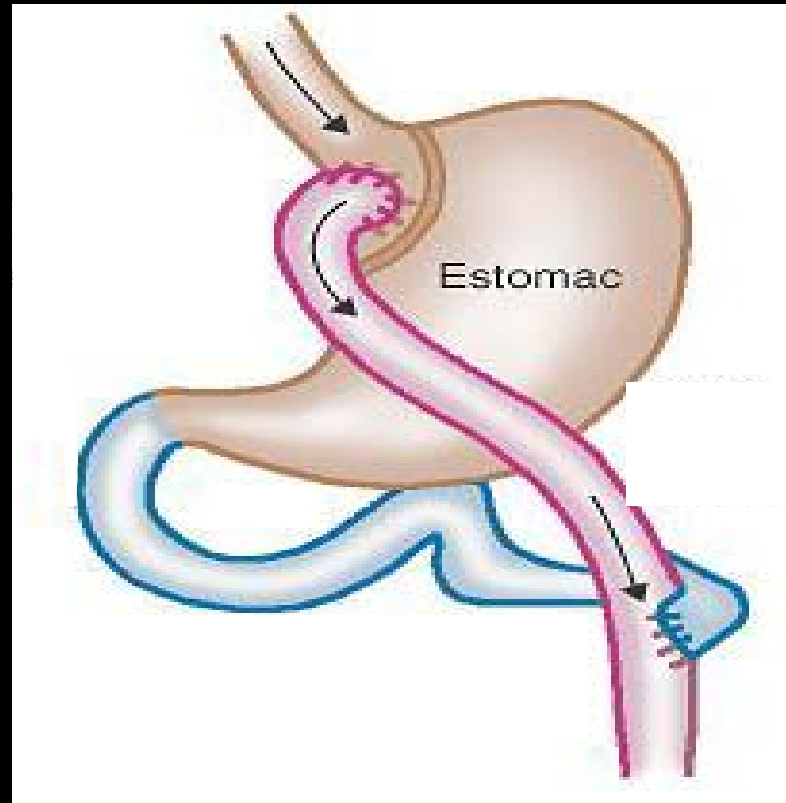
Ballon gastrique



Anneau gastrique

Chirurgie bariatrique / Méthodes

By-pass gastrique : principe de malabsorption



Chirurgie bariatrique / Résultats

- **Importante amélioration de :**
 - Poids (↘ 30-40 kg)
 - Complications liées à l'obésité :
diabète, HTA, dyslipidémie, apnée du sommeil...
 - Stéatose, lésions nécrotico-inflammatoires, fibrose

Inconvénient : plus de repas normaux, maigres collations

Traitement ciblé de la SHNA

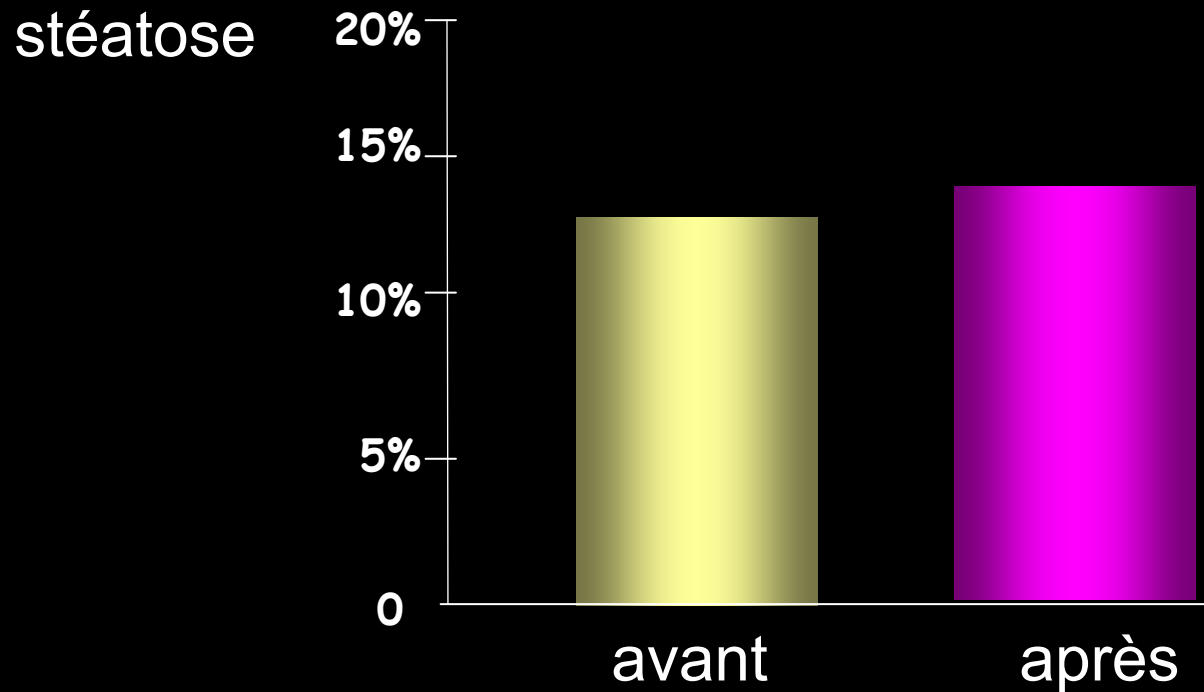
- **Agents insulinosensibilisants**
- Agents hépatoprotecteurs

Metformine

- Résultats discordants

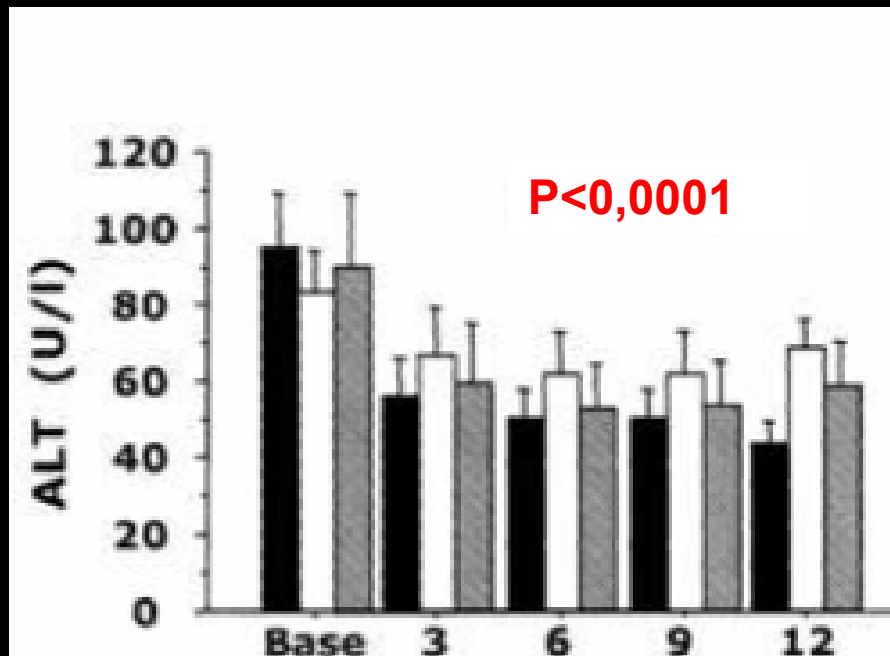
Metformine

- Décevante dans la SHNA

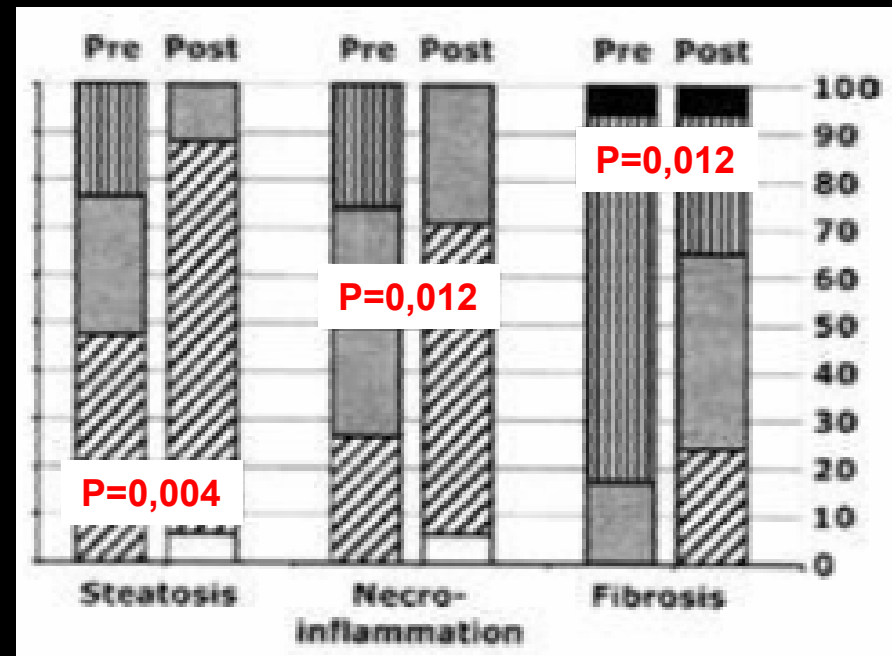


Metformine = médicament majeur

110 malades avec stéatopathie métabolique
non diabétiques, sans obésité sévère ou morbide
Metformine (2g/j) vs vit. E ou régime pendant 1 an



Bugianesi E et al. Am J Gastroenterol 2005;100:1082



Uygun A et al. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:537

Glitazones

- Agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ
- Effet insulinosensibilisant
- Inhibition de l'activation des cellules étoilées du foie (principales C. impliquées dans la fibrogénèse)
- Résultats préliminaires très encourageants

Belfort R. N Engl J Med 2006

Anty R. Gastroenterol Clin Biol 2007

Inconvénients des glitazones

- Prise de poids (adiposité périphérique)
- Oedèmes des membres inférieurs
- Insuffisance cardiaque
- Oedème maculaire
- Rosiglitazone (avandia®) : ↗ mortalité CV?
- Pioglitazone (actos®) : ↗ fractures

Incrétines

- **Analogues du GLP-1** (glucagon like protein) :
 - Stimulent la sécrétion insulinaire
 - Exénatide (Byetta®)
- **Résultats préliminaires encourageants**

Ding X et al. Hepatology 2006;43:173–181

Baggio LL et al. Gastroenterology 2008;134:1137–1147

Traitement ciblé de la SHNA

- Agents insulinosensibilisants
- **Agents hépatoprotecteurs**

Café

- ↓ Transaminases
- ↓ GGT
- ↓ Risque de cirrhose
- ↓ Risque de CHC

Cadden IHS et al. APT 2007;26:1. Van Dam RM, Freskens EJ. Lancet 2002;360:1477
Tuomilehto J et al 2004;291:1213-9

Statines

- Efficacité dans la prévention primaire et secondaire des maladies CV : indiscutable
- Efficacité sur la SHNA : très incertaine

Ekstedt M et al. J Hepatol 2007; 47:135–141

Rallidis LS et al. Atherosclerosis 2004;174:193–196

Hépatotoxicité des statines

- **Cytolyse < 3XN** : fréquente
non progressive ou même régressive
malgré le maintien des statines
- **Manifestation clinique** : très rare
- **Hépatite fulminante** : exceptionnelle

Les statines sont-elles contre-indiquées au cours de la SHNA avec cytolyse?

- Patients avec NASH + ALAT ↑ :
→ pas d'aggravation

Statines = non contre-indiquées dans la SHNA

Lewis JH et al. Hepatology 2007;46:1453–1463

Vuppalanchi R, Chalasani N. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:838–839

Autres médicaments hépatoprotecteurs

- **Acide ursodésoxycholique** :
 - Posologie : 12-15 mg/kg/j
 - Efficacité inconstante
- **Autres produits** : efficacité?
 - Antioxydants : vitamine E
 - Pentoxifilline, Bétaine, Losartan ...

Etudes disponibles non convaincantes
pour les recommander

**Quelle stratégie
thérapeutique?**

Dans tous les cas

- Régime hypocalorique
- Eviction des excès de sucres et de graisses
- Pas d'alcool
- Exercice physique régulier
- Eviction des médicaments fibrosants
- Correction des autres anomalies du SM

Que faire devant une stéatose sans fibrose avancée?

- Pas de traitement médicamenteux
- Surveillance du syndrome métabolique
- Surveillance annuelle du bilan hépatique

Quelle prise en charge hépatologique de la SHNA?

- **Risque hépatologique propre** = progression de la fibrose \longrightarrow cirrhose \Longrightarrow CHC
- **Traitement ciblé de la SHNA si :**
 - Echec ou inapplicabilité des mesures hygiéno-diététiques après quelques mois
 - Pas d'amélioration du bilan hépatique
 - Fibrose hépatique significative

Quel est le moment de la prise en charge hépatologique?

En situation métabolique stable (6 mois)

- Poids stabilisé
- Diabète équilibré

Quelle prise en charge hépatologique de la SHNA?

- **Aucun médicament n'a d'AMM dans cette indication**
- **Molécules insulinosensibilisantes = logiques**
 - Metformine = ?
 - Glitazones = ?
 - Analogues du GLP-1 = ?
- **Produits hépatoprotecteurs = si échec**
 - Anti-fibrosants = peut-être
 - Anti-oxydants = vitamine E?
 - Statines, fibrates??

Conclusion

- **Stéatopathie métabolique :**
 - manifestation de l'insulinorésistance
 - maladie du foie la plus fréquente
- **2 formes de pronostic hépatique distinct:**
 - stéatose isolée : bénigne
 - SHNA : cause fréquente d'hépatopathie chronique
- **Traitement actuel :**
celui des facteurs cardio-métaboliques associés

Avenir

- Développer les marqueurs non invasifs de fibrose
- Nécessité d'essais thérapeutiques dans la SHNA :
 - Agents insulinosensibilisants
Metformine, glitazones...
 - Agents hépatoprotecteurs = place à définir