



Diabète et stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (en anglais *non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) est l'affection hépatique chronique la plus fréquente et est souvent associée au diabète. Sa physiopathologie est complexe et consiste notamment en l'accumulation de lipides intrahépatocytaires, de phénomènes inflammatoires et de dysfonctions mitochondriales. Son diagnostic repose sur l'imagerie et des tests sanguins afin d'exclure d'autres causes d'atteinte hépatique. En cas de doute, la biopsie hépatique représente le gold-standard. Divers moyens thérapeutiques sont actuellement disponibles avec une efficacité relativement modérée et les mesures hygiéno-diététiques restent donc le traitement le plus efficace du NAFLD. Bien que débattu, le NAFLD pourrait représenter en lui-même un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire au diabète; une prise en charge agressive de tous les facteurs de risque cardiovasculaire est donc primordiale.

INTRODUCTION

La stéatose hépatique non alcoolique (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) se caractérise par l'accumulation de lipides au niveau hépatique en l'absence notamment de consommation alcoolique à risque. Elle voit sa prévalence progresser de manière constante depuis plusieurs années en raison de l'épidémie mondiale de surcharge pondérale et d'obésité. La résistance à l'insuline est un processus pathologique très fréquemment associé au NAFLD et explique une très forte association de cette affection avec le diabète.

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Le NAFLD se définit par une accumulation de lipides dans au moins 5% des hépatocytes en l'absence d'une consommation d'alcool significative (< 20 g/jour pour la femme et < 30 g/jour pour l'homme). Le NAFLD englobe un spectre allant de la simple stéatose hépatique jusqu'à la stéatohépatite non alcoolique (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), la fibrose et la cirrhose hépatique.¹

Le NAFLD possède une prévalence dans les pays industrialisés se situant entre 20 et 40%,^{2,3} constitue l'affection hépatique la plus fréquente et représente environ 70% des cas d'élévation asymptomatique des transaminases.⁴ Chez l'enfant et l'adolescent, sa prévalence est estimée à environ 10%.⁵ Les éléments constituant le syndrome métabolique que sont le diabète de type 2, l'insulino-résistance, l'obésité, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont les facteurs de risque de sa survenue. La stéatose hépatique et la résistance à l'insuline semblent être deux éléments-clés dans le développement du NAFLD en ayant une interaction réciproque (figure 1). En effet, il est estimé qu'environ 50 à 60% des patients diabétiques de type 2 présentent un NAFLD et réciproquement 20 à 30% des sujets avec un NAFLD sont diabétiques.⁶ Les diabétiques de type 1 présentent également de plus en plus fréquemment une obésité associée



Rev Med Suisse 2012; 8: 1211-4

K. Gariani
J. Philippe
F. R. Jornayvaz

Dr Karim Gariani
Service de médecine interne générale
Pr Jacques Philippe
Dr François R. Jornayvaz
Service d'endocrinologie, diabétologie
et nutrition
HUG, 1211 Genève 14
karim.gariani@hcuge.ch
jacques.philippe@hcuge.ch
francois.jornayvaz@hcuge.ch

Diabetes and non-alcoholic fatty liver disease

NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) is the most frequent chronic liver disease and is frequently associated with diabetes. Its pathogenesis is complex and consists in hepatocyte fat accumulation, inflammation and mitochondrial dysfunction. Its diagnosis is based on imaging and blood tests to exclude other causes of liver disease. Liver biopsy remains the gold-standard in case of doubt. Medications have relatively little efficacy and the main measures to treat NAFLD are weight loss and exercise. Although controversies exist, NAFLD is now considered as a cardiovascular risk factor in diabetes and it is therefore important to treat all cardiovascular risk factors.

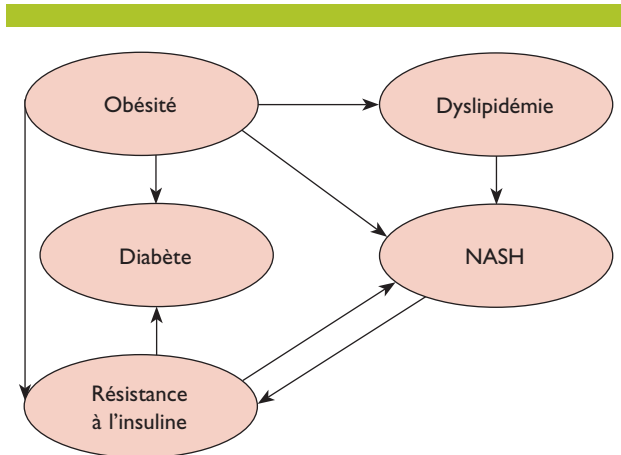


Figure 1. Facteurs de risque du développement de la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholic steatohepatitis – NASH)

engendrant ainsi l'apparition de NAFLD dans cette population, avec une prévalence estimée autour de 44%.⁷

GÉNÉTIQUE

Il existe très certainement une composante génétique dans la survenue du NAFLD au vu d'observations de différents polymorphismes génétiques conférant un risque de résistance à l'insuline et de stéatose hépatique. Il a été également observé des différences au niveau histologique entre des sujets de différentes populations présentant tous un NAFLD, suggérant de possibles mécanismes physiopathologiques différents en lien avec un terrain génétique distinct. Divers gènes candidats ont été identifiés et sont en lien avec le métabolisme des lipides et la résistance à l'insuline.^{8,9}

HISTOIRE NATURELLE

La première étape au niveau macroscopique du NAFLD est une stéatose hépatique simple suivie d'un processus inflammatoire correspondant à la NASH, pouvant ensuite aboutir à une cirrhose et enfin au carcinome hépatocellulaire (figure 2).¹⁰ La vitesse et le risque de passage à l'étape suivante semblent très variables entre les individus. Plusieurs études récentes ont mis en évidence que les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité chez les patients atteints de NAFLD. Le NAFLD peut être considéré comme un état d'inflammation chronique mais également, selon certaines études, comme un facteur de

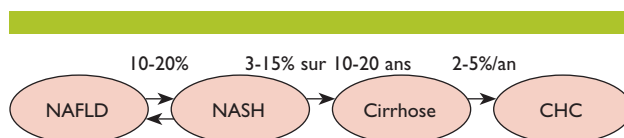


Figure 2. Spectre de la stéatose hépatique non alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)

NASH: stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholic steatohepatitis); CHC: carcinome hépatocellulaire.

risque cardiovasculaire indépendant.¹¹ Toutefois, un récent travail effectué à partir des données de l'étude NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Survey) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues, de maladies cardiovasculaires, de cancers et de pathologies hépatiques entre les personnes présentant ou non un NASH.¹²

PATHOGENÈSE

La pathogenèse du NAFLD paraît complexe et n'est pas encore complètement élucidée.¹³ Un modèle en deux étapes a été récemment proposé. Une première étape consiste en l'accumulation de lipides intrahépatocytaires, suivie dans un deuxième temps de l'apparition d'inflammation et de fibrose en lien avec un afflux de cytokines et une augmentation du stress oxydatif. Actuellement, il est admis que l'accumulation de lipides au niveau des hépatocytes est due à un déséquilibre entre un afflux important d'acides gras par l'alimentation, la lipolyse des tissus graisseux et la lipogénèse hépatique, et une diminution de l'élimination et de l'oxydation des acides gras (figure 3). L'accumulation de triglycérides intrahépatiques va interférer avec les voies de signalisation intracellulaires de l'insuline et donc provoquer une résistance à l'action de l'insuline sur le foie. Un autre mécanisme physiopathologique observé dans le NAFLD est la dérégulation de la biogénèse et du fonctionnement des mitochondries, causant ainsi une baisse de leur capacité oxydative et participant au développement de la résistance à l'insuline.^{1,14}

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

Le NAFLD est le plus souvent cliniquement silencieux, mais peut se manifester par la présence de symptômes tels qu'asthénie ou sensation d'inconfort dans le quadrant supérieur droit. Les enzymes hépatiques se révèlent être normales dans plus de 75% des cas et possèdent donc une mauvaise sensibilité. On peut toutefois retrouver dans en-

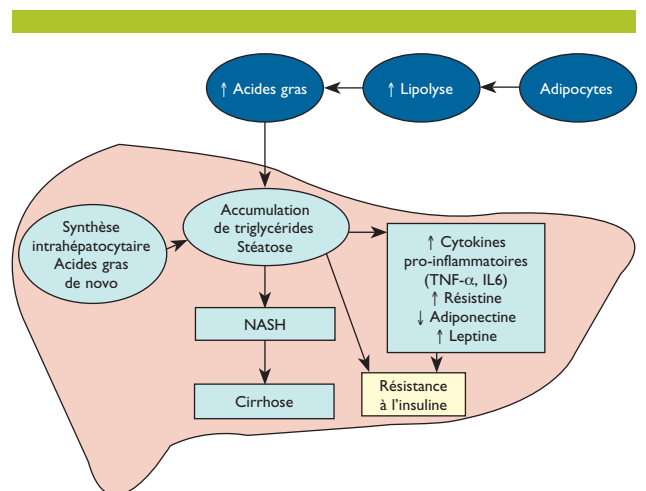


Figure 3. Physiopathologie de la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholic steatohepatitis – NASH)
TNFα: tumor necrosis factor alpha; IL6: interleukine 6.



viron un quart des cas une perturbation des tests hépatiques avec, dans un premier temps, une prédominance de l'élévation des ALAT et gamma-GT et un ratio ASAT: ALAT inférieur à 1. Par la suite, avec l'évolution de la maladie et le développement d'une cirrhose, ce ratio a tendance à devenir supérieur à 1.¹

Pour poser le diagnostic de NAFLD, il convient, dans un premier temps, d'exclure la présence d'une consommation d'alcool à risque, une prise chronique de traitement hépatotoxique ou la présence d'une autre affection hépatique, telle qu'une hépatite virale, auto-immune, médicamenteuse, une hémochromatose ou une maladie de Wilson à l'aide de tests sanguins. L'imagerie par ultrason, scanner ou IRM est utile pour détecter la présence d'une stéatose modérée à sévère.

L'échographie hépatique reste l'examen de dépistage le plus accessible, mais ses performances varient selon les études et le degré de stéatose. Sa sensibilité se situe entre 64 et 92% et sa spécificité entre 97 et 100%.^{15,16} Toutefois, en cas d'obésité morbide, l'ultrason se révèle médiocre avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 49 et 75%.¹⁷ Le scanner, qui présente le désavantage de son caractère irradiant, possède une sensibilité se situant entre 75 et 100% et une spécificité d'environ 95%.¹⁸ Le fibroscan possède des caractéristiques intéressantes avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 75% pour la détection de fibrose hépatique.¹⁹

L'IRM par spectroscopie, dont la disponibilité reste très limitée, peut être considérée comme le gold standard en termes d'imagerie avec une spécificité de près de 100% déjà dans la détection d'un contenu hépatique en lipides de seulement 7,5%.²⁰

L'inconvénient majeur de toutes ces techniques d'imagerie est qu'elles ne permettent pas de distinguer la présence ou non d'une activité inflammatoire ou de fibrose hépatique. Le gold standard pour le diagnostic de NAFLD reste donc la biopsie hépatique. En raison de son caractère invasif, la réalisation de cet examen doit toutefois se limiter aux cas dont un doute persiste après une évaluation biologique et radiologique approfondie.

Finalement, FGF21 (*Fibroblast growth factor 21*), un facteur endocrine récemment identifié, émerge comme un biomarqueur intéressant pour détecter la présence de NAFLD. En effet, son taux sanguin est bien corrélé avec la résistance à l'insuline et est élevé chez les sujets avec NAFLD.²¹

TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE

Le traitement du NAFLD consiste en la détection et la prise en charge des éléments constituant le syndrome métabolique tels que l'hypertension, le diabète ou la surcharge pondérale associés à un suivi régulier au minimum 1 x/an des tests hépatiques. Les mesures hygiéno-diététiques telles que perte pondérale et exercice physique permettent de réduire la résistance à l'insuline et ainsi d'avoir un impact positif sur l'évolution du NAFLD.^{22,23} Les traitements médicamenteux les plus étudiés dans cette pathologie sont ceux agissant sur l'insulino-résistance, tels que la metformine et les glitazones. Ces études sont toutefois modestes dans le nombre de patients inclus et limitent

ainsi leurs conclusions. La metformine a montré un impact positif sur les transaminases hépatiques sans amélioration sur les données ultrasonographiques et histologiques telles que la stéatose. Les glitazones permettent non seulement une diminution des enzymes hépatiques, mais également une régression de la stéatose et de l'inflammation au niveau hépatique.²⁴ Cependant, vu les effets secondaires de cette catégorie médicamenteuse (insuffisance cardiaque, ostéoporose et possible augmentation des événements cardiovasculaires), leur emploi n'est pas indiqué. Les antioxydants et certains agents hépatoprotecteurs tels que le telmisartan, le pentoxifylline ou la L-carnitine pourraient avoir un impact positif sur la stéatose. La vitamine E, un autre agent antioxydant, semble également influencer positivement sur l'histologie hépatique, notamment dans une récente étude incluant des sujets au stade de NASH mais ne présentant pas de diabète associé.²⁵ Toutefois, une méta-analyse montre des résultats divergents entre différentes études à ce sujet.²⁶ La chirurgie bariatrique a montré quant à elle des effets bénéfiques sur les atteintes histologiques du NAFLD.²⁷ D'autres traitements prometteurs tels que les anti-TNF α ou le GLP-1 sont actuellement à l'étude et pourraient faire partie du futur arsenal thérapeutique du NAFLD.

CONCLUSION

Le NAFLD est une entité clinique importante à connaître et à identifier en raison de sa prévalence croissante. Sa présence est souvent associée à celle du diabète de par un phénomène de résistance à l'insuline commun. Sa physiopathologie est complexe et comprend notamment une accumulation lipidique intrahépatocytaire, des phénomènes inflammatoires et une dysfonction de la capacité oxydative mitochondriale.

Son diagnostic nécessite l'exclusion d'autres affections chroniques telles que virales ou sur consommation alcoolique. Le recours à l'imagerie est souvent nécessaire et la biopsie hépatique ne doit se pratiquer qu'en cas de doute persistant. Les traitements médicamenteux actuels ne possèdent qu'une efficacité modeste et les mesures hygiéno-diététiques sont à privilégier, tout comme une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire associés. ■

Implications pratiques

- > En cas de découverte de stéatose hépatique non alcoolique (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), il convient d'effectuer une glycémie à jeun ou un dosage de l'hémoglobine glyquée afin de dépister la présence d'un diabète associé
- > La perte de poids et l'exercice physique sont des mesures efficaces dans la prise en charge du NAFLD
- > Les traitements médicamenteux tels que les antidiabétiques oraux n'ont, pour l'instant, montré qu'un bénéfice modeste dans le NAFLD
- > Une prise en charge active de tous les facteurs de risque cardiovasculaire est nécessaire en cas de NAFLD
- > Un suivi des tests hépatiques et des facteurs de risque cardiovasculaire, au minimum 1 x/an, est recommandé en cas de NAFLD



Bibliographie

- 1 ** Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:456-65.
- 2 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
- 3 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
- 4 Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
- 5 Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
- 6 Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:854-8.
- 7 Leeds JS, Forman EM, Morley S, et al. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: Prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabet Med* 2009;26:1235-41.
- 8 Mohanty SR, Troy TN, Huo D, et al. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;50:797-804.
- 9 Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:255-60.
- 10 * Giostra E, Huber O, Morel P, et al. Liver disease in obese patients. *Rev Med Suisse* 2007;3:1939-41.
- 11 Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:50-5.
- 12 Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: Prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
- 13 Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two «hits»? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
- 14 * Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr* 2010;30:273-90.
- 15 Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006;38:485-9.
- 16 Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708-15.
- 17 Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:635-7.
- 18 Mazhar SM, Shiehorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:135-40.
- 19 Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
- 20 Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462-8.
- 21 Li H, Fang Q, Gao F, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol* 2010;53:934-40.
- 22 Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007;56:1760-9.
- 23 Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-8.
- 24 Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169-76.
- 25 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
- 26 Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
- 27 Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005;242:610-7; discussion 618-20.

* à lire

** à lire absolument