

LA STÉATOHÉPATITE NON-ALCOOLIQUE : UNE MALADIE D'ACTUALITÉ

G. JACQUEMIN (1)

RÉSUMÉ : La stéatohépatite non-alcoolique (NASH) est une maladie hépatique caractérisée par une image histologique d'hépatopathie alcoolique, survenant chez des personnes ne consommant pas d'alcool de manière excessive. Elle représente la 2^{ème} ou 3^{ème} pathologie hépatique en termes de prévalence dans les pays occidentaux. Le sexe féminin, un âge moyen, le diabète et l'hyperlipidémie semblent être des facteurs favorisants, mais pas nécessairement tous indispensables. Certains cas de NASH peuvent évoluer jusqu'à la cirrhose avec les conséquences de celle-ci. La NASH se manifeste le plus souvent par une augmentation asymptomatique des transaminases. La pathogénie multifactorielle de cette maladie est discutée, de même que les thérapeutiques à envisager.

INTRODUCTION

La stéatohépatite non-alcoolique (NASH : "Non-Alcoholic Steato-Hepatitis") est une forme d'hépatite chronique avec les caractéristiques histo-pathologiques d'une hépatopathie induite par un alcoolisme chronique, mais survenant chez des individus ne consommant pas d'alcool de manière excessive. Elle fait partie de ce qu'il est convenu d'appeler les "Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases" ou NAFLD. Avant que cette appellation n'émerge (1), plusieurs autres termes ont été utilisés pour désigner cette entité anatomo-clinique : hépatopathie pseudo-alcoolique, hépatite pseudo-alcoolique, hépatite graisseuse, hépatite diabétique, stéatonécrose, cirrhose de Laennec non-alcoolique (1-7). Initialement, quelques études rétrospectives ont suggéré que la NASH apparaissait chez une population bien définie, constituée de femmes obèses, d'âge moyen, avec un diabète et/ou une dyslipémie fréquemment associés (1, 3, 8-11). D'autres circonstances favorisantes ont été citées comme l'alimentation parentérale (12), la malnutrition, le bypass jéjuno-iléal (13), l'utilisation de certains médicaments (14-19). Mais, des observations plus récentes suggèrent que la NASH pourrait toucher une population plus large que celle décrite jusqu'alors (10, 11).

Dans les pays occidentaux, la stéatohépatite non-alcoolique serait la 2^{ème} ou 3^{ème} maladie hépatique en termes de prévalence, après l'hépatopathie alcoolique et l'hépatite C. Deux à six pour cent de la population des USA montrent une élévation des transaminases, notamment des TGP (20). La NASH pourrait constituer l'explication pour nombre de ces patients. Dans une

THE NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS :
A DISEASE OF THE MOMENT

SUMMARY : The nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a liver disease of people who do not drink alcohol, with the histology of an alcoholic liver disease. It is the second or third most prevalent liver disease in western countries. The risk factors are the female gender, a middle age, a diabetes and a dyslipidemia. Some cases of NASH can reach the cirrhosis stage. The most common sign of the disease is an aminotransferase level elevation.

KEYWORDS : Liver - Steatosis - Nonalcoholic hepatitis - Obesity - Diabetes

importante série autopsique de patients n'étant ni obèses, ni alcooliques, on a trouvé une prévalence de 6,3 % de NASH.

Sur le plan clinique, toutes les implications de la NASH ne sont pas encore connues. Néanmoins, on a rapporté des cas d'évolutivité conduisant à la cirrhose (21) et certains patients ont développé des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire (1, 3, 10). D'autres présentent une évolution bénigne. Les facteurs pronostiques d'évolution ne sont pas encore connus. Ce manque d'information à propos de l'histoire naturelle de la NASH a généré des controverses à propos du bien-fondé d'une recommandation de pratique de tests diagnostiques invasifs ou d'un traitement de ces patients.

Les efforts de prévention de la NASH ont également été limités par la pauvre connaissance de ses mécanismes pathogéniques. Des études épidémiologiques strictes et des investigations de base sont nécessaires pour fournir de nouvelles données pouvant servir de guide pour la prise en charge de ces patients.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Comme beaucoup de patients présentant une hépatopathie chronique, la plupart se révèlent asymptomatiques (tableau I). Le plus souvent, la NASH est suspectée au départ d'anomalies persistantes du bilan biologique hépatique, lors d'analyses de routine (22). L'anomalie la plus typique est une augmentation légère à modérée des transaminases, celle-ci n'étant nullement corrélée à l'importance de l'atteinte histologique (3, 7, 10, 23). Mais il est aussi à noter que dans de nombreux cas, on retrouve une NASH sans transaminases élevées. Et inversement, les transaminases peuvent se trouver accrues dans une simple stéatose. La NASH est souvent associée à

(1) Assistant, Service de Chirurgie, Centre hospitalier de Dinant.

une hyperlipidémie (cholestérol total, triglycérides) et/ou une hyperglycémie (25 à 75 % des cas) (1, 4, 21, 24). Une hyperbilirubinémie, un allongement du temps de thrombine et une hypoalbuminémie sont, par contre, peu fréquents (tableau II).

La fatigue, les malaises ou une gêne de l'hypochondre droit attirent l'attention du médecin, mais ces symptômes ne sont retrouvés que chez environ 1/3 des patients (10). A l'examen clinique, une hépatomégalie est néanmoins retrouvée chez 3/4 des patients (3). Des signes d'hypertension portale apparaissent en revanche beaucoup moins fréquemment (tableau I).

Le diagnostic de stéatohépatite non-alcoolique peut être posé chez des patients ne consommant pas d'alcool de façon excessive. Il est évident qu'une hépatopathie alcoolique induite n'apparaît qu'à partir d'un certain seuil de consommation d'éthanol (celui-ci a été fixé à 20 g/j chez la femme et 60 g/j chez l'homme). Dès lors, l'alcool n'est pas incriminé comme cause d'hépatopathie chez les individus dont la consommation est inférieure à ces seuils. On peut considérer que l'alcool favorise néanmoins l'évolution de la NASH chez ces patients.

Par ailleurs, il est très difficile d'estimer la consommation réelle d'alcool d'après l'anamnèse. Et les tests habituellement utilisés pour dépister la consommation d'alcool (augmentation des TGO, TGP, γ -GT, macrocytose) peuvent également être accrus dans le cadre d'une NASH. Il est donc difficile de faire la part des choses. C'est la raison pour laquelle certains auteurs ont proposé d'autres tests permettant de faire la distinction. Le rapport TGO/TGP a été proposé comme marqueur de différenciation. Un résultat inférieur à 1 serait plutôt suggestif d'une NASH alors que s'il est supérieur à 2, il faudrait plutôt suspecter une hépatopathie alcoolique (3, 10, 25) (tableau I).

IMAGERIE

La stéatose hépatique est visible en échotomographie, en tomodynamométrie et à l'IRM, celle-ci permettant le mieux une évaluation du degré de la stéatose (26, 27). L'échographie ne sera à même de détecter la stéatose que si cette dernière

TABLEAU I. ELÉMENTS DIAGNOSTIQUES.

Anamnèse	Exclusion d'une histoire d'alcoolisme
Symptômes	Le plus souvent absents Fatigue, malaise Gêne au niveau de l'hypochondre droit
Signes	Hépatomégalie fréquente Signes d'hypertension portale rares

TABLEAU II. BIOLOGIE.

↑ TGO et TGP (typique) (souvent > 4 X la normale)
Typiquement TGP > TGO (contrairement à l'alcoolisme)
Perturbations γ -GT et phosphatases alcalines assez fréquentes
Marqueurs viraux négatifs
Auto-anticorps négatifs
Bilirubine, albumine et INR le plus souvent normaux
Dyslipidémie fréquente
Elévation glycémie fréquente
Surcharge en fer parfois présente
Maladie de Wilson exclue

est conséquente (28). Celle-ci pourra se manifester par une image de "bright liver", c'est-à-dire, un foie d'échogénicité supérieure à celle du rein (29). Mais l'imagerie ne permet pas, en revanche, de détecter un deuxième aspect important de la NASH, à savoir l'inflammation du parenchyme hépatique. De même, la fibrose, troisième pilier histologique de la maladie, ne sera visualisée qu'à un stade avancé et irréversible.

HISTOPATHOLOGIE

L'histologie de la NASH est, par définition, identique à celle de l'hépatopathie alcoolique, à savoir : une stéatose hépatocytaire de degré variable, un infiltrat inflammatoire lobulaire, parfois de la fibrose et des corps de Mallory (30). Elle est généralement plus sévère dans la NASH que dans l'hépatopathie alcoolique (3, 9) et corrélée à l'indice de masse corporelle (IMC). L'inflammation est, quant à elle, relativement modérée (3) (tableau III).

On peut voir des corps de Mallory dans 10 à 100 % des NASH, mais ils ne sont pas indispensables au diagnostic et, de toute manière, seront moins abondants que dans l'hépatite alcoolique (3, 9).

La fibrose est une découverte histologique de caractère péjoratif, puisqu'elle signe une irréversibilité de la maladie et un potentiel de progression vers la cirrhose, avec toutes les conséquences qu'implique celle-ci. Elle est, à la

TABLEAU III. HISTOLOGIE.

Typiquement	Image d'hépatite alcoolique avec : - stéatose (macro- ou micro-vésiculaire ; diffuse ou centro-lobulaire) - infiltrat inflammatoire mixte de neutrophiles et de monocytes, lobulaire, sans atteinte portale sévère - nécrose hépatocellulaire
Parfois	Fibrose : initialement centro-lobulaire/périsinusoidale, puis évolution vers la cirrhose Corps de Mallory
Jamais	Lésions biliaires

biopsie, généralement moins sévère que dans l'hépatopathie alcoolique (3, 9).

EVOLUTION ET PRONOSTIC

La NASH, en terme de survie, semble présenter une évolutivité moins péjorative que l'hépatopathie alcoolique. Les survies à 5 et 10 ans des patients atteints de NASH sont de 67 % et 59 % respectivement, ne montrant pas de différence statistiquement significative par rapport à une population témoin.

Dans la NASH, une cirrhose a été retrouvée dans 7 à 16 % des cas (1, 3, 8, 10). La NASH pourrait être une cause majeure des cirrhoses dites cryptogénétiques, même si, à la biopsie, on ne retrouve pas souvent une stéatose accompagnant celles-ci. En effet, on a démontré une diminution importante de l'infiltration graisseuse chez les patients atteints d'une cirrhose liée à la NASH. Dans quelques cas, on a rapporté un saignement gastro-intestinal, une encéphalopathie, voire un hépatocarcinome. Une insuffisance hépatique a été rapportée dans 2 à 3 % des cas. A 9 ans, on a montré une stabilité histologique dans 54 % des cas, une amélioration dans 4 % des cas et une aggravation (y compris évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire) dans 43 % des cas de NASH. Cependant, dans la plupart des cas d'aggravation histologique, on conserve une stabilité au point de vue clinique. On ne connaît pas actuellement les facteurs permettant de prévoir quelle va être l'évolutivité d'une NASH.

FACTEURS DE RISQUE

Il est admis que la NASH doit relever d'étiologies multiples, celles-ci n'étant pas, à l'heure actuelle, nécessairement toutes connues. On a discuté le fait de savoir s'il fallait y inclure les causes de stéatose. Cette dernière semblant être un préalable à la stéatohépatite, il semble logique d'en tenir compte (tableau IV).

Initialement, on rapportait classiquement une très nette prédominance de la NASH parmi une population de femmes d'âge moyen, obèses, atteintes de diabète sucré et/ou d'hyperlipidémie (1, 3, 8-10). Néanmoins, on a souligné plus récemment que cette population n'est pas la seule concernée (10, 12). On a également trouvé des hommes jeunes et minces qui présentaient une NASH, de même que des enfants (31-33). Au Consensus Symposium organisé par l'US National Institute of Health à Washington en décembre 1998, J.E. Lavie (San Diego, USA) a montré que la NASH est actuellement la patholo-

gie hépatique la plus fréquente chez les adolescents d'Amérique du Nord (avec prépondérance chez ceux souffrant d'un excès pondéral).

L'obésité semble être un facteur de risque avéré et on retrouve davantage de formes histologiquement avancées chez les femmes obèses (10). On retrouve une obésité dans 40 à 100 % des NASH, selon les critères d'obésité qui ont été retenus. Inversement, on a rapporté 9 à 26 % de NASH parmi une population obèse. Par ailleurs, on retrouve une stéatose dans la plupart des obésités sévères. Certains décrivent une corrélation entre le degré d'obésité et la prévalence de NASH, d'autres pas. L'obésité par elle-même n'est pas le seul élément à intervenir dans la genèse de la stéatose. Ainsi, la répartition des masses graisseuses à prédominance abdominale semble également être un facteur favorisant (34). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les acides gras sont plus facilement et rapidement mobilisables à partir du tissu adipeux viscéral que sous-cutané et que ces acides gras sont alors directement amenés au foie via le système porte (35).

Le diabète de type 2 est classiquement décrit comme un facteur de risque de NASH. Un diabète ou une hyperglycémie sont décrits dans 20 à 75 % des NASH. Il semble que ce soit essentiellement l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme associé qui soient en cause. Plaide en faveur de cela le fait que ce soit essentiellement le diabète de type 2 et quasi jamais celui de type 1 qui est associé à la NASH (36).

L'hyperlipémie, sous forme d'hypertriglycémie, d'hypercholestérolémie, ou des deux combinées, se retrouve dans 20 à 81 % des NASH.

TABLEAU IV. FACTEURS FAVORISANT LA STÉATOSE

<i>Facteurs nutritionnels</i>	<i>Chirurgie</i>
Obésité	Bypass jéjuno-iléal
Perte rapide de poids	Bypass jéjuno-colique
Variation fréquente du poids	Résection extensive de grêle
Dénutrition et cachexie	
Nutrition parentérale totale	
Déficit en choline	
<i>Troubles métaboliques</i>	<i>Médicaments</i>
Diabète (type 2)	Amiodarone
Hémochromatose	Bléomycine
Stéatose hépatique familiale	Chloroquine
Intolérance au fructose	Corticostéroïdes
Galactosémie	Inhibiteurs des canaux calciques
Maladies du glycogène	(Nifédipine)
Maladie de Wilson	L-asparaginase
Abetalipoprotéïnémie	Méthotrexate
Hypobetalipoprotéïnémie	Œstrogènes
Homocystéïnémie	Perhexiline maléate
Thyrosinémie	Tamoxifène
Déficience en carnitine	Tétracycline

Un autre facteur dont il faut discuter la prise en compte est la surcharge en fer, qui, outre son action toxique par production de radicaux libres, pourrait être intriquée de manière plus ou moins importante à l'hyperinsulinisme.

Enfin, l'hépatite C a été exclue des causes potentielles de NASH (37).

PHYSIOPATHOLOGIE

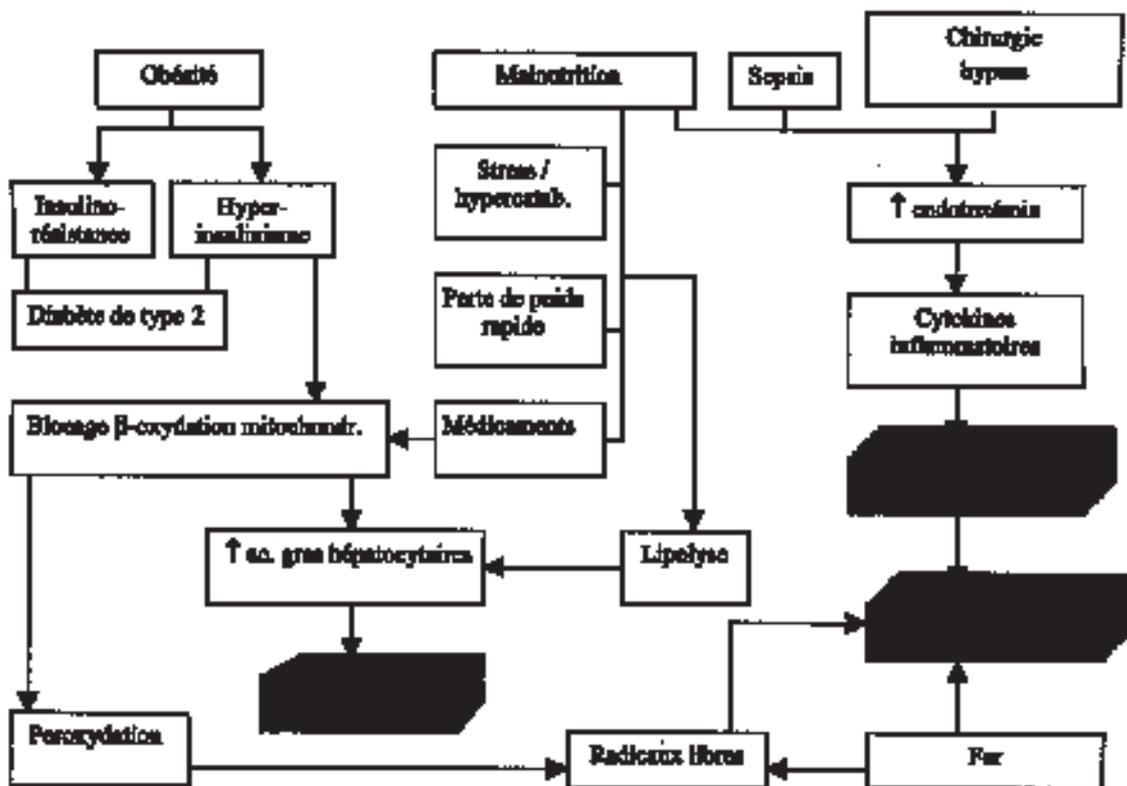
Il n'a pas été possible jusqu'à présent d'isoler un mécanisme commun permettant d'expliquer, à partir des différentes étiologies vues plus haut, la pathogénie de la NASH. Tout le monde s'accorde à penser que la NASH a une origine multifactorielle. De nombreux mécanismes ont été proposés, mais nombre d'entre eux ne sont toujours actuellement que des hypothèses, devant encore être confirmées. La figure 1 donne un aperçu des différents mécanismes qui pourraient intervenir.

La stéatose hépatique

Elle est fréquemment rencontrée et généralement considérée comme bénigne. Cependant, un foie atteint de stéatose est un foie fragilisé, plus sensible aux agressions et semble être une étape nécessaire au développement de la NASH. C'est la théorie des "first et second hits" (38).

Le métabolisme lipidique peut schématiquement être résumé de la manière suivante : les graisses absorbées au niveau intestinal sont reprises dans la circulation sous forme de chylomicrons. Ceux-ci sont repris par la lymphe. Ils peuvent alors soit être transportés dans le tissu adipeux, où ils sont alors stockés sous forme de triglycérides, soit être transportés vers le foie et les muscles. Des acides gras peuvent être libérés à partir des adipocytes, par l'action d'une lipase hormono-dépendante. Celle-ci est stimulée par le glucagon, l'hormone de croissance et les catécholamines et est inhibée par l'insuline. Les acides gras sont en partie liés à l'albumine. Ils vont ensuite vers le foie où ils peuvent emprunter deux grandes voies métaboliques : l'oxydation mitochondriale avec production d'ATP et la conversion en triglycérides. Ceux-ci peuvent alors être relargués dans le sang sous forme de VLDL ou retourner vers les adipocytes. Il faut aussi mentionner, surtout lors d'apports nutritifs glucidiques excessifs, la synthèse d'acide gras par le foie lui-même. La stéatose s'explique alors par une perturbation de ces différentes voies. On recense 4 grands types d'erreurs métaboliques à ce niveau : (a) excès d'apports en acides gras libres au foie; (b) diminution de la métabolisation lipidique par les hépatocytes (β -oxydation mitochondriale); (c) augmentation de la synthèse d'acides gras par le foie (rencontrée surtout lors d'apports glucidiques excessifs);

FIGURE 1. NASH : PHYSIOPATHOLOGIE



(d) diminution de la synthèse ou de l'excrétion des VLDL. On rencontre ce dernier trouble dans des situations telles que les troubles de synthèse des apolipoprotéines (39), les troubles d'estérification du cholestérol, la déficience en choline (40) (situation parfois rencontrée dans des alimentations parentérales totales de longue durée) ou la malnutrition protéique. Toutes les circonstances engendrant un certain degré de lipolyse, comme un stress hypercatabolique, une malnutrition, une perte de poids rapide (faisant éventuellement suite à une chirurgie telle la gastroplastie), des variations cycliques de poids (de plus en plus rencontrées, suite à de nombreux régimes interrompus, puis recommencés) ou certains médicaments engendreront évidemment un excès d'apports en lipides au foie.

Si, pour de nombreux patients, l'évolution s'arrête à la stéatose, parfois, cette évolution va se poursuivre vers la stéatohépatite. En fait, il est difficile de savoir si c'est la stéatose qui entraîne l'inflammation ou si, au contraire, c'est l'inflammation qui est à l'origine de la stéatose (10). En effet, un excès lipidique représente une source accrue de substrats pour la peroxydation peroxysomiale qui peut générer des intermédiaires potentiellement réactifs et cytotoxiques (41). Il faut cependant remarquer qu'il existe de nombreuses stéatoses hépatiques non accompagnées d'inflammation, ce qui laisse à penser que d'autres facteurs doivent être pris en compte pour expliquer l'inflammation. Par ailleurs, on peut imaginer qu'une inflammation d'autre origine puisse induire une rupture de la cascade métabolique lipidique au niveau du foie, engendrant ainsi une stéatose. Il n'est pas déraisonnable d'envisager une coexistence et une interaction des deux phénomènes.

L'hypothèse métabolique

Les acides gras libres peuvent avoir une cytotoxicité directe : altération de la membrane hépatocytaire, diminution de l'activité enzymatique, atteinte directe des vaisseaux, turgescence mitochondriale, augmentation de la fragilité lysosomiale, ... (11, 42, 43).

Les cytokines

Un sepsis, une malnutrition (qui modifie l'équilibre de la flore bactérienne intestinale) ou une chirurgie tel un bypass jéjuno-iléal ou jéjuno-colique peuvent conduire à un certain degré d'endotoxémie. Celle-ci pourrait déclencher une cascade d'activation de l'inflammation. Cette dernière, après la stéatose, est le second versant de la stéatohépatite.

Obésité et diabète de type 2

L'obésité aggrave probablement l'endotoxémie. Par ailleurs, il est bien connu qu'elle s'accompagne d'une insulino-résistance (44, 45). La NASH est associée à un excès d'apports en acide gras libres au foie, avec accumulation hépatique, ce qui joue un rôle important dans l'intolérance au glucose et le diabète de type 2 (46). On a démontré une relation entre les degrés de stéatose et d'hyperglycémie (47). On a également montré que la NASH coexiste avec d'autres désordres métaboliques du syndrome d'insulino-résistance tels l'hyperinsulinisme, l'intolérance au glucose, l'hypertriglycéridémie, l'obésité et l'hypertension artérielle (48).

Effets de la perte de poids

Une perte de poids rapide va conduire à une détérioration histologique de la NASH, alors qu'on pourra assister à une amélioration si la perte est progressive (50). Les bypass chirurgicaux, surtout jéjuno-iléaux, destinés à obtenir une perte de poids assez rapide ont été incriminés depuis longtemps comme facteurs favorisant la NASH. Cela serait lié à des absorptions de produits bactériens ou d'acides biliaires à partir de l'anse aveugle, à une malnutrition protéique sévère et à une mobilisation massive des acides gras libres avec livraison excessive au foie. Les bypass gastriques ne semblent cependant pas présenter les mêmes inconvénients et favoriseraient, au contraire, une réduction de la stéatose hépatique (51).

Le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) et le stress oxydatif

Le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) est induit classiquement par l'éthanol. On le suspecte d'intervenir dans la pathogénie de la stéatohépatite alcoolique, par génération de métabolites oxydants. Or, on retrouve également un CYP2E1 augmenté dans le foie des patients atteints de NASH. Il est donc possible que des facteurs étiologiques différents utilisent des mécanismes pathogéniques identiques dans l'hépatite alcoolique et dans la NASH (52). D'autres causes de stress oxydatifs sont également à considérer. Ainsi, des médicaments tels l'amiodarone (15, 17) ou la perhexiline (16) s'accumulent dans les mitochondries et augmentent la production de radicaux libres oxydants actifs.

Le fer

On a montré qu'une majorité de patients atteints de NASH avaient un taux de ferritine élevé. Il n'est pas impossible que cette surcharge joue un rôle dans la fibrose hépatique rencontrée

dans la NASH (53). La surcharge en fer est, par ailleurs, souvent associée à un syndrome d'insulinorésistance avec adiposité centrale (trunculaire ou abdominale/viscérale), troubles du métabolisme glucidique, hypertension artérielle et dyslipémie (36). Le fer pourrait aussi catalyser certaines réactions conduisant à un stress oxydatif. Actuellement, on considère la surcharge en fer surtout comme un facteur permissif qui, associé au syndrome d'insulinorésistance, favoriserait l'apparition d'une NASH.

Plusieurs cas de récurrence de NASH après transplantation hépatique ont été décrits. Ceci démontre que les mécanismes physiopathogéniques ne sont certainement pas exclusivement hépatiques (54, 55).

PRISE EN CHARGE

Faut-il impérativement pratiquer une biopsie hépatique en cas de suspicion de NASH ?

La NASH est un diagnostic d'exclusion posé après avoir éliminé les autres causes d'hépatopathie chronique chez des patients présentant une stéatose hépatique. On pourrait donc imaginer pouvoir se passer de biopsie. Néanmoins, celle-ci est le seul examen diagnostique permettant une quantification de l'inflammation, de la fibrose et de la nécrose et donc une stadification de la maladie. Cette dernière permet une ébauche pronostique et une adaptation des recommandations thérapeutiques.

Régime

Le seul traitement de la NASH reposant sur des bases solides à l'heure actuelle est préventif. Il consiste principalement en une perte de poids (54, 56). Celle-ci devra être progressive et durable. La privation en nourriture pure et simple n'améliorera pas la situation. Au contraire, elle sera accompagnée d'une morbidité plus élevée. En effet, cela va induire une lipolyse brutale, une déprivation en protéines et autres éléments essentiels. C'est donc une accentuation de la stéatose hépatique qui risque de se produire et non l'inverse. Si on retient l'hypothèse que la stéatose constitue un préalable au développement de la NASH, on peut supposer que sa diminution va réduire l'incidence de l'inflammation et de la fibrose. Malheureusement, si cela s'est avéré vrai dans certains cas, c'est loin d'être une règle générale.

Il faut également prêter une attention particulière au métabolisme glucidique. Le diabète de type 1, ne semble pas être lié à la NASH. Par

contre, le diabète de type 2 est fréquemment associé à la NASH. Il faudra bien entendu viser une équilibration de ce diabète. Il serait donc opportun de surveiller l'apparition de ce dernier chez les patients pour qui un diagnostic de NASH a été posé (57). Par ailleurs, rappelons qu'on pourra très difficilement obtenir une bonne équilibration du diabète de type 2 sans réduction pondérale préalable. Une étude a montré qu'après 24 mois de régime associé à des hypoglycémifiants oraux (metformine) ou à des hypolipémiants, si nécessaire, on obtenait une perte de poids modérée, une diminution de la glycémie à jeun, une amélioration du profil lipidique, ainsi qu'une diminution des enzymes hépatiques sériques (dans 96 % des cas), et même une normalisation de ceux-ci dans plus de la moitié des cas (58).

La protection vis-à-vis de substances hépatotoxiques est une mesure prophylactique évidente.

Malheureusement, les mesures précitées ne parviennent qu'à guérir une petite fraction des patients.

Traitement chirurgical de l'obésité

Si les bypass jéjuno-iléaux et jéjuno-coliques ont été décrits comme facteurs favorisant de la NASH, la gastroplastie, quant à elle, tend à réduire la stéatose hépatique (59). Cette amélioration s'accompagne d'une diminution des marqueurs biologiques du syndrome d'insulinorésistance (49, 50, 60). En revanche, il n'est pas prouvé que la gastroplastie permet une diminution de l'inflammation (61).

Traitements médicamenteux de la NASH

Il faudra élucider plus en détails les mécanismes physiopathogéniques pour pouvoir élaborer des thérapeutiques davantage efficaces. Des succès ont été rapportés lors de différentes tentatives de traitement, mais ce ne sont là que des succès individuels et on ne connaît pas encore les bénéfices qui pourraient être obtenus en appliquant ces thérapeutiques à une plus large échelle. Parmi ces différents essais, on peut citer l'administration d'acide ursodéoxycholique (56, 62) qui aurait un effet cytoprotecteur sur les hépatocytes. Ce médicament donne une amélioration significative de la stéatose et des tests hépatiques, mais ne change rien à l'inflammation et à la fibrose. La troglitazone permet une amélioration biologique dans 70 % des cas, mais a peu d'influence sur les lésions histologiques (63).

Hélas, ce médicament a été retiré du marché suite aux rapports de plusieurs cas d'hépatotoxi-

cité aiguë. Cependant, des études sont en cours avec d'autres produits de la classe des thiazolidinones, telles la rosiglitazone et la pioglitazone et semblent donner des résultats encourageants.

Transplantation

Chez les patients atteints de NASH qui développent des lésions hépatiques avancées ou une insuffisance hépatique, il faut envisager la transplantation hépatique, même si on sait qu'une récurrence de NASH sur le greffon reste possible (54, 55).

RÉFÉRENCES

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al.— Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc*, 1980, **55**, 434-438.
- Adler M, Schaffner F.— Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med*, 1979, **67**, 811-816.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG.— Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histopathological comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology*, 1989, **95**, 1056-1060.
- Batman PA, Scheuer PJ.— Diabetic hepatitis preceding the onset of glucose intolerance. *Histopathology*, 1985, **9**, 237-243.
- Lee RG.— Nonalcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol*, 1989, **20**, 594-599.
- Wanless IR, Lentz JS.— Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity : an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*, 1990, **12**, 1106-1110.
- Torosis JD, Barwick KW, Miller JD, et al.— Nonalcoholic Laennec's cirrhosis : clinical characteristics and long-term follow-up. *Hepatology*, 1985, **5**, 237-241.
- Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al.— The natural history of nonalcoholic steatohepatitis : a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1990, **11**, 74-80.
- Itoh S, Youngel T, Kawagae K.— Comparaison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 1987, **8**, 650-654.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al.— Nonalcoholic steatohepatitis : An expanded clinical entity. *Gastroenterol*, 1994, **107**, 1103-1109.
- James O, Day C.— Nonalcoholic steatohepatitis : another disease of affluence. *Lancet*, 1999, **353**, 1634-1636.
- Fouin-Fortunet H, Le Quernec L, Erlinger S, et al.— Hepatitis alteration during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease : a possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology*, 1982, **82**, 932-938.
- Kroyer JM, Talbert VMJ.— Morphologic liver changes in intestinal bypass patients. *Am J Surg*, 1980, **139**, 855-860.
- Itoh S, Igarashi M, Tsukada T, et al.— Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy. *Acta Hepatogastroenterol*, 1977, **24**, 415-419.
- Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al.— Amiodarone hepatotoxicity : prevalence and clinicopathologic correlation among 104 patients. *Hepatology*, 1989, **9**, 679-683.
- Pessayre O, Bichara M, Degott G, et al.— Perhexiline maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology*, 1979, **76**, 170-175.
- Poucel S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, et al.— Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Light, immuno-histological, and electron microscopic studies. *Gastroenterology*, 1984, **86**, 926-936.
- Seki K, Minami T, Nishikawa M, et al.— Nonalcoholic steatohepatitis induced by massive doses of synthetic estrogens. *Gastroenterology*, 1984, **18**, 232-237.
- Oien KA, Moffat D, Curry GW.— Cirrhosis with steatohepatitis after adjuvant tamoxifen. *Lancet*, 1999, **353**, 36.
- NHANES-3 (National Health and Nutrition Examination Survey) 1988-1994 : NCHS CD-Rom Series 11 N°1A. Issued July 1997.
- Teli M, Olivier FW, Burt AD, et al.— A natural history of nonalcoholic fatty liver : a follow-up study. *Hepatology*, 1995, **22**, 1714-1717.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopar S.— Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 137-145.
- Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G.— Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2000, **95**, 1370.
- Braillon A, Capran JP, Herve MA, et al.— Liver in obesity. *Gut*, 1985, **26**, 133-139.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD.— The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase : potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 1999, **94**, 1018-1021.
- Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al.— Fatty infiltration of the liver. Quantification with phase-contrast MR imaging at 1,5 T vs biopsy. *Am J Roentgenol*, 1991, **156**, 307-311.
- Rofsky NM, Fleshaker H.— CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Liv Dis*, 1995, **16**, 16-23.
- Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD.— Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J Clin Res Ed*, 1986, **292**, 13-15.
- Leonardo A, Bellini M, Tondellini E, et al.— Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome" : should a recently expanded clinical entity be further expanded ? *Am J Gastroenterol*, 1995, **90**, 2072-2073.
- Lee RG.— Nonalcoholic steatohepatitis : tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology*, 1995, **21**, 1742-1743.
- Rashid M, Roberts EA.— Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, **30**, 48-53.
- Yüce A, Gürakan F, Özen H.— Obesity : a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol*, 2000, **95**, 1099.
- Baldrige AD, Perez-Atayade AR, Graeme-Cook F, et al.— Idiopathic steatohepatitis in childhood : a multicentre retrospective study. *J Pediatr*, 1995, **127**, 700.

34. Karl JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, et al.— Body fat topography as independent predictor of fatty liver. *Metab Clin Exp*, 1993, **42**, 548.
35. Arner P.— Not all fat is alike. *Lancet*, 1998, **13**, 351.
36. Ferrannini E.— Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet*, 2000, **355**, 2181-2182.
37. Rogers DW, Lee CH, Pound, et al.— Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*, 1992, **37**, 1644-1649.
38. Day CP, James OFW.— Steatohepatitis : a tale of two "hits" ? *Gastroenterology*, 1998, **114**, 842-845.
39. Nassir F, Mazur A, Felgines C, et al.— Age-related response to dietary fructose in the rat : discrepancy in triglyceride and apolipoprotein B synthesis as a possible mechanism for the fatty liver induction in adult rats. *Proc Sci Exp Biol Med*, 1993, **204**, 180-183.
40. Buchman AL, Dubin MA, Moukarzel AA, et al.— Choline deficiency : a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology*, 1995, **22**, 1399-1403.
41. Esterbauer H, Schaur JR, Zollner H.— Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Rad Biol Med*, 1991, **11**, 81-128.
42. Acosta D, Wenzel DG.— Injury produced by free fatty acids to lysosomes and mitochondria in cultured heart muscle and endothelial cells. *Atherosclerosis*, 1974, **20**, 417-426.
43. Sheeth SG, Gordon FD, Chopra S.— Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 137-145.
44. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe M, et al.— Glucose metabolism in obesity : lesson from OGTT, IVGTT, and clamp studies. *Int J Obesity*, 1995, **13**, (Suppl) S14-S20.
45. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al.— Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*, 1997, **100**, 1166-1173.
46. Boden G.— Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997, **45**, 3-10.
47. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al.— Liver pathology and the metabolic Syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 1513-1516.
48. Luyckx F, Scheen AJ, Gielen J, Lefèbre PJ.— Comment j'explore ... Le syndrome d'insulinorésistance grâce à ses marqueurs biologiques. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 686-691.
49. Scheen AJ, Luyckx FH.— Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002, **16**, 703-716.
50. Luyckx FH, Lefèbre PJ, Scheen AJ.— Non-alcoholic steatohepatitis : association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab*, 2000, **26**, 98-106.
51. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD.— Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol*, 1995, **104**, 23-31.
52. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al.— Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1998, **27**, 128-132.
53. George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, et al.— Increased iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*, 1998, **114**, 311-318.
54. Carson K, Washington MK, Treem, et al.— Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. *Liver Transplant Surg*, 1997, **3**, 174-176.
55. Czaja AJ.— Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transplant Surg*, 1997, **3**, 185-186.
56. Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor K.— Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 1995, **20**, 127-131.
57. Akpunonu BE, Federman DJ.— Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, 1997, **127**, 410.
58. Knobler H, Schattner A.— Non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 1999, **354**, 1298.
59. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, et al.— Liver abnormalities in severely obese subjects : effects of a drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes*, 1998, **22**, 222-226.
60. Letiexhe M, Scheen AJ, Gérard PL et al.— Post-gastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **89**, 393-399.
61. Neuschwander-Tetri BA.— National institute of diabetes and digestive and kidney disease. Working group on bariatric surgery - May 8-9 2002, Session 4 : What can bariatric surgery teach us about obesity-related comorbid conditions ?
62. Keith JL, Crippin JS, Gossard A, et al.— Ursodeoxycholic acid or chlofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis : a pilot study. *Hepatology*, 1996, **23**, 1464-1467.
63. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, et al.— A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in non alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 519-524.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à M. G. Jacquemin, Service de Chirurgie, Centre hospitalier de Dinant, Rue St Jacques, 501, 5500 Dinant.