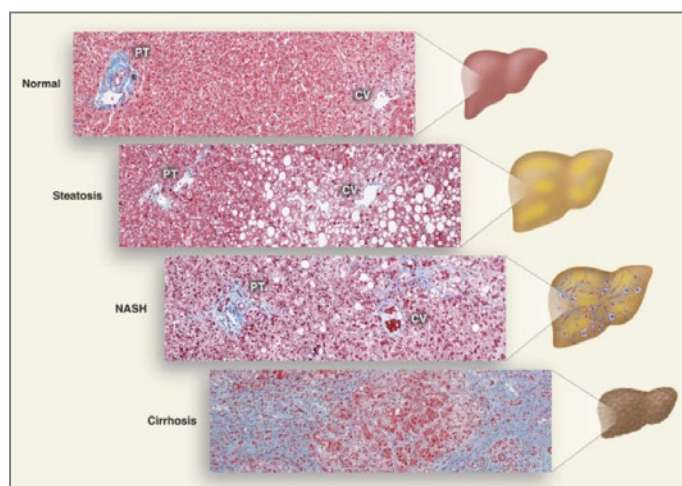


La Stéatose hépatique

La stéatose est l'accumulation de graisses dans le foie, le plus souvent due à une surcharge alimentaire et pondérale. On parle de Stéatose Hépatique quand le taux de triglycérides dans le foie dépasse 55mg pour un gramme de tissu hépatique. Au début, microvésiculaire au sein de l'hépatocyte, il s'étend en macrovésicules dans l'espace perihépatocytaire au sein de la trame conjonctive des cellules de Kupffer, des vaisseaux et de cellules inflammatoires.

Coupes histologiques de foie aux différents stades qui nous intéressent



Il existe une épidémie de stéatose hépatique qui suit l'épidémie d'obésité. Chez les sujets en surcharge pondérale et obèses, la prévalence est de 30 à 50% dans les pays occidentaux, mais elle est également croissante en Amérique Latine, au Moyen-Orient et en Asie.

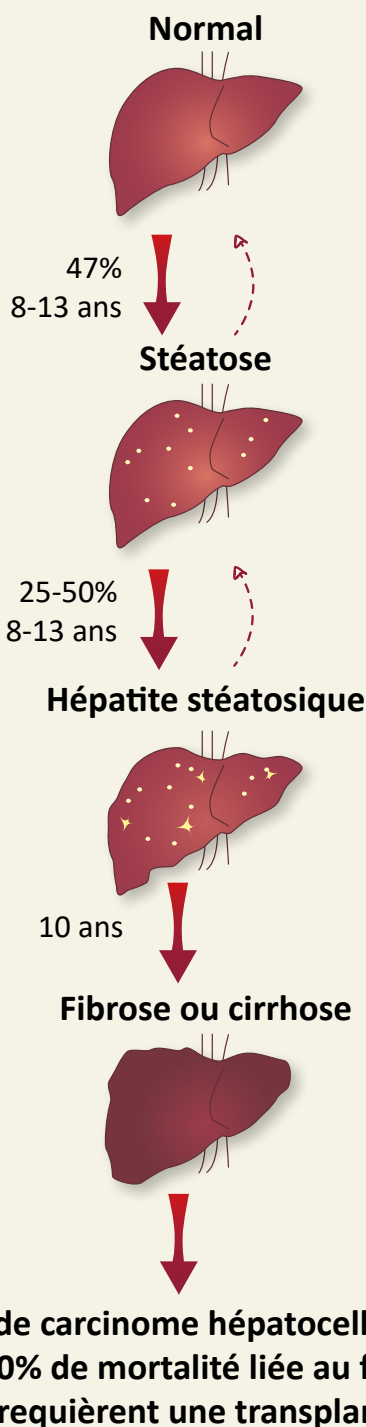
Elle est **étroitement corrélée** à l'Index de Masse Corporelle. Une étude réalisée à Dallas sur plus de 2000 sujets de toutes ethnies a révélé une fréquence de 9% chez les sujet dont l'IMC est inférieur à 25 et de 51% chez ceux dont l'IMC est supérieur à 35. La Stéatose chez les sujets non-obèses est associée à un **risque cardiovasculaire élevé, multiplié par 10**, d'après une étude sur une cohorte de patients japonais. Chez les obèses, la prévalence de la stéatose hépatique est de 44% chez les Américains d'origine hispanique, 35% d'origine européenne et 24% chez ceux d'origine africaine.

La modulation génétique et environnementale de la maladie est liée à un polymorphisme de nombreuses enzymes qui modulent l'estérification des acides gras en triglycérides et leur «emballage» au sein de lipoparticules libérées dans la circulation.

Le **polymorphisme le plus pénétrant** avec un **risque accru à 3.6** chez les sujet hétérozygotes porteurs est celui de la *PNPLA3*, qui est une triglycéride hydrolase et acylglycérol transacylase qui favorise la fonte de la gouttelette lipidique. Mais aussi d'autres comme :

- *Transmembrane 6 superfamily member 2*, une enzyme transmembranaire qui régule l'incorporation des acides gras polyinsaturés (PUFA),

Progression de la stéatose hépatique non-alcoolique



■ **MBOAT7-TMC4** qui favorise l'incorporation de l'acide arachidonique dans les phosphoinositides des membranes intra cellulaires, associé à la stéatose mais aussi à la fibrose, à la cirrhose et à l'hépatite C chronique et par conséquent promoteur d'inflammation et de sclérose.

■ **ApoC3**, dont le gain d'activité, par augmentation de sa concentration plasmatique inhibe la lipoprotéine lipase.

■ **SCL16A11** qui est un transporteur favorisant l'accumulation de graisse dans l'hépatocyte, largement prévalent chez les américains d'origine hispanique et les latino américains, associé aussi au diabète de type II.

La gravité de la stéatose tient à son implication, indépendante des autres facteurs de risques, dans l'athérogenèse et les maladies cardio-vasculaires, mais surtout à son évolution en une dizaine d'années vers une hépatite stéatosique inflammatoire puis, au terme d'une même période de temps, vers une stéatofibrose et/ou une cirrhose.

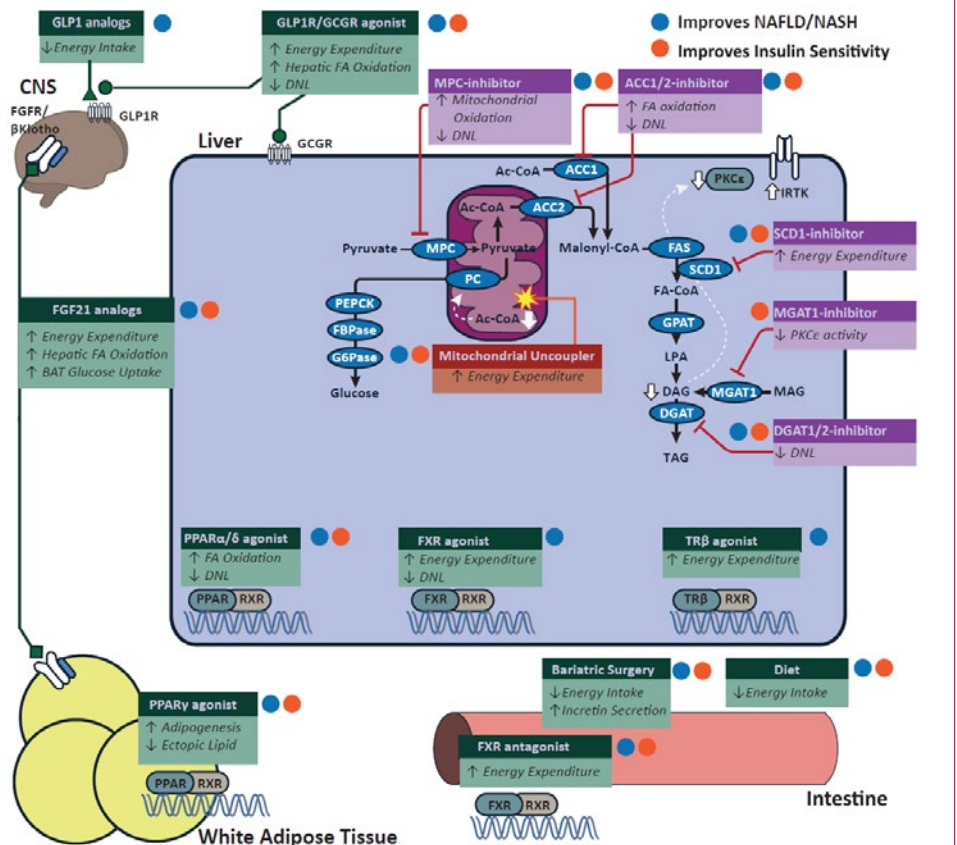
Depuis une demie douzaine d'années, la composition des VLDL sécrétés par l'hépatocyte a mis en évidence, des perturbations marquées éclairant les processus pathogéniques de la maladie qui sont :

- le dépôt hépatique des acides gras circulants libérés par l'adipocyte, essentiellement
- la lipogénèse de novo par l'hépatocyte, sous l'influence de l'insuline
- l'apport des graisses alimentaires par le système porte

L'importance de ces trois contributions est de 59% pour le flux tissu adipeux-foie, 26% pour la lipogénèse de novo hépatocytaire et 15% pour l'apport en graisses alimentaires. Certains auteurs ont pu établir un index stéatogénique, c'est-à-dire une évolution stéatogène du foie, en mesurant sur le profil des acides gras des VLDL, ces trois flux. C'est cet examen qui est exposé dans ce dossier.

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la stéatose qui repose en premier lieu sur la réduction pondérale, la restriction des graisses alimentaires et l'exercice physique. En revanche, de nombreux agents pharmacologiques susceptibles de moduler la physiopathologie de la surcharge lipidique de l'hépatocyte ont été déjà expérimentés et d'autre sont en cours de développement. Le tableau ci-dessous résume leur spectre d'activité, leur efficacité et leurs limites.



LABORATOIRE
PHILIPPE AUGUSTE

119, av. Philippe Auguste - 75011 PARIS
FRANCE - Tel. (+33) 01 43 67 57 00
contact@labbio.net
www.labbio.net

Sources:

- Samuel and Shulman, Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases, Cell Metabolism (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.002> Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions
- Human Fatty Liver Disease: Old Questions and New Insights, Jonathan C. Cohen, Jay D. Horton and Helen H. Hobbs, Science. 2011 June 24; 332(6037): 1519–1523.
- Conference on 'Over- and undernutrition: challenges and approaches, Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome, J. Bernadette Moore, Proceedings of the Nutrition Society (2010), 69, 211–220
- Yoshitaka, H., Hamaguchi, M., Kojima, T., Fukuda, T., Ohbora, A., and Fukui, M. (2017). Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease: A post hoc analysis of a cohort study. Medicine (Baltimore) 96, e6712.