



# De la maladie du foie gras bénigne à la **NASH**

La « maladie du foie gras », très répandue dans la population, est encore plus fréquente chez les personnes diabétiques. Elle peut prendre des formes sévères, comme la NASH ou la cirrhose. Il faut donc penser à la dépister car elle évolue de manière silencieuse.

François Barrot

**D**e nombreuses personnes souffrent sans le savoir de maladies du foie métaboliques (non liées à la consommation d'alcool). Heureusement, pour une bonne partie d'entre elles, cette atteinte va rester dans des proportions sans conséquences pour leur santé. Mais pour d'autres, notamment diabétiques, le risque

de complications est plus sérieux et doit être recherché et, le cas échéant, pris en charge.

Le Pr Laurent Castéra, hépatologue à l'hôpital Beaujon (AP-HP), auteur d'un ouvrage à paraître sur le sujet\*, explique pourquoi cela doit être fait, et comment.

« En France, la stéatose, qu'on appelle familièrement "maladie du foie gras"<sup>1</sup>, affecte 20 à 25 %

## « Il faut systématiquement dépister la stéatose chez les patients diabétiques »

de la population générale, explique le spécialiste. *Et ce risque est deux fois plus élevé chez les patients diabétiques ! Au total, plus de 10 millions de personnes sont affectées par une stéatose bénigne. Mais parmi elles, environ 1 million risquent de développer une complication, la stéatohépatite non alcoolique, désignée sous son acronyme anglais NASH<sup>2</sup>. Enfin, pour 100 000 à 200 000 de ces patients, la NASH va évoluer vers une cirrhose, avec un risque important de cancer du foie<sup>3</sup>. »*

La cirrhose consécutive à la NASH représente ainsi la première indication de transplantation hépatique.

Quelques éclaircissements sur le fonctionnement du foie et sur les mécanismes physiopathologiques permettent de comprendre pourquoi les personnes diabétiques, et particulièrement les diabétiques de type 2, sont ainsi surexposées.

### Métabolisme du sucre

Directement branché sur le système digestif par le biais de la veine porte, le foie joue un rôle indispensable de filtre, en retenant toutes les toxines qui arrivent par l'alimentation.

Il a aussi un rôle clé dans le métabolisme du sucre : il stocke en effet ce carburant nécessaire aux tissus et organes pour le relâcher quand le besoin s'en fait sentir, dans l'effort ou entre les repas.

Pour cela, il met le glucose en réserve sous forme de glycogène. Mais si un excès de sucre afflue par l'alimentation, il continue de le stocker en accumulant de la graisse dans ses propres cellules... Donc plus il en reçoit, plus il fait du gras ! La stéatose

correspond à plus de 5 % de graisse dans le foie.

La NASH, la forme plus sévère, est caractérisée en outre par l'inflammation et le développement de fibrose, c'est-à-dire de tissu hépatique cicatriciel non fonctionnel. La cirrhose est le stade ultime lorsque la quantité de fibrose empêche l'organe de remplir son rôle.

Pour les personnes diabétiques, c'est un peu la double peine. Les déséquilibres hygiéno-diététiques responsables de leur pathologie sont les mêmes que ceux à l'origine de la stéatose. Mais, de plus, l'insulinorésistance, caractéristique du diabète de type 2, maintient dans le sang une hyperglycémie que le foie a tôt fait de transformer en gras...

### Pas de symptômes apparents

De fait, les facteurs de risque de la maladie du foie gras sont les mêmes que ceux du diabète : surpoids et obésité, sédentarité et malbouffe, hypertension et hypercholestérolémie. Et le nombre de cas de stéatose et de NASH suit assez fidèlement la dynamique de l'épidémie de diabète dans le monde...

*« Dans plus de 90 % des cas, un patient diabétique d'une cinquantaine d'années, présentant les signes d'un syndrome métabolique<sup>4</sup>, aura également des atteintes hépatiques. La stéatose et ses complications, comme la plupart des maladies de foie, évoluent lentement sur des décennies, et de façon insidieuse, sans symptômes apparents. Si on ne la cherche pas, on peut passer à côté d'un diagnostic potentiellement grave », estime le spécialiste qui anime*

## Un marqueur sanguin de la fibrose

Avec une simple prise de sang, pour doser les transaminases\* et les plaquettes, il est possible d'estimer la sévérité de la fibrose hépatique. En intégrant ces deux examens biologiques et l'âge du patient, on peut calculer un score de risque, le FIB-4. Si celui-ci est inférieur à 1,3 le risque de cirrhose est très faible (< 5 %). Si le score est supérieur à 1,3 il convient de consulter un hépatologue. Libre de droit, la formule du FIB-4 peut être très simplement calculée sur un simple smartphone. Son emploi généralisé dans les laboratoires d'analyses biologiques et les cabinets médicaux permettrait de faire face à l'épidémie de stéatose et de NASH, en orientant les patients atteints de fibrose vers les consultations spécialisées.

\* Les transaminases sont des enzymes dont les quantités augmentent dans le sang en cas de destruction des cellules du foie.

## 30 %

des patients diabétiques  
présentent une fibrose  
sévère

## 20 à 25 %

des adultes sont affectés  
de stéatose hépatique

**?**  
**LE SAVIEZ-VOUS ?**

Les cirrhoses consécutives à la NASH sont en train de devenir la première indication de transplantation hépatique aux États-Unis.

- ▶ une consultation d'hépatologie dans un service de diabétologie. Il exhorte donc les médecins généralistes, qui suivent 80 % des personnes diabétiques, et les diabétologues à dépister systématiquement ces patients.

### Transaminases, FibroScan et biopsie

Le premier examen, et le plus courant, pour dépister une maladie hépatique est le dosage des transaminases et des gamma GT dans le sang. Ce sont des enzymes naturellement présentes dans les cellules du foie et d'autres tissus. Si leur quantité est anormalement élevée dans la circulation sanguine, cela témoigne d'une souffrance hépatique. Pourtant ce marqueur ne suffit pas à écarter le diagnostic de stéatose ou de NASH, car il y a des faux négatifs : le taux de transaminase peut rester normal ou fluctuer malgré le développement d'atteinte hépatique...

Le deuxième examen, prescrit pour confirmer les résultats positifs du premier ou infirmer un soupçon de faux négatif chez un patient cumulant les facteurs de risque, est l'échographie du foie. Simple et non invasive, elle permet à un opérateur entraîné d'évaluer la présence de graisse (stéatose) dans l'organe. Dans le cadre hospitalier, il est également possible d'évaluer très rapidement la quantité de fibrose du foie – et poser un éventuel diagnostic minute de cirrhose – grâce au FibroScan, un dispositif non invasif permettant de mesurer l'élasticité hépatique et disponible dans tous les services d'Hépatogastroentérologie. Une autre méthode, basée sur des examens biologiques, peut aussi révéler la présence de fibrose (cf. *Un marqueur sanguin de la fibrose*). Enfin, les praticiens peuvent aller prélever un échantillon de foie, par biopsie, pour connaître précisément l'état de l'organe. Mais cet examen

invasif est de moins en moins prisé par les spécialistes.

### Mesures hygiéno-diététiques et molécules prometteuses

Jusqu'à présent, la prise en charge des patients atteints de stéatose ou de NASH repose sur des mesures hygiéno-diététiques. « Elles sont efficaces lorsqu'on les applique de façon rigoureuse, indique le Pr Castéra. Une réduction pondérale de 7 à 10 % du poids initial permet une disparition de la graisse hépatique, une régression de la NASH et une diminution de la fibrose. Le contrôle du diabète, qui limite l'hyperglycémie, s'avère aussi bénéfique. »

Et des perspectives thérapeutiques prometteuses se profilent, puisque des essais cliniques en phase 3 sont actuellement en cours pour plusieurs molécules.

Un médicament efficace pourrait être disponible d'ici à un an ou deux. Enfin, il faut noter que des traitements antidiabétiques sont également testés. Les glitazones<sup>5</sup>, semblent efficaces contre la NASH. Des analogues du GLP-1, le liraglutide et le sémaglutide, ont une action notable via la perte de poids induite. S'ils s'imposent dans cette indication, cela pourrait renforcer encore leur place dans la prise en charge du diabète. ●

\* *Surpoids, malbouffe, sédentarité... Comment sauver votre foie ? - La vérité sur la NASH - Pr Laurent Castéra - éditions Dunod, à paraître en septembre*

1. Stéatose : accumulation de graisses à l'intérieur de cellules qui, à l'état normal, n'en contiennent que de très faibles traces.
2. *Non Alcoholic Steato Hepatitis (stéatohépatite non alcoolique)*
3. L'évolution d'une NASH en cirrhose est la troisième cause de cancer du foie en France, après la cirrhose alcoolique et les hépatites virales.
4. Association de facteurs de risques cardiovasculaires, surpoids, hypercholestérolémie, obésité abdominale.
5. Très utilisées à l'étranger mais non autorisées en France.

## Vers une thérapie immunitaire ?

Les travaux de recherche récemment publiés dans la revue *Nature Metabolism* par une équipe de spécialistes lillois de l'immunologie et du métabolisme, associés à des hépatologues de l'hôpital universitaire d'Anvers en Belgique, suggèrent que le système immunitaire est impliqué dans la survenue de la NASH. Ils ont en effet identifié la signature de cellules immunitaires particulières dans le foie chez les patients affectés par cette pathologie. Ils sont également parvenus à retrouver cette même signature dans un modèle animal, en provoquant une stéatose et une NASH chez des rats. Ces résultats laissent entrevoir une piste de traitement, basée sur la modulation de l'action des cellules immunitaires associées au développement de cette maladie.

### En savoir +

<https://francais.medscape.com/voirarticle/3604696>

<https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/nash.html>

*Surpoids, malbouffe, sédentarité... Comment sauver votre foie ? La vérité sur la NASH - Pr Laurent Castera - éditions Dunod, à paraître en septembre.*

