

La stéato-hépatite non alcoolique.

Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement

Objectifs pédagogiques

- Connaître les déterminants alimentaires impliqués dans la SHNA
- Connaître les grands principes de la prise en charge de l'obésité et du syndrome métabolique

Introduction

Définition

La stéato-hépatite non alcoolique (SHNA), est définie histologiquement par l'association d'une stéatose et d'une inflammation lobulaire. La stéatose pure sans hépatite et la SHNA, qui ont des causes communes, sont regroupées sous le terme de maladie du foie stéatosique (non-alcoholic fatty liver disease NAFLD). Les lésions de la SHNA sont proches de l'hépatite alcoolique mais la stéatose est généralement plus importante, soit diffuse, soit à prédominance centro-lobulaire. L'infiltrat inflammatoire est constitué de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Les hépatocytes sont parfois ballonnés ou nécrosés, ont des noyaux glycogéniques, des corps de Mallory ou de Councilman. La surcharge ferrique est fréquente. Une fibrose est observée dans 30 à 80 % des cas.

Prévalence

Faute de tests suffisamment sensibles, spécifiques et non invasifs, la préva-

lence de la NAFLD est mal connue. On estime qu'elle représente la principale cause d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux. Elle est très fréquente dans ces pays (16 à 30 % de la population aux USA) et moindre en Asie (1,2 % au Japon).

L'obésité est principalement en cause. Cette maladie s'accompagne communément d'une stéatose hépatique. On estime en effet que moins de 15 % des patients obèses morbides (IMC > 40 kg/m²) ont une biopsie hépatique normale. Une inflammation est constatée chez plus de la moitié d'entre eux et une fibrose périportale chez plus d'un quart des cas. Une cirrhose serait présente chez environ 3 % des obèses morbides. Dans ce cas, l'alcool et le diabète semblent jouer un rôle aggravant, voire déterminant.

Physiopathologie – implications nutritionnelles

La physiopathologie de la SHNA est complexe et multifactorielle. Un modèle en « deux temps » a été proposé, correspondant aux deux phases de la stéatose et de la stéato-hépatite. La stéatose hépatique correspond à l'accumulation hépatique de triglycérides. Elle peut, en théorie, résulter d'une augmentation du flux d'acides gras vers le foie, d'un excès de synthèse hépatique (synthèse *de novo* d'acides gras), d'un défaut d'oxydation

D. Quilliot, P. Böhme, O. Ziegler

ou d'un défaut de sécrétion des lipoprotéines (VLDL). En phase postprandiale, les triglycérides provenant de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons. Dans les phases interprandiales, les acides gras proviennent essentiellement du tissu adipeux (lipolyse). Un excès de graisse alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et dépassant les possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale ou de sécrétion des lipoprotéines peut donc aboutir à un « engorgement » hépatique en triglycérides (Fig. 1).

Effets de l'insulino-résistance.

Chez le sujet obèse, le flux d'acides gras parvenant au foie est augmenté, en raison de l'augmentation de masse de tissu adipeux mais également du fait d'une diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline. L'exportation de ces acides gras sous forme de VLDL est également diminuée. L'apo B-100 est moins synthétisée du fait de l'action conjuguée de l'insulino-résistance et du TNF- α dont la sécrétion par le tissu adipeux est augmentée. Un excès de synthèse *de novo* de triglycérides hépatiques peut également expliquer la stéatose (lipogénèse *de novo*). L'acetyl-coA permettant cette synthèse provient dans ce cas soit de l'alcool soit des glucides. Cette voie reste sensible à l'insuline.

■ D. Quilliot (✉), P. Böhme, O. Ziegler, Service de Diabétologie et Nutrition – CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois – Hôpital d'Adultes, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy.
E-mail : d.quilliot@chu-nancy.fr

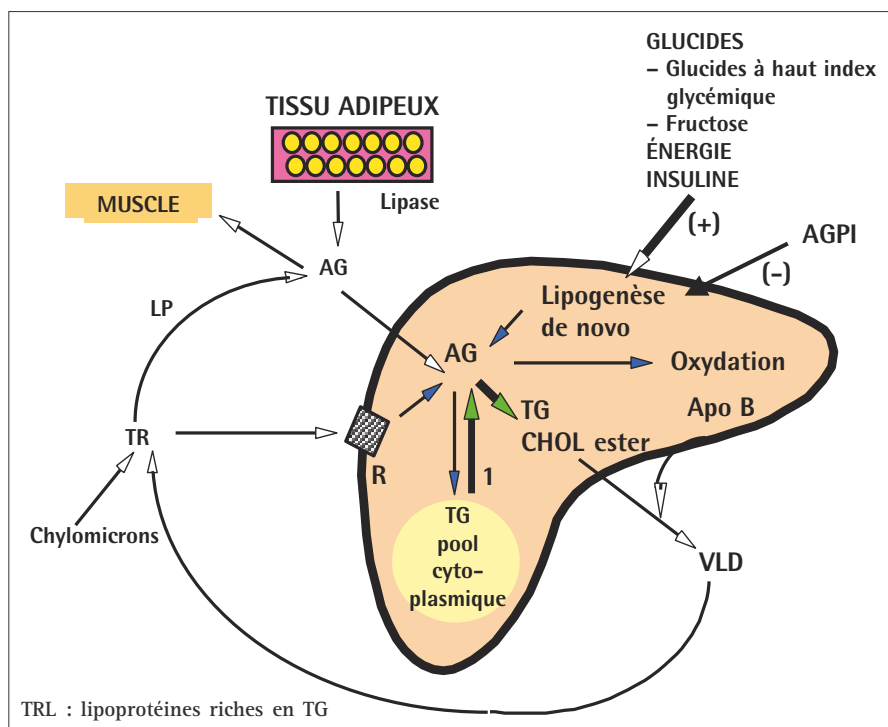


Figure 1. Métabolisme hépatique des acides gras

L'hyperinsulinémie favorise donc cette transformation (Fig. 2).

La dégradation des acides gras par le foie est également altérée. La diminution de la bêta-oxydation des acides gras est aussi expliquée par l'insulino-résistance.

Le second temps correspond à l'apparition d'une inflammation et d'une nécrose hépatocytaire. Les mécanismes déclenchant l'apparition d'une hépatite au sein de la stéatose ne sont pas clairement élucidés. La théorie la plus communément admise met en jeu d'une part la peroxydation lipidique et le stress oxydant et d'autre part des cytokines d'origine adipeuse ou intrahépatique, notamment le TNF α (Fig. 3).

Les acides gras libres ont un effet toxique sur les cellules car ils peuvent être peroxydés. Il en résulte des altérations membranaires et la production de métabolites réactifs, comme le malondialdéhyde (MDA), ou le 4-hydroxynonanal (HNE), responsables d'altération du métabolisme cellulaire.

Enfin, le fer, pro-oxydant, pourrait jouer un rôle important dans ce processus. Une augmentation des dépôts hépatiques de fer a été constatée au cours de la SHNA (1). Par son action pro-oxydante, le fer en excès dans le foie stéatosique majore le stress oxydant et la peroxydation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPLC) (2) (réaction de Fenton) (Fig. 3).

Implication des endocannabinoïdes et des récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2)

Le système des endocannabinoïdes a été mis en cause dans la SHNA et particulièrement dans la fibrogenèse hépatique (Fig. 4). Dans le foie normal, les récepteurs CB1 et CB2 sont peu exprimés. En revanche, au cours de la SHNA, le récepteur CB1 est surexprimé. Or, l'activation des récepteurs CB1 des myofibroblastes hépatiques entraîne une augmentation de

la fibrose, alors que l'effet inverse est obtenu lors de l'activation de CB2. Ainsi, les dérivés cannabinoïdes peuvent aggraver les lésions hépatiques, tandis que le traitement par un antagoniste spécifique de CB1 (rimonabant) diminue la fibrose chez la souris.

Rôle de l'obésité et de l'insulino-résistance sur la SHNA

L'obésité dans sa forme abdominale et le diabète de type 2 sont les facteurs les plus fortement associés à la stéatose hépatique et à la SHNA. Les troubles de la glycorégulation (intolérance au glucose et hyperglycémie à jeun) et les antécédents familiaux de diabète de type 2 augmentent le risque de SHNA.

L'insulino-résistance pourrait être le lien entre la stéatose hépatique et ces troubles métaboliques et expliquerait le lien entre la NAFLD, l'hypertriglycéridémie, la baisse du HDL cholestérol également associées au syndrome d'insulino-résistance.

Le risque de stéatose et de SHNA augmente avec la sévérité de l'obésité. 15 à 20 % des obèses morbides ont une SHNA. L'IMC est le facteur ayant la plus grande valeur prédictive de stéatose hépatique. Néanmoins la SHNA peut être présente chez des patients non obèses, présentant une insulino-résistance indépendante de l'obésité.

Rôle de l'insulino-résistance périphérique, influence sur le flux d'acides gras, implication des macronutriments

Les sujets les plus insulino-résistants ont une répartition androïde des graisses, une lipolyse du tissu adipeux accrue et une production endogène de glucose augmentée.

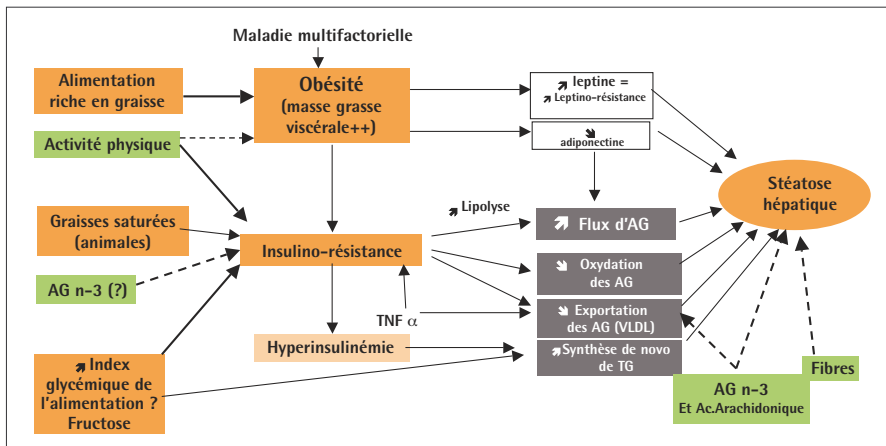


Figure 2. Causes et conséquences hépatiques de l'insulino-résistance. Rôle de l'alimentation

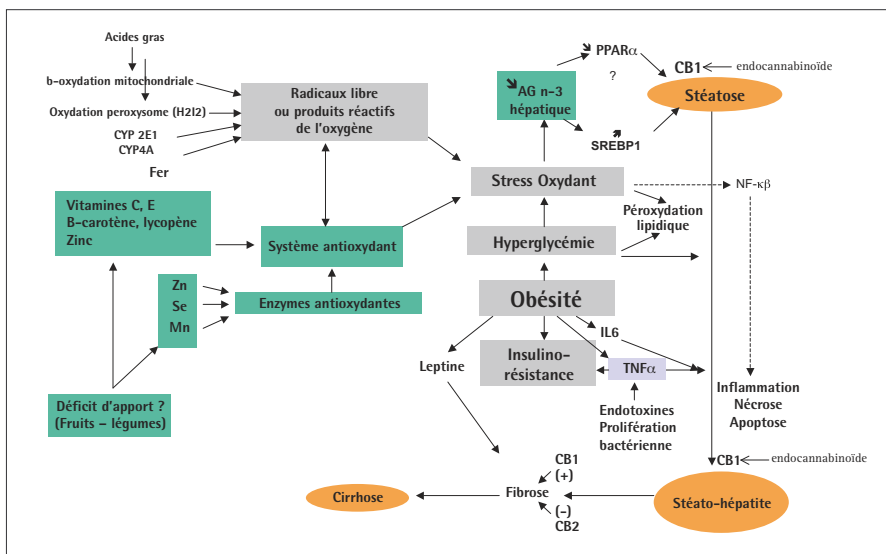


Figure 3. Implication du stress oxydant et des principaux facteurs impliqués dans l'évolution de la stéatose vers la SHNA

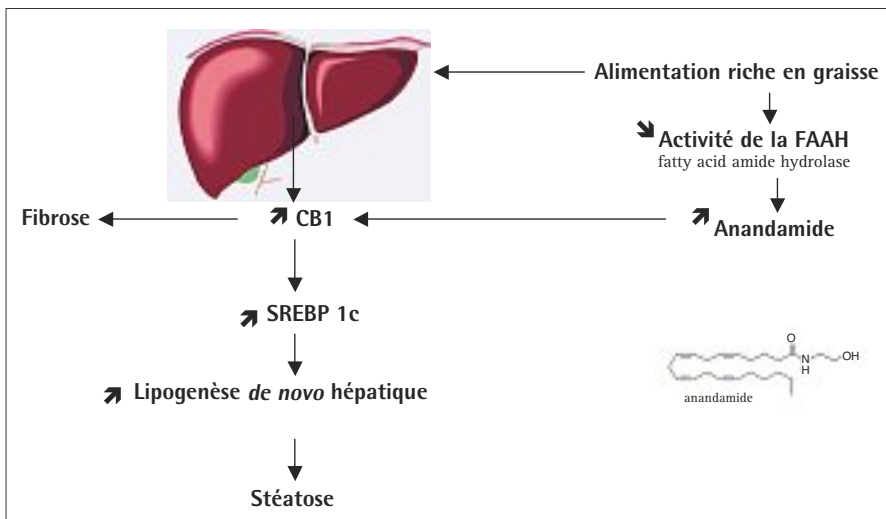


Figure 4. Implication des endocannabinoïdes et des récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2) (d'après Lichtman, A. H. et al. J. Clin. Invest. 2005;115:1130-1133 Modifié)

Les conséquences métaboliques de l'excès de masse grasse abdominale sont largement décrites. Le tissu adipeux viscéral ne représente que 10 % du tissu adipeux total mais sa quantité est corrélée négativement et de façon indépendante à l'utilisation du glucose par le tissu musculaire. L'insulino-résistance du tissu adipeux entraîne une diminution de la captation du glucose par ce tissu, ce qui freine la synthèse de triglycérides, et diminue l'effet antilipolytique de l'insuline. Le turn-over des acides gras s'en trouve diminué. Cela pourrait avoir pour conséquence d'orienter le flux d'acides gras vers les tissus plus insulino-sensibles. L'augmentation du flux d'acides gras vers le foie est donc liée d'une part, à un effet « masse » et d'autre part, à un moindre effet antilipolytique de l'insuline. L'augmentation de la masse grasse a donc pour conséquence, une augmentation du flux d'acides gras oxydés ou stockés par le foie ou le muscle, une augmentation de la sécrétion d'adipocytokines comme le TNF α qui empêche l'action de l'insuline sur les tissus et une diminution d'adiponectine.

La lipogénèse de novo

L'hyperinsulinémie induit l'expression de SREBP1c responsable de la transcription des enzymes impliquées dans la lipogénèse de novo (synthèse de triglycérides à partir de glucides). On retrouve ainsi une forte augmentation d'acide oléique, provenant de cette synthèse, dans le foie stéatosique de l'homme ou de l'animal (foie gras). L'hyperglycémie pourrait favoriser la lipogénèse de novo. Les AGPI, en inhibant l'expression et la translocation nucléaire de CREBP dans l'hépatocyte pourraient inhiber cette voie métabolique.

PPAR α et γ

Ce sont des récepteurs nucléaires impliqués dans la stéatose hépatique. PPAR γ est surexprimé dans le foie stéatosique, tandis que PPAR α est sous-exprimé. Les ligands pour les

PPAR γ comprennent des acides gras polyinsaturés, la prostaglandine J2 et les thiazolidines-diones. L'inactivation de PPAR γ permet d'empêcher l'apparition de la stéatose chez des souris insulino-résistantes tandis que l'augmentation de l'expression de PPAR α induite par l'IL6 corrige la stéatose chez la souris.

Rôle des cytokines

L'excès de tissu adipeux, notamment viscéral, est responsable d'une augmentation de sécrétion d'adipocytokines, notamment de TNF α . C'est sans doute l'un des mécanismes responsables de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Le TNF α pourrait être fortement impliqué dans le développement de la SHNA.

Les acides gras induisent l'expression de TNF α produit par le tissu adipeux et par le foie, et qui favorise l'insulino-résistance et l'accumulation de triglycérides. L'interleukine 6 a un effet bénéfique sur la stéatose hépatique, par un mécanisme indirect : la stimulation de PPAR α qui induit une augmentation de la bêta-oxydation, l'exportation des triglycérides et la diminution de l'expression de TNF α .

La leptine

L'action de la leptine est altérée chez le sujet obèse. Il est également probable que certains sujets obèses ont des taux de leptine plus bas que ne le prédit leur masse grasse. Cette leptino-résistance pourrait indirectement favoriser la stéatose hépatique en favorisant le stockage des triglycérides dans l'hépatocyte. L'administration de leptine à des rongeurs obèses ayant un déficit partiel ou complet en leptine, permet en effet de réduire la stéatose hépatique.

La stéatose hépatique, cause ou conséquence de l'insulino-résistance ?

Le contenu du foie en lipide est l'un des meilleurs marqueurs de l'insulino-

résistance. La stéatose hépatique est en effet fortement corrélée à l'insulino-résistance avant comme après amaigrissement majeur.

Une lipogenèse hépatique accrue pourrait participer au développement de la stéatose hépatique, notamment lorsque l'alimentation est riche en glucides à haut index glycémique, induisant une sécrétion plus importante d'insuline que les glucides à index glycémique bas. Une stéatose hépatique peut donc apparaître chez des sujets insulino-résistants indépendamment de l'obésité. La perte de la fonction de stockage des acides gras dans les adipocytes (lipoatrophie) conduit également à l'accumulation de triglycérides dans le foie, le muscle, ou le pancréas. Les anomalies qui en découlent sont celles du syndrome métabolique.

Effets directs de l'alimentation sur la SHNA

Rôle des macronutriments : les lipides, influence du type d'acides gras

Effets sur l'insulino-résistance

Le rôle des lipides alimentaires comme facteur favorisant l'obésité est établi. Cet effet est d'autant plus défavorable que le sujet est sédentaire. Leur implication directe sur la sensibilité à l'insuline n'est pas prouvée chez l'homme. En effet, les apports en lipides peuvent varier de 20 à 40 % chez l'homme sans avoir de conséquences sur la sensibilité à l'insuline. C'est donc l'augmentation de la corpulence qui est en cause dans l'insulino-résistance et non la proportion d'apports lipidiques. Un régime riche en acides gras saturés (AGS) et dans une moindre mesure en acides gras poly-insaturés (AGPI) de la famille n-6 entraîne rapidement chez l'animal une insulino-résistance hépatique, musculaire et du tissu adipeux. En revanche les AGPI de la famille n-3 ont un effet protecteur. Le

rapport n-6/n-3 pourrait donc être déterminant. Chez l'homme, l'insulino-résistance est le plus souvent associée à une augmentation d'AGS membranaire, notamment à longue chaîne et à une diminution d'AG n-3 (DHA).

Alimentation riche en graisse et SHNA

Les lipides alimentaires pourraient favoriser la progression de la stéatose hépatique vers la SHNA, indépendamment de leur rôle dans l'obésité. L'augmentation du flux d'acides gras vers le foie majore en effet la peroxydation lipidique et la nécrose hépatocytaire. Cela conduit à l'apparition d'une fibrose périportale.

Influence du type d'acides gras sur la SHNA

Certaines études ont montré que les sujets atteints de SHNA avaient une consommation plus élevée en graisse saturée et en cholestérol que des sujets témoins, conduisant à un excès d'acides gras libres et de triglycérides plasmatiques. L'alimentation des sujets atteints de SHNA est pauvre en glucide et en fibres, riche en graisse et le rapport n-6/n-3 est également plus élevé (3). Au niveau hépatique, la composition de la stéatose et de la SHNA en acides gras est caractérisée par une diminution de la concentration en AGPI à longue chaîne de la série n-3 (DHA), une diminution du rapport dérivés/précurseurs des n-6 et n-3 et une augmentation de la concentration en acide oléique (18:1, n-9). Ces modifications suggèrent une diminution des activités désaturases (delta 6 et delta5) et/ou une diminution des apports en précurseurs de la série n-3 (18 :3, n-3 ou acide linoléique). Ces modifications entraînent une diminution de la capacité d'oxydation et d'exportation des acides gras, par diminution d'expression des gènes cibles de facteurs de transcription tels que PPAR α et SREBP1c.

Les lipides alimentaires sont donc susceptibles de modifier le métabo-

lisme hépatique par leur action modulatrice *via* des facteurs de transcription comme PPAR α . Les AGPI à chaîne longue (20:4n-6, 20:5n-3, and 22:6n-3) sont capables de faciliter l'exportation des triglycérides, d'augmenter leur oxydation et de diminuer la transformation du glucose en acides gras (lipogenèse *de novo*) au profit du stockage sous forme de glycogène.

Rôle des macronutriments/ Rôle des glucides

L'index glycémique de l'alimentation pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la stéatose hépatique. Dans une étude descriptive (4) incluant 247 sujets, le degré de stéatose hépatique dépendait en effet essentiellement de l'index glycémique de l'alimentation et non de la quantité de glucide ou de la charge glucidique. Cela était constaté notamment chez les sujets les plus insulino-résistants. L'effet de l'acarbose observé chez l'animal, va dans ce sens. Ce médicament diminue l'index glycémique de l'alimentation en inhibant l' α -glucosidase. Il diminue chez le rat les lésions de stéato-hépatite induite par une alimentation hyperlipidique.

Rôle du saccharose et du fructose

Malgré un index glycémique bas, une alimentation très riche en fructose entraîne rapidement chez l'animal une insulino-résistance et une SHNA comme l'alimentation comportant un mélange de graisse et de saccharose. Dans ce deuxième modèle, les signes de stress oxydant seraient absents alors qu'ils sont majeurs quand l'alimentation est riche en graisse ou en fructose.

Le stress oxydant : antioxydants et SHNA

Principaux systèmes antioxydants impliqués

Le système antioxydant comporte un ensemble de composants qui

interagissent entre eux, à différents niveaux : plasma, membrane ou cellule.

On distingue :

- les systèmes non enzymatiques : substances liposolubles (vitamine E, β -carotène, lycopène, ubiquinol-10, bilirubine, flavonoïdes) ;
- les substances hydrosolubles [vitamine C, glutathion (G-SH), urates, protéines (ferritine, céruloplasmine)] ;
- les enzymes de défenses primaires :
 - 1) la SOD dont la Cu/Zn-SOD présente dans le cytoplasme, la matrice mitochondriale et dans le milieu extracellulaire / 2) la Mn-SOD, uniquement mitochondriale, 3) la Glutathion peroxydase (GPx-Se) et 4) la catalase. Les antioxydants de 2^e intention intervenant après la GPx (défenses secondaires) sont la Glutathion réductase et la Glutathion transférase. Un système de défense secondaire composé d'enzymes dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines ou d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques complète « la panoplie » des moyens de protection.

Les apports alimentaires en antioxydants sont essentiels pour l'équilibre de ce système de défense. Ces principaux antioxydants dépendant des apports alimentaires sont brièvement rappelés: *Les tocophérols* (Vitamine E) agissent comme antioxydants au niveau des radicaux hydroperoxydes. L' α -tocophérol est régénérée principalement grâce à l'action de la vitamine C.

La Vitamine C comprend l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique. La vitamine C est un réducteur susceptible d'influencer la peroxydation lipidique. Hydrophile, elle joue un rôle antioxydant essentiel dans le plasma. β -carotène et caroténoïdes ont un effet antioxydant lié principalement à une réaction avec les radicaux peroxylys. Le β -carotène utilise l'énergie du radical O \cdot pour changer de conformation (passage de la forme cis à une forme trans).

Rôle spécifique de certains oligo-éléments : le zinc, le sélénium

Le zinc exerce une action antioxydante par le biais de plusieurs mécanismes :

- il protège de l'oxydation les groupes sulfhydryls de certaines protéines (enzymes) ;
- il peut avoir un effet antioxydant direct en captant les radicaux OH \cdot ;
- il a une action antioxydante indirecte en entrant en compétition avec le fer et avec le cuivre ;
- il joue aussi un rôle fondamental dans la structure d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase. Le zinc associé au cuivre fait partie du site actif d'une enzyme antioxydante, la Cu/Zn-SOD. Le sélénium intervient dans d'autres enzymes antioxydantes, la Glutathion peroxydase (GPx-Se), les peroxydases sélénium dépendantes, les transférases sélénium dépendantes. Les cellules carencées en sélénium ou en glutathion peroxydase sont beaucoup plus sensibles à l'action des peroxydes. Ces enzymes sont présentes dans la plupart des tissus. Elle catalyse la réduction de l'eau oxygénée et de tous les hydroperoxydes par le glutathion. Son action, comme la catalase, complète l'action de la superoxyde dismutase (SOD). Le déficit en sélénium entraîne une diminution de l'activité de cette enzyme.

SHNA et stress oxydant : rôle du déficit en antioxydants

Implications au cours de la SHNA

Plusieurs études ont montré, au cours de la stéatose et de la SHNA, à la fois une augmentation des produits d'oxydation des protéines ou des lipides (malondialdéhyde, 4-Hydroxynonanal, 8-hydroxydeoxyguanosine) et une diminution des capacités antioxydantes (Glutathion, activité superoxyde dismutase (SOD) et de la

catalase, capacité antioxydante du plasma).

Un déficit d'apport en antioxydant au cours de la NASH ?

Les apports en antioxydants, notamment en vitamine C et E pourraient être réduits chez les patients atteints de SHNA comparativement à des sujets témoins mais les données sont peu nombreuses.

Approche thérapeutique nutritionnelle : de la théorie à la pratique, action sur l'insulino-résistance, effets sur la SHNA

Effets de la perte de poids

Traitement médical de l'obésité

Lutter contre la sédentarité, augmenter l'activité physique, réduire l'excès de poids et rééquilibrer l'alimentation constituent la pierre angulaire de la prise en charge.

Effets d'une perte de poids modérée

Une perte de 10 % du poids est un objectif réaliste et efficace pour traiter la SHNA. Elle permet d'améliorer et parfois de normaliser le taux de transaminases et les autres composants du syndrome métabolique. Cette amélioration biologique s'accompagne-t-elle d'une amélioration histologique ? Il est difficile de l'affirmer car il existe peu d'études dans lesquelles on a pu répéter la biopsie hépatique. La régression des lésions paraît inconstante (5). La stéatose et l'inflammation régressent alors que la fibrose, quand elle existe, ne régresserait que dans 50 % des cas. En revanche, les effets délétères d'une perte de poids rapide sont rapportés dans plusieurs études.

Effets de l'amaigrissement rapide

Une élévation des transaminases est souvent observée au cours des régimes

à basses calories (moins de 1 000 kcal/jour). Généralement ces taux régressent ensuite. Au niveau histologique, plusieurs études ont montré qu'un amaigrissement brutal peut entraîner une aggravation des lésions histologiques. Dans une série de 41 sujets obèses morbides, la perte de poids obtenue grâce à un régime à basse calorie s'est traduite par une amélioration significative de la stéatose hépatique ($p < 0,001$), mais une inflammation ou une fibrose péri-portale est apparue chez 24 % des patients (6). Le seuil de perte de poids à ne pas dépasser serait d'environ 1,5 kg par semaine. Une augmentation de l'inflammation et de la fibrose a en effet été constatée lorsque la perte de poids excède 230 g par jour (6). Selon certains auteurs, les fluctuations pondérales comme l'amaigrissement rapide pourraient favoriser l'évolution de la stéatose hépatique vers la SHNA (7). La chirurgie bariatrique peut entraîner une perte de poids rapide, et peut donc être parfois dommageable (voir ci-dessous).

Mécanismes en cause

La restriction calorique entraîne une stimulation de la lipolyse du tissu adipeux qui est majorée lorsque la restriction est sévère. L'augmentation du flux d'AG vers le foie augmente la stéatose et altère le fonctionnement mitochondrial. En cas de régime sévère ou de jeûne, la diminution des apports en antioxydants et des défenses antioxydantes hépatiques pourrait également contribuer à favoriser la peroxydation lipidique et la nécrose hépatocytaire.

Régimes hypolipidiques, modulation des apports en acides gras : intérêt dans le traitement de la SHNA

L'influence de la composition du régime en macronutriments a été peu étudiée. Une alimentation *ad libitum* pauvre en graisses semble avoir une certaine efficacité sur la perte de poids. Une métaanalyse de Astrup *et al* (8) a montré que pour une baisse

de 10 % de la consommation de graisse alimentaire, la perte de poids serait en moyenne de 4,4 kg (95 % CI, - 2,0 à - 6,8 kg).

Compte tenu des effets de ce type de régime sur la perte de poids, il est probable que ce type d'alimentation permet d'améliorer la SHNA. Une diminution de la consommation en graisse saturée paraît également licite. Néanmoins, l'effet propre d'une alimentation pauvre en acides gras saturés n'a pas été étudié au cours de la NASH. En revanche, lorsque la stéatose est d'origine alcoolique, les AGPI pourraient avoir un effet aggravant sur les lésions hépatiques car ils augmentent le stress oxydant, alors que les graisses saturées ont un effet plutôt protecteur. L'obésité et l'insulino-résistance ont également un rôle aggravant.

Les grands principes de la prise en charge de l'obésité

L'obésité est une maladie plurifactorielle. Les mécanismes qui permettent la prise pondérale sont d'ordre génétique, environnemental (sédentarisation, alimentation dense en calories...) et psychologiques (alimentation émotionnelle, alimentation compensatrice, forte externalité). L'histoire de l'obésité et les mécanismes qui l'ont engendrée sont donc propres à chaque patient. Le traitement de l'obésité devrait être individualisé, selon une approche multidisciplinaire, prenant en compte notamment la composante psychologique. Maigrir n'est pas chose facile mais maintenir la perte de poids représente la principale difficulté. Le patient est soumis à une « réalité biologique » qui le pousse à regrossir. L'objectif pour ces patients présentant une obésité souvent massive est de parvenir à une perte de poids modérée mais prolongée.

Objectifs du traitement

La prise en charge de l'obésité comporte, selon l'OMS, 4 objectifs d'importance décroissante : la prévention de la prise de poids, la stabili-

sation pondérale, le traitement des comorbidités et enfin la perte de poids.

Objectif pondéral

L'objectif de 5 à 15 % par rapport au poids initial ou au poids maximum, est à la fois réaliste et suffisant pour améliorer les lésions histologiques hépatiques. Une réduction pondérale plus importante peut être souhaitable lorsque la gravité de l'atteinte hépatique l'impose.

Principes de la prise en charge

Il est utile de séparer schématiquement les deux phases du traitement, car elles obéissent à des logiques différentes. La première est la phase de *réduction pondérale*. Le principe est d'obtenir un bilan énergétique négatif en diminuant les apports alimentaires et/ou en augmentant les dépenses énergétiques. Sa durée varie selon l'importance du déficit énergétique proposé. Une perte de poids de 5 à 10 % peut être envisagée en six mois. Un kg de tissu adipeux représentant environ 7 880 kcal, il faut donc créer un déficit de 500 kcal/j pour diminuer le poids de 2 kg par mois.

La courbe de poids finit par décrire un plateau, car la dépense calorique diminue au fur et à mesure de l'amaigrissement.

Durant la phase de *stabilisation pondérale*, le bilan énergétique est par définition, équilibré (entrées = sorties). Paradoxalement, cette étape est beaucoup plus difficile à gérer que la précédente, car le patient est déçu de ne plus maigrir, malgré la poursuite de la restriction.

Ne pas reprendre le poids perdu implique des changements souvent mineurs mais constants dans le mode de vie. Trois mesures paraissent essentielles : pratiquer une activité physique quotidienne suffisante, contrôler les lipides alimentaires (ne pas manger plus de lipides que l'organisme n'est capable d'en oxyder) et se peser régulièrement (d'une fois par semaine à une fois par mois).

Il est possible d'alterner ces différentes phases pour que la courbe pondérale décrive des marches d'escalier selon un calendrier à définir. Cette stratégie en marches d'escalier permet au patient de prendre conscience, lors de chaque phase de plateau, des efforts à fournir pour stabiliser son poids.

Les éléments nécessaires à la prise en charge

L'histoire pondérale

Reconstituer la courbe de poids et les circonstances de la prise pondérale (grossesses, événements de vie, stress, arrêt de l'activité physique ou du tabagisme, prises médicamenteuses...) est incontournable.

Bilan énergétique : évaluation des entrées et des sorties

Le décompte calorique de l'alimentation a peu d'intérêt en soi. Dans bon nombre de cas, l'évaluation des habitudes alimentaires (choix des aliments et quantités consommées, procédés de cuisson et d'assaisonnement) suffit et ne pose pas réellement de problèmes. En revanche, les désordres du comportement alimentaire sont importants à appréhender (grignotage, compulsions simples ou sévères, crises alimentaires, syndrome de frénésie alimentaire ou *binge eating disorder*).

L'évaluation des dépenses énergétiques peut également être abordée de façon pragmatique : le but est d'abord de repérer les comportements sédentaires associés à certaines activités (télévision, ordinateur, internet, téléphone, trajet en voiture...).

Analyse du comportement alimentaire

Il est utile d'analyser les conduites alimentaires pour les comprendre et surtout pour proposer des solutions adaptées.

Restriction cognitive et sous-estimation des apports alimentaires

Fréquemment, on observe une incapacité des patients à évaluer correctement

la qualité et la quantité de nourriture consommée. Un décalage entre le discours du patient et l'évaluation objective au travers d'une enquête nutritionnelle témoigne de ce biais. Le sentiment de restriction est trop important pour que le patient soit conscient de ce qu'il mange. Il perd progressivement les repères physiologiques que sont la faim, le rassasiement et la satiété. Il ne sait plus ce qu'il peut manger et réclame sans cesse de nouveaux régimes plus efficaces mais aussi plus contraignants. Le sentiment de frustration s'installe, source d'obsessions alimentaires qui finissent par conduire à une situation de perte de contrôle appelée « désinhibition », se traduisant par des compulsions sévères et même des accès de frénésie alimentaire (ou crises alimentaires).

Alimentation émotionnelle

L'alimentation émotionnelle correspond à une tendance à l'hyperphagie ou à des compulsions en réponse à des émotions négatives. Il y a confusion entre faim et émotion. Le comportement alimentaire est plus ou moins impulsif. L'anxiété, la dépression et le stress favorisent ces prises alimentaires inappropriées et mal contrôlées.

Externalité

Le mangeur externe est particulièrement sensible aux stimuli extérieurs liés à la nourriture : odeur, apparence, disponibilité. Une confusion s'installe entre ces stimuli et les sensations de faim et de satiété qui représentent au contraire des facteurs internes de régulation.

Moyens thérapeutiques

L'objectif est que la personne obèse apprenne à modifier durablement son mode de vie, que les mesures proposées portent sur l'alimentation, l'activité physique ou le comportement en général. Avant d'entamer cette démarche, il faudra restituer le sujet et son obésité dans son contexte familial, social et professionnel. Il s'agit de

convaincre le sujet, de remettre en cause sa façon de vivre et sa relation à la nourriture (son comportement alimentaire), puis d'entreprendre une démarche éducative. Se contenter de donner des conseils généraux (régime à 1200 kcal/j pour tout le monde ou exhortations à la pratique sportive) donne peu de résultats.

Traitement diététique

C'est le niveau du déficit énergétique qui conditionne l'ampleur de la perte de poids et non la répartition en macro-nutriments. Néanmoins, le type de régime et les conseils donnés influencent l'adhésion initiale et l'observance à long terme, et la composition de l'alimentation pourrait jouer un rôle direct sur la SHNA.

Niveau de restriction énergétique pendant la phase de perte de poids

Les régimes peu restrictifs personnalisés semblent les plus adaptés chez les sujets présentant une SHNA. Par rapport aux régimes plus sévères, l'observance est meilleure et les résultats sont comparables à moyen terme. Ils sont prescrits pour quelques mois (3 à 6 mois). Les régimes trop restrictifs peuvent entraîner une aggravation de certaines lésions hépatiques. En favorisant les variations pondérales brutales, les régimes à basses calories pourraient également être préjudiciables.

La réduction des apports lipidiques et des graisses saturées doit apparaître comme la priorité, ainsi que la réduction de la consommation de glucides à haut index glycémique (boissons sucrées, glucides complexes hautement raffinés...) et la consommation d'alcool.

Conseils nutritionnels pour la perte de poids et pour la SHNA

Le clinicien peut proposer des mesures simples destinées à donner au sujet la possibilité de retrouver une alimentation équilibrée et diversifiée, adaptée

à ses besoins et à ses habitudes de vie. Le but n'est pas d'imposer des normes alimentaires contraignantes mais plutôt de s'adapter au mieux à la personnalité du sujet et à ses demandes.

Pour la SHNA

Malgré un faible niveau de preuve, il paraît licite de donner quelques conseils de bon sens :

- de limiter la consommation de lipides et notamment de graisses saturées (graisses animales),
- de privilégier les glucides à faible index glycémique : glucides complexes (amidons) sous forme brute plutôt que raffinée (céréales complètes, légumineuses),
- de limiter la consommation de fructose et de saccharose : limiter les sucres simples et les boissons sucrées,
- privilégier la consommation de légumes et de fruits, sources de micro-nutriments (antioxydants),
- d'arrêter la consommation régulière d'alcool.

Pour contrôler le poids :

- manger à l'occasion des repas en prenant conscience des signaux physiologiques de régulation : faim, rassasiement, satiété,
- prendre le temps de manger,
- structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle) ; ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages extraprandiaux comportant des aliments souvent gras et sucrés,
- lever les tabous alimentaires, les fausses idées, source de frustrations et de désinhibition : par exemple interdire le chocolat,
- rassurer le sujet quant à son droit au plaisir alimentaire ; la convivialité des repas est souhaitable !

Traitement médicamenteux de l'obésité, effets sur la SHNA

Il ne doit pas être utilisé de façon isolée mais faire partie d'une prise en

charge globale. Si, indubitablement son rôle initial est de faciliter la perte de poids, son intérêt principal est de favoriser la stabilité pondérale à moyen terme. Ceci implique nécessairement la prescription au long cours de molécules dont l'efficacité et l'innocuité ont été vérifiées par des études de longue durée. La reprise pondérale est fréquente à l'arrêt du traitement. Il faut y voir une preuve supplémentaire de son efficacité. Le sujet sera donc prévenu de cette éventualité et préparé à y faire face, dès l'initiation du traitement.

Effets des médicaments de l'obésité sur la SHNA

L'Orlistat est un inhibiteur de la lipase pancréatique qui entraîne une mal-absorption des graisses alimentaires et une déperdition calorique. Ce médicament facilite la perte de poids et permet de maintenir cette perte de poids à long terme (étude sur 4 ans). Une normalisation des enzymes hépatiques et une amélioration significative de la stéatose et de l'inflammation ont été décrites chez 3 patients traités par Orlistat (9).

Intérêt des régimes hypoglycémiques dans le syndrome métabolique

Selon certains auteurs (10), le régime hypoglycémique pourrait être plus efficace que le régime hypolipidique sur les différentes composantes du syndrome métabolique. Plusieurs travaux ont montré que ces régimes entraînaient un meilleur contrôle de l'hypertriglycéridémie et de l'hypo-HDLémie que l'approche hypolipidique habituelle. Ils sont toutefois difficiles à suivre pendant une longue période, ce qui limite considérablement leur intérêt.

La chirurgie bariatrique

Une métaanalyse incluant 12 études et 1 620 sujets ayant subi une chirurgie de l'obésité et une biopsie hépatique lors de l'intervention a montré que 91 % (85-98 %) de ces patients

présentent une stéatose hépatique, 37 % (24-98 %) présentent une SHNA et 1,7 % (1-7 %) une cirrhose. La prévalence élevée de SHNA dans cette population d'obèses morbides conduit à s'interroger sur l'efficacité et l'innocuité de cette chirurgie sur la pathologie hépatique.

Plusieurs études permettent d'évaluer l'évolution de l'histologie hépatique après chirurgie bariatrique. Les biais de recrutement sont néanmoins importants car la biopsie hépatique effectuée après amaigrissement l'est généralement au cours d'une seconde intervention, réalisée en raison de complications chirurgicales ou d'une cholécystectomie.

Une amélioration enzymatique et histologique est décrite dans toutes les études. Néanmoins, comme pour les régimes très restrictifs, une aggravation de la fibrose est possible après chirurgie bariatrique. La prévalence de cette aggravation pourrait être variable selon le type d'intervention. Historiquement, les montages chirurgicaux qui comportaient une anse borgne étaient fréquemment responsables d'une évolution cirrhogène. Après court circuit jéjunal, des lésions hépatiques étaient observées chez 40 % des patients et 2,2 à 6 % avaient une insuffisance hépatique après 12 à 18 mois (11). C'est une complication également fréquente après court-circuit jéjuno-iléal. Le risque d'aggravation des lésions hépatiques semble également assez élevé après dérivation bilio-pancréatique. Ce type de montage, qui s'apparente au court-circuit jéjuno-iléal, est responsable d'une importante malabsorption. Ces interventions ont été abandonnées ou sont peu pratiquées.

Comme cela est décrit chez les patients présentant un côlon exclu et nourri par voie parentérale, la prolifération bactérienne associée à une augmentation de la perméabilité intestinale entraîne le passage d'endotoxines responsables d'une inflammation, d'une nécrose hépatocytaire et d'une fibrose rapidement évolutive [revue dans (11)].

Plusieurs facteurs seraient en cause : la malabsorption des acides biliaires, la pullulation bactérienne, la dénutrition protéique et la mobilisation massive des acides gras durant l'amaigrissement.

Court-circuit gastrique (gastric by-pass)

Dans une série de 91 patients ayant bénéficié d'un court-circuit gastrique, 65 patients avaient une réduction significative de leur stéatose après 2 à 61 mois de suivi. Elle n'était pas modifiée chez 18 patients et était plus importante chez 3 patients. Parmi les 13 patients présentant des signes de fibrose, celle-ci avait disparu chez 10 d'entre eux après chirurgie, elle était réduite pour 1 patient et n'était pas modifiée pour 2 patients (12). D'autres petites séries semblent confirmer ces résultats. Aucune étude n'a retrouvé d'aggravation des lésions après court-circuit gastrique contrairement à ce qui est observé après gastroplastie.

Après court-circuit gastrique, on observe une amélioration, voire une disparition du diabète de type 2, plus importante et plus rapide que ne le laisserait présager la perte de poids. Il semble que l'exclusion du flux de nutriments dans cette partie de l'intestin joue un rôle primordial dans la régulation glycémique et dans l'amélioration très rapide de l'insulino-résistance. L'exclusion du duodénum et de l'intestin grêle proximal permet, chez l'animal diabétique non obèse, de faire disparaître le diabète. La suppression du flux de nutriment dans l'intestin proximal est sans doute à l'origine de modifications de sécrétion d'incrétines directement ou indirectement responsables de l'amélioration histologique hépatique.

Après gastroplastie verticale ou *gastric banding*, la stéatose et la SHNA régressent de façon significative. En revanche la régression de la fibrose n'est pas constante. Après gastroplastie verticale et une perte de l'excès de poids moyen de 66 % (13) une amélioration de la stéatose a été observée

chez 24/51 patients, une absence d'amélioration chez 21/51 patients et une aggravation de la fibrose chez 6 patients. Dans l'importante série de Luyckx FH *et al* (14), parmi les 505 patients opérés d'un cerclage gastrique, le taux d'ALAT a diminué en moyenne de 14 % ($p < 0,01$) après 26 +/- 14 mois de suivi. Soixante-neuf patients ont bénéficié d'une seconde biopsie hépatique à l'occasion d'une cholécystectomie ou de complications chirurgicales, 27 +/- 15 mois après la 1^{re} intervention et après une perte de poids moyenne de 32 ± 19 kg. Une amélioration histologique était observée dans 93 % des cas dont 45 % de disparition de la stéatose. Néanmoins, une augmentation significative de la prévalence de stéato-hépatite a été constatée (26 % après gastroplastie *vs* 14 % avant ; $p < 0,05$) essentiellement chez les patients ayant perdu le plus de poids. Néanmoins, les conditions de réalisation de la deuxième biopsie hépatique rendent cette étude critiquable.

Après *duodenal Switch* (15), dans une série de 697 patients, une augmentation moyenne des transaminases a été constatée 6 mois après l'intervention (ALAT = 130-160 % des valeurs de départ $p < 0,0001$). Celles-ci reviennent néanmoins dans les normes à 1 an. Sur les 78 patients ayant bénéficié d'une biopsie hépatique dans le cadre d'une deuxième intervention, plus de 6 mois après le *switch-duodenal*, aucune aggravation n'a été décrite. Une amélioration des 3 stades de NASH a été retrouvée. Au total, une amélioration histologique de la stéatose était présente dans 60 % des cas. Comme dans les études précédentes, la deuxième biopsie hépatique n'a pas été faite de façon systématique.

Les études réalisées après chirurgie bariatrique montrent que l'amaigrissement s'accompagne généralement d'une amélioration histologique. Cependant, cette amélioration semble varier selon le type d'intervention et selon la gravité de l'atteinte hépatique. Les interventions court-circuitant la

partie proximale de l'intestin grêle ont un effet métabolique plus marqué, notamment sur la régulation glycé-mique. Il reste à démontrer que ce type d'intervention est plus adapté lorsqu'il existe une SHNA associée.

Effets de l'exercice physique

Même en l'absence d'effet sur le poids, l'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Une activité physique régulière (30 minutes par jour à 60-70 % de leur fréquence cardiaque maximale) permet d'améliorer de façon significative le taux de transaminases de patients atteints de SHNA. L'association à un régime peu restrictif peut permettre une normalisation du bilan biologique hépatique (16). Chez l'animal, l'exercice physique permet de compenser l'effet d'une alimentation hyperlipidique.

Perspectives de traitement nutritionnel

Vitamine E à dose pharmacologique

L' α -tocopherol pourrait permettre de réduire les taux de transaminases et d'améliorer les lésions hépatiques. Cet effet est expliqué par son action anti-oxydante et son effet inhibiteur sur TGF, une cytokine impliquée dans la fibrogenèse hépatique.

Plusieurs études limitées par le nombre de sujets inclus et par leur conduite en ouvert semblent aller dans ce sens. À la dose de 300 mg/j, une amélioration des transaminases, de la stéato-hépatite et de la fibrose a été constatée après 12 mois de traitement, avec une absence d'efficacité sur la stéatose quand elle est isolée (17). À la dose de 400-800 mg/j pendant 6 mois, les lésions de SHNA s'améliorent de façon significative. Cependant, une étude montre que l'association pioglitazone - vitamine E serait plus efficace que la vitamine E seule (18).

Intérêt des oméga 3

La diminution de la concentration hépatique en n-3 pourrait contribuer

à aggraver les lésions hépatiques. Augmenter les apports en oméga 3 paraît donc fondé. Cette hypothèse a été testée chez l'animal atteint de SHNA. Chez le rat ou la souris, les oméga 3 permettent effectivement d'améliorer les lésions histologiques, de restaurer la sécrétion d'adiponectine et l'expression de PPAR α , de réduire les taux de TNF α et de SREBP1c. De même, une alimentation enrichie en graines de lin (riche en n-3) permet, chez l'animal, de diminuer la stéatose hépatique. Les oméga 3 pourraient également améliorer la sensibilité à l'insuline.

Chez l'homme, les oméga 3 ont été testés dans une étude pilote portant sur 42 sujets (19). La supplémentation comportait 1 g d'oméga 3 pendant 12 mois. Elle a permis une diminution des taux de transaminases et une diminution de la stéatose hépatique (mesure radiologique), comparativement à des sujets témoins (n = 12). Il n'est pas certain que cette supplémentation soit efficace à tous les stades de la SHNA car les AG n-3 sont facilement oxydés. En effet les AGPI semblent aggraver les lésions de l'hépatopathie alcoolique contrairement aux AGS, en raison de l'aggravation du stress oxydant qu'ils génèrent. Cette approche thérapeutique devra être confirmée par des études randomisées.

Les protéines

Les protéines de soja pourraient avoir un effet protecteur. Chez l'animal obèse diabétique (rat fa/fa), les protéines de soja permettent en effet de réduire la stéatose hépatique. Cet effet serait essentiellement lié à une diminution de l'expression de SREBP1c. Les isoflavones présentes dans le soja ne sont pas en cause.

Fibres et glucides non métabolisables

Des études chez l'animal ont montré que l'adjonction de fructo-oligosaccharides (FOS ou fructan) dans l'alimentation de rats présentant une stéatose hépatique permet une régres-

sion de celle-ci. Cet effet est expliqué par l'augmentation de concentration de propionate dans le flux portal, provenant de leur fermentation colique et ayant un effet inhibiteur sur la lipogenèse hépatique.

Cette hypothèse a été testée chez l'homme, dans une étude pilote en *cross-over* (n = 7) (20). La SHNA était confirmée histologiquement. Comparativement au placebo, les FOS ont permis une baisse significative du taux de transaminases et d'insulinémie, sans modifier le profil lipidique.

Références

1. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2448-55.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
3. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006.
4. Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:136-42; quiz 268-9.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
6. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
7. Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, Braillon A, Degott C, Quenum C. Fasting in obesity: another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982;27:265-8.
8. Astrup A, Ryan L, Grunwald GK et al. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S25-32.

9. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:926-30.
10. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol* 2006;12:345-53.
11. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
12. 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.
13. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:1154-60.
14. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222-6.
15. Keshishian A, Zahriya K, Hartoonian T, Ayagian C. Duodenal switch is a safe operation for patients who have failed other bariatric operations. *Obes Surg* 2004;14:1187-92.
16. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:191-8.
17. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
18. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-15.
19. Capanni M, Calella F, Biagini MR et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1143-51.
20. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:723-6.

Les points forts

SHNA = lésions histologiques

Prévalence – conséquences

Physiopathologie

Insulino-résistance – Masse grasse abdominale – Cytokines – Cannabinoïdes
– Stress oxydant

Principes de prise en charge nutritionnelle

Modifications thérapeutiques du mode de vie :

- Lipides : graisses saturées
- Glucides : faible index glycémique - fructose - glucides simples
- Légumes et fruits (anti-oxydants)
- Inutilité des suppléments en antioxydants : essais thérapeutiques vitamine E
- Éviter les pertes de poids rapides - régimes basses calories
- Perte de poids : objectifs 5-10 %
- Conseils adaptés et individualisés – tenir compte des TCA

La chirurgie bariatrique : efficace mais aggravation possible de la SHNA.