

UE8 Nutrition
Pr Valla (PUPH en hépatologie à Beaujon)
Lundi 28 novembre 2016 13h30-15h30
Ronéotypeur : GROSPEAUD Lysander
Ronéoficheur : VO Tiffany

UE8 Nutrition Cours n°17

Maladie métabolique intégrée : biochimie/physiologie/physiopathologie de la stéatose hépatique

Le professeur n'a pas relu la ronéo.

Il accepte néanmoins qu'on lui pose des questions par mail donc voilà l'adresse de M. Valla : dominique.valla@aphp.fr

Le professeur nous a donné les points importants que sont les causes de la stéatose et les différentes méthodes de diagnostic et l'importance du pronostic dans cette maladie.

Le cours n'a pas du tout changé par rapport à l'année dernière. J'espère que ça sera clair !

Stéatose hépatique

I) Définitions

- 1) Les triglycérides : définition
- 2) Le transport
 - a) Pendant un repas
 - b) Pendant un effort
- 3) Les triglycérides en cytologie : classification et qualification d'une stéatose

II) Causes

- 1) Augmentation des AGL et des triglycérides hépatiques
- 2) Les principales causes
- 3) Les stéato-hépatopathies
- 4) Syndrome métabolique et insulino-résistance
- 5) Lien entre stéatose et insulino-résistance et syndrome métabolique

III) Manifestations

IV) Diagnostic

- 1) L'échographie
- 2) Le scanner
- 3) L'IRM
- 4) La biopsie hépatique
- 5) Marqueurs non-invasifs

V) Pronostic

- 1) Évolution de la stéatose hépatique dans le temps
- 2) Évolution des stéato-hépatopathies alcooliques dans le temps
- 3) Évolution des stéato-hépatopathies non alcooliques dans le temps
- 4) Stéatose hépatique et mortalité

VI) Traitement

Conclusion

I) DÉFINITION

Le pronostic désigne le fait de prédire l'évolution de la maladie dans le temps.

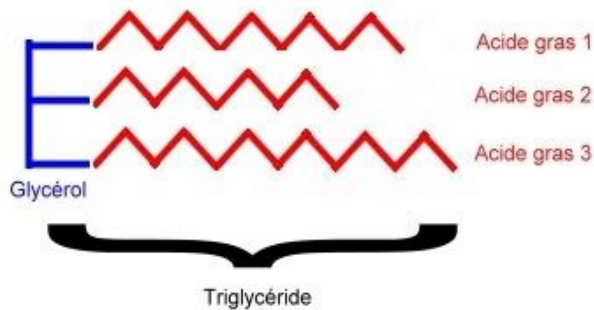
La stéatose hépatique (synonyme du foie gras) est une accumulation anormale de triglycérides dans les hépatocytes (cellules parenchymateuses du foie).

En cytologie le foie sain est de couleur brique, c'est dû à la vascularisation alors que le foie gras (stéatose hépatique) est de couleur jaune.



En haut un foie sain et en bas un stéatosique de P2

1) Les triglycérides : définition



Chez le sujet en bonne santé, la forme préférée de stockage du « fuel de l'organisme » (énergie sous forme d'acides gras libres) est les triglycérides.

Ce sont des acides gras libres sous une forme estérifiée, non toxique, facile d'accès.

Ils sont stockés :

- à moyen et long terme dans les adipocytes
- entre les repas dans les hépatocytes.

Cette capacité à stocker l'énergie permet d'amortir l'absence d'apport constant en nourriture et résulte d'une sélection naturelle effectuée il y a des millions d'années où les individus capables de stocker de l'énergie survivaient mieux que les autres.

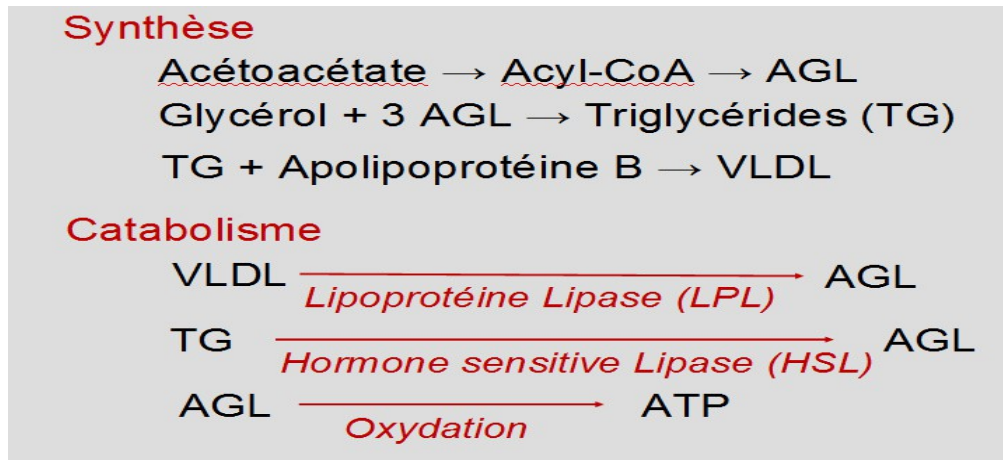
Les triglycérides sont formés de **3 chaînes d'AGL (acides gras libres) estérifiés par 1 glycérol** (c'est une forme inerte = qui ne cause pas de dommage à l'organisme et ne se dégrade pas).

Ils permettent le **stockage** mais aussi le **transport** aux tissus périphériques selon les besoins par les chylomicrons et les lipoprotéines. Ces dernières sont des **protéines** qui servent à transporter et à enrober les lipides dans le sang de façon très spécifique. Ces transporteurs sont indispensables car les triglycérides ne sont pas solubles.

A noter qu'il existe aussi des diglycérides et monoglycérides selon le nombre d'acides gras estérifiés.

2) Le transport

a) Pendant un repas



Ce schéma est à connaître et à comprendre

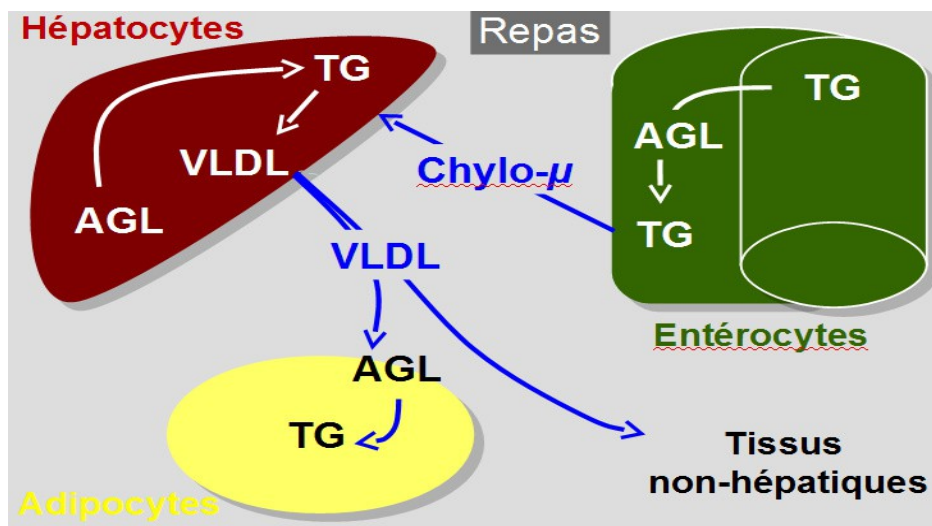
Pendant le repas, les triglycérides sont absorbés dans l'entérocyte, puis sont **hydrolysés toujours dans l'entérocyte pour donner des AG et du glycérol**, ensuite ils **repassent sous forme de triglycérides**, rentrent dans les chylomicrons qui sont dans les lymphatiques de l'intestin.

Ce réseau va les faire parvenir jusqu'au canal thoracique qui va leur permettre d'atteindre la veine sous clavière gauche puis ils arrivent au foie par l'artère hépatique.

Arrivés au foie, ils vont être captés par ce dernier (*par un processus très spécifique qui n'est pas détaillé*) et **ils vont quitter les chylomicrons et passer dans les VLDL** (Very Low Density Lipoprotéine) qui seront relargués par le foie pour approvisionner les tissus périphériques (tissus non hépatiques pour consommer l'énergie à court terme) et les tissus de stockage.

Dans ces derniers, **ils repassent en AGL** sous l'action d'une lipase la LPL (lipoprotéine lipase) puis pénètrent les adipocytes et **redeviennent des TG pour y être stockés**.

C'est un peu compliqué écrit comme ça mais le schéma sur la page d'après résume tout. Selon le prof on tricote-détricote-retricote et ainsi de suite

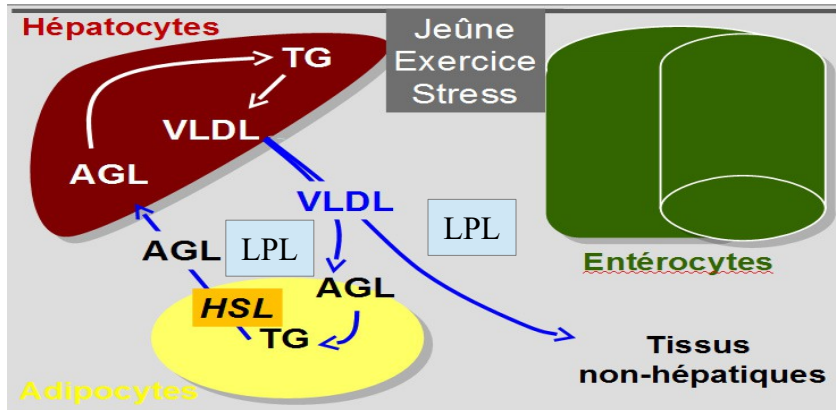


Cycle des triglycérides pendant un repas

Le foie est non seulement capable de capter les triglycérides des chylomicrons pour les répartir aux différents organes grâce aux VLDL mais aussi d'en synthétiser à partir du sucre et des acides aminés entre autres. **La synthèse comme la dégradation des triglycérides se font dans le foie.**

b) Pendant un effort

Lors d'un besoin d'énergie (stress/exercice/jeûne) on a une mobilisation des hormones. Tout d'abord il y a un **arrêt de la production de l'insuline** et **production de glucagon/cathécholamine/cortisol** qui vont activer l'HSL (hormone sensitive lipase) qui va libérer des AGL (surtout dans le foie par la veine porte) pour libérer de l'énergie en reformant des VLDL.

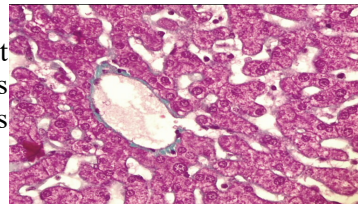


Cycle des triglycérides à l'effort

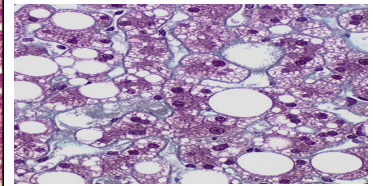
4) Les triglycérides en cytologie : classification et qualification d'une stéatose

Lors de l'étude au microscope du foie on remarque que dans le foie sain il y a un contact assez étroit entre les vaisseaux et le parenchyme. Chaque capillaire est bordé d'une cellule hépatique et inversement chaque cellule hépatique est bordé d'un sinusoïde.

A l'inverse le foie stéatosique ayant accumulé du gras présente des vésicules vides (dus aux fixateurs qui ont détruits les graisses donc blancs = graisse).



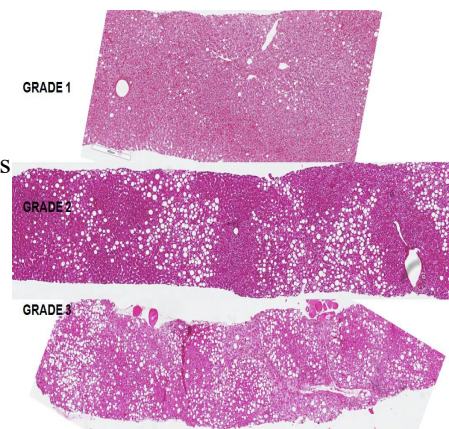
foie normal



foie stéatosique

La stéatose peut se **classifier** selon 3 grades :

- **grade 1** = peu de stéatose
- **grade 2** = moyennement stéatosique
- **grade 3** = énormément d'hépatocytes qui retiennent le gras (jusqu'à 80%)



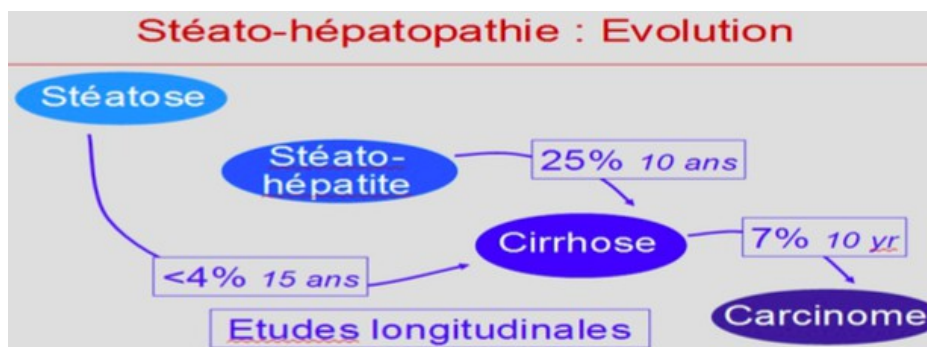
La stéatose peut également se **qualifier** de 2 façons :

-Soit selon la taille des vacuoles: on parlera de **macrovacuole, de médiovacuole et de microvacuole**



Qualification de la stéatose

-Soit selon la présence ou non de l'inflammation (« et ça c'est fondamental ») : dans **90% des cas elles sont non-inflammatoires** mais dans **10%** des cas il y a une inflammation qui donne une **hépatite** (inflammation du foie).



II) CAUSES +++

Étymologie : le foie (Jecur) gras vient du fait que les romains gavaient les oies avec des figues et l'oie étant un oiseau migrateur (réserve dans son foie pour sa migration lui permettant de parcourir plusieurs milliers de km sans se nourrir). En n'effectuant pas la migration ils gardent leur foie gras.

1) Augmentation des AGL et des triglycérides hépatiques

Cette augmentation est due à :

- la stimulation de la synthèse des acides gras et des triglycérides
- la diminution de l'oxydation (=dégradation) des AGL
- la diminution de l'exportation des triglycérides

Le **stockage excessif** de triglycérides est dû à un **déséquilibre énergétique** (excès d'apport sur les dépenses).

En pathologie, cette hyper-production de triglycérides peut être due à une **hyper-stimulation de la HSL** qui va augmenter la production d'AG (notamment dans les cas de l'insulino-résistance car l'HSL est régulée négativement par l'insuline). Ceci va causer une surcharge hépatique en AGL.

Le stockage physiologique des triglycérides est massif dans les adipocytes mais **le stockage ectopique se fait lui dans les hépatocytes et les myocytes**.

De plus, il faut savoir qu'un export hépatocytaire des triglycérides par les VLDL insuffisant ou diminué augmente le risque de stéatose. (*diapo non traitée*)

2) Les principales causes

Les grandes causes de stéatose sont :

- le syndrome métabolique (insulino-résistance)
- l'alcool
- la prédisposition génétique avec notamment 2 gènes fortement responsables de la stéatose : le **PNPLA3** qui code pour l'adiponutrine et le **TM6SF2**.
- le diabète

3) Les stéato-hépatopathies

On connaît depuis longtemps le lien entre alcool et stéatose, cependant ce lien a fortement évolué.

On pensait au début qu'il existait 3 grandes maladies appelées stéato-hépatopathies :

- **La stéatose** (avec une forte incidence du diabète et de l'obésité mais pas de l'alcool)
- **La stéato-hépatite** avec un lien modéré avec l'alcool
- **La cirrhose** avec un lien extrêmement étroit avec la consommation d'alcool (également au diabète et à l'inactivité)

Dans ces 3 maladies on observe un **gradient de l'importance de l'alcool**. Il s'agit d'un problème de Santé Publique car il y a environ ¼ des personnes qui a trop de gras dans le foie (stéatose). La prévalence de la stéatose dans certaines maladies est très importante (ex : Diabète de type 2) d'où l'importance de la population étudiée.

Cependant avec la dégradation de notre alimentation (sodas notamment) on a commencé à observer des maladies alcooliques du foie sans consommation d'alcool.

On a donc divisé les stéato-hépatites en 2 catégories : des **stéatoses alcooliques dues à l'alcool (l'hépatite alcoolique)** et des **stéatoses alcooliques sans consommation d'alcool** que l'on a nommée **NASH** (Non Alcoolique Steatose Hepatitis).

Cette dernière appartient à une famille de maladies du foie gras appelée **NAFLD** (Non Alcoolique Fatty Liver Diseases). *Pour résumer NAFLD = NASH + stéatose*

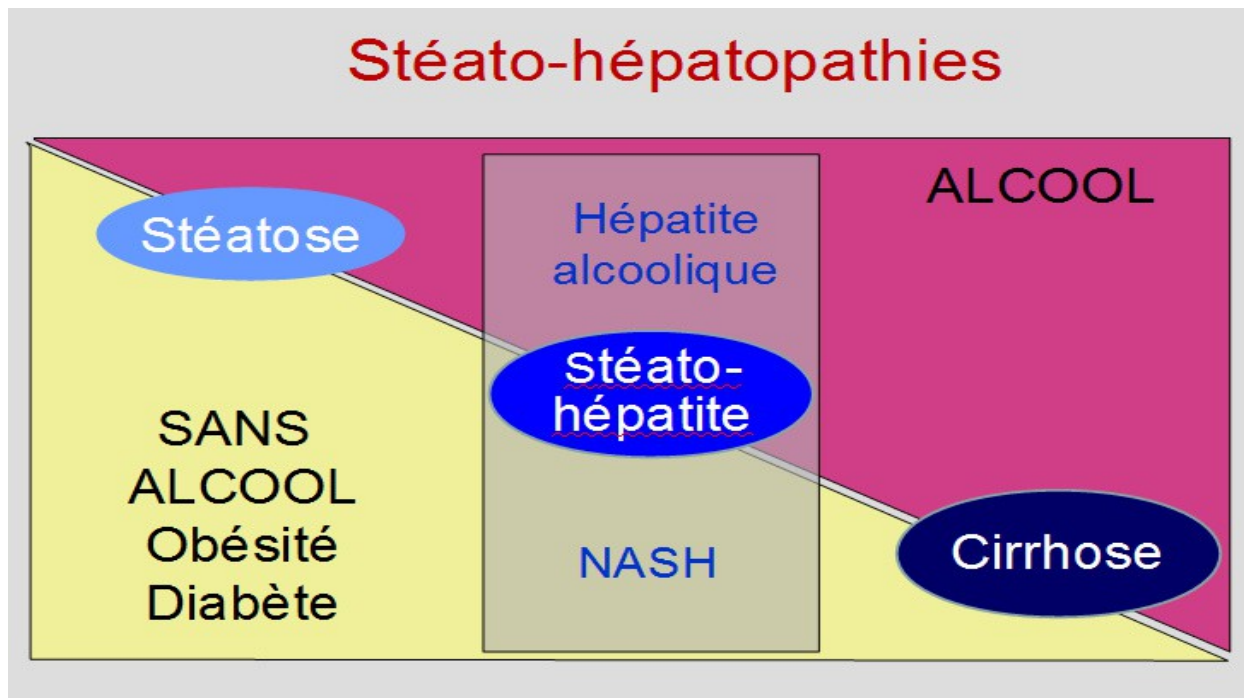


Diagramme de l'incidence de l'alcool sur les maladies hépatiques

Epidémiologie : la stéatose a un fort impact sur le fait de développer un diabète de type 2 cependant c'est un facteur de risque cardiovasculaire tellement important que les gens meurent d'un problème cardiaque avant le développement d'une maladie du foie.

4) Syndrome métabolique et insulino-résistance

Le syndrome métabolique (ou syndrome X) regroupe plusieurs maladies métaboliques qui sont liées entre elles et qui augmentent les risques notamment du diabète, de cancer, d'athérome et d'autres maladies viscérales et cardiovasculaires. Elle est très souvent associée à une insulino-résistance (c'est l'association clinique la plus fréquente à hauteur de 80%).

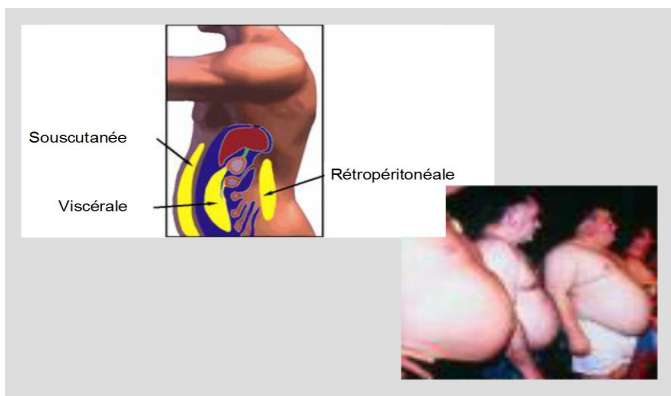
Syndrome métabolique (définition de l'IDF)

Tour de taille <i>cm M/F</i>	> 94 / 80
<i>Plus 2 parmi les suivants</i>	
Triglycérides <i>g/l</i>	> 1.49
HDL-Cholestérol <i>g/l M/F</i>	< 0.40 / 0.50
Pression artérielle <i>mmHg S/D</i>	≥ 130 / ≥ 85
Glycémie à jeun <i>g/l</i>	> 1.0

Alberti KGMM et al. Lancet 2005;366:1059

Les normes sont à connaître.

L'augmentation du tour de taille correspond à une accumulation de graisse qui n'est pas symétrique. L'accumulation de graisse viscérale est toxique alors que la graisse sous cutanée est protectrice.



On peut voir à gauche les 3 types de graisses (sous cutanée, viscérale et rétro-péritonéale) et à droite des bidons

L'insulino-résistance périphérique cause une augmentation de l'insulinémie qui se poursuit par l'augmentation d'AGL qui force le foie à plus capter de triglycérides.

Le diagnostic de l'insulino-résistance se fait à partir du **dosage de l'insulinémie et la glycémie** (puis il faut faire un rapport qui s'il est supérieur à 3 est signe d'une insulino-résistance).

La technique à privilégier est la mesure du glucose. On peut le faire de 2 façons :

- soit en perfusant une quantité constante de glucose sur une période T en suivant **l'insulinémie** jusqu'au retour à la normale
- soit en perfusant une quantité constante d'insuline sur une période T en suivant la **glycémie** jusqu'au retour à la normale

Diagnostic d'insulinorésistance

- **Hyperinsulinémie** (> 15 μ UI/ml); HOMA (glycémie, mmol X insulinémie μ UI / 22.5) > 3
- **Hyperglycémie** HGPO si normale (< 6,1 mmol/L)
- **Référence**: clamp hyperinsulinémique euglycémiques

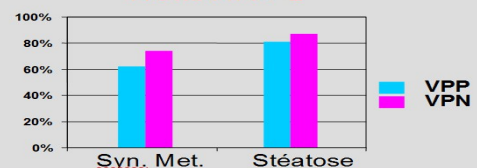
Association clinique habituelle:
le syndrome métabolique

42

Le prof n'a pas traité ces chiffres

Stéatose: meilleur témoin de l'Insulinorésistance que le Syn. Met.

- 197 personnes ni obèses, ni diabétiques HOMA-IR > 2



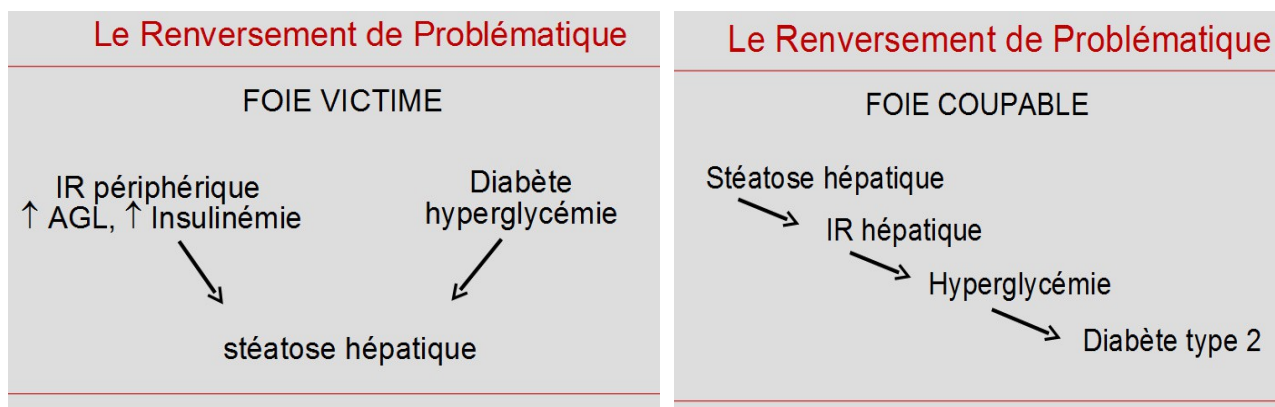
Musso G et al. Diabetes Care, 2008;31:562-8.

On voit ici que la stéatose est plus liée à l'insulinorésistance

5) Lien entre stéatose et insulino-résistance et syndrome métabolique

L'insulino-résistance a une **meilleure valeur prédictive de la stéatose** que du syndrome métabolique.

La stéatose pourrait cependant aussi créer une insulino-résistance hépatique (avec l'insuline au niveau du foie chargée de réguler la production de glucose) qui conduira au diabète. Il s'agit donc d'une association qui va dans les 2 sens et on ne sait pas vraiment.



Ces diapos montrent qu'il s'agit d'une association qui va dans les deux sens (foie « coupable et victime »)

III) MANIFESTATIONS

Les manifestations sont diverses :

- fortuite (au hasard par un biologiste ou un échographiste)
- associée à une autre maladie hépatique (autre maladie du foie comme une hépatite B ou syndrome métabolique)
- **par des dosages sanguins**
- des fois sans aucune manifestation.

Les dosages sanguins représentent la manifestation la plus courante et on y retrouve :

- les transaminases augmentées d'au moins un facteur 4 (*Hépatite virale A = 100x*)
- [ASAT] < [ALAT] (si ce n'est pas causé par l'alcool) et [ASAT] > [ALAT] (si l'alcool est en cause)
- GGT (gamma-GT) normales ou augmentées
- bilirubine, TQ (temps de Quick), albuminémie normaux
- foie hyperéchogène (échographie) qui est le meilleur moyen de faire un diagnostic

A retenir :

Les manifestations aiguës/sévères (ex :jaunisse) écartent le diagnostic de stéatose hépatique. Les dosages ne sont cependant pas parfaits et il peut arriver qu'avec une stéatose hépatite, on ait des sujets ayant des transaminases normales. Il faut donc encore trouver des tests pour « savoir ce qu'il se passe dans le foie sans avoir à faire une biopsie »

IV) DIAGNOSTIC

Définition : un diagnostic (=nommer, connaître) correspond au fait de remplir les termes d'une définition

Le diagnostic d'une stéatose est posée lorsqu'on a prouvé une accumulation de triglycérides dans le foie.

Un test est défini par sa VPN (valeur prédictive négative) et sa VPP (valeur prédictive positive) qui sont fortement liées à la prévalence dans la population concernée (stéatose dans la population générale < stéatose dans la population des diabétiques)

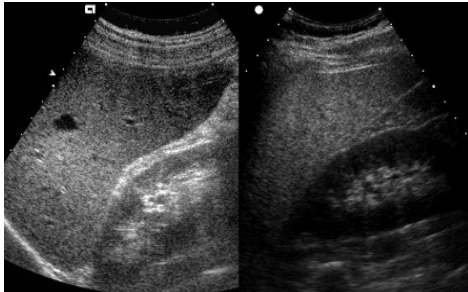
On peut prouver cette accumulation de triglycérides en utilisant différentes techniques.

1) L'échographie

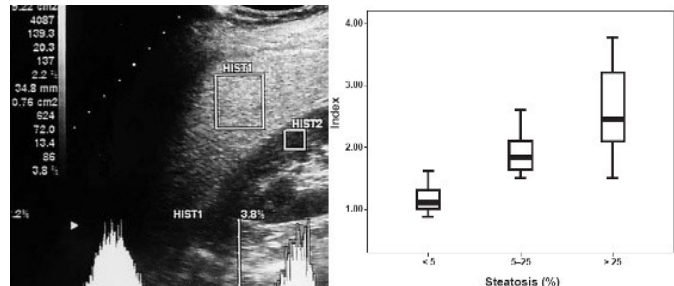
On compare le retour d'écho du **foie** avec celui du **rein**, en temps normal ils ont la **même échogénicité**. Si le foie est plus **échogène** que le rein, on penche vers un diagnostic de **stéatose**.

Pour quantifier le gras dans le foie on utilise un joli diagramme (ici présent) qui met en relation le degré de stéatose avec le pourcentage de cellules hépatiques chargées de graisse.

A savoir : il n'y a pas de valeur absolue à l'échographie juste une valeur relative (ici au rein)



A droite le foie stéatosique et à gauche le sain



C'est le joli diagramme dont on causait

2) Le scanner

Le foie doit être **hyperdense par rapport au pédicule hépatique** chez un sujet normal (car la densité du gras < eau), lorsqu'il y a une stéatose hépatique on observe **plus de différence entre le pédicule hépatique et le foie** car ce dernier devient moins dense et on a l'impression d'un **rehaussement du pédicule** (*on voit les vaisseaux comme si on avait mis un contraste*). Pour quantifier le gras dans le foie on utilise un rapport entre le parenchyme/vaisseau et déduire s'il y a une stéatose hépatique.

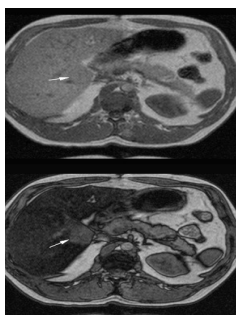


A droite le foie stéatosique et à gauche le sain

3) L'IRM +++

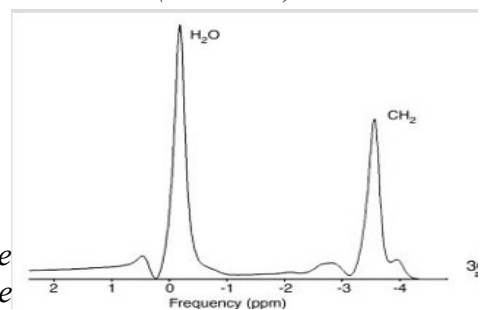
Il s'agit de l'examen de référence. S'il y a une stéatose on observe une **intensité du foie beaucoup plus faible que normalement**. La technique de référence pour quantifier le gras dans le foie est la spectroscopie par résonance magnétique dans laquelle on fait le spectre du foie on obtient l'eau et le CH₂ (radicaux constitutifs des AG). On quantifie le pic = on quantifie le gras = on quantifie la stéatose.

A savoir : il n'y a pas de valeur absolue à l'échographie juste une valeur relative (ici au rein)



En bas le foie stéatosique et en haut le sain

Et ça c'est une spectroscopie qui déchire sa race



4) La biopsie hépatique

Cependant cette dernière est très **invasive et coûteuse**. Elle permet de **voir l'inflammation** mais il faut prendre en compte la prévalence de la NASH dans la population.

5) Marqueurs non-invasifs

Ces techniques ne sont pas très développées, c'est une famille très vaste (marqueurs dans le sang, les urines, etc).

Le diagnostic de la **stéatose** se pose donc après une **biopsie** ou une **imagerie**.

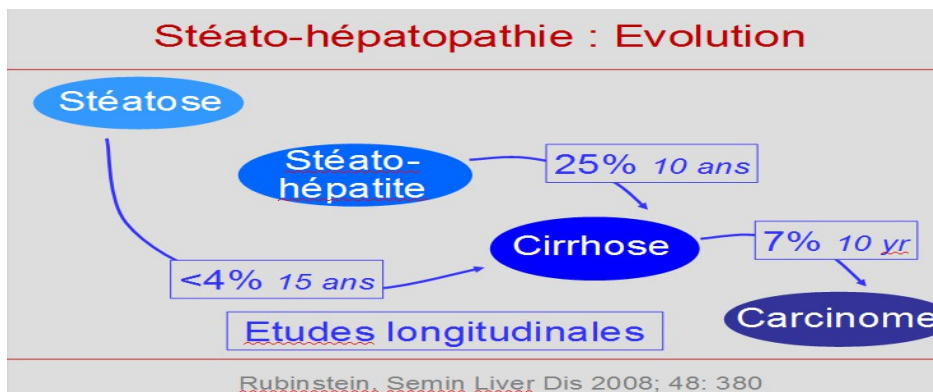
Celui de la **stéato-hépatite** et de la **fibrose** c'est soit après une **biopsie** soit en utilisant un **marqueur non invasif** (substances facilement dosable). *Cependant il ne faut pas oublier d'infirmier ou d'affirmer une autre cause de maladie du foie (diabète, maladie métabolique).*

Le passage de la stéatose à la fibrose se fait par accumulation de tissus cicatriciels qui mène à la **cirrhose** et se diagnostique principalement par **biopsie**.

V) PRONOSTIC

1) Évolution de la stéatose hépatique dans le temps

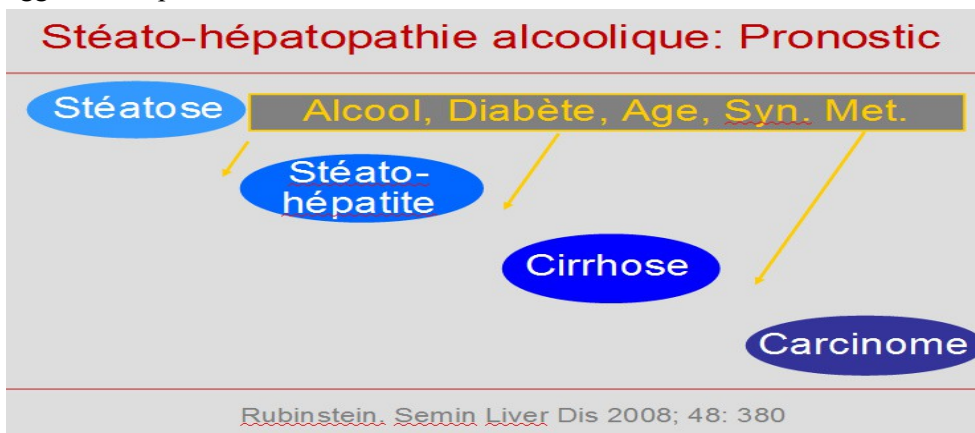
Après des études longitudinales (étude du même patient dans le temps) on s'est aperçu qu'après 15ans les patients atteints de stéatose ont dans la grande majorité des cas une stéatose bénigne (moins de 4% développent une cirrhose). Pour la stéato-hépatite ¼ développe une cirrhose au bout de 10 ans. Pour la cirrhose on se retrouve avec 7% de carcinome après 10 ans.



Les chiffres ne sont pas à connaître (yr = years pour les plus bilingues d'entre nous #çavashotgunduCCOSemioAnglais)

2) Evolution des stéato-hépatopathie alcooliques dans le temps

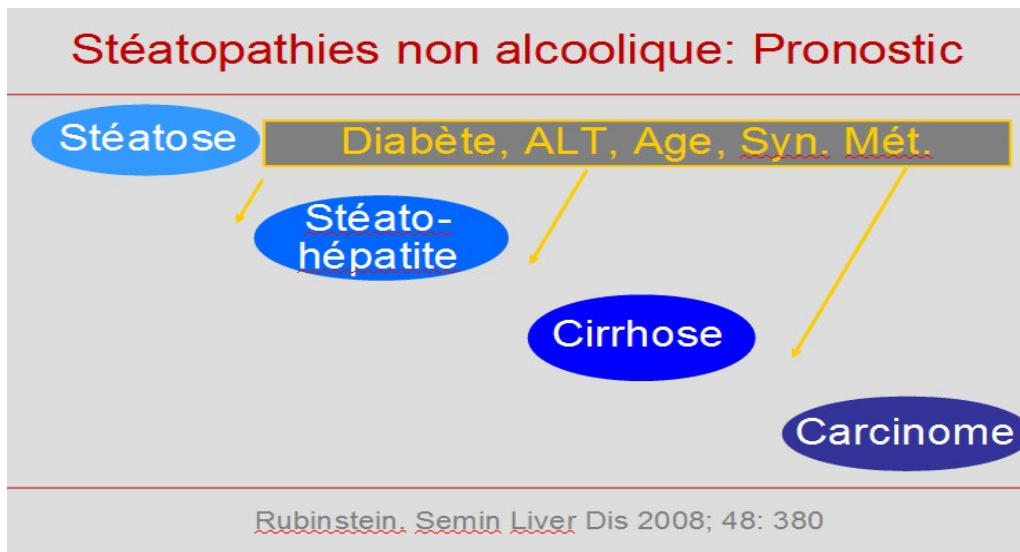
Le pronostic nous permet de prédire « ce qui va faire que ça va aller plus mal » cependant il s'agit d'une probabilité notamment à cause des facteurs extérieurs à la maladie (mode de vie, gènes, etc.). On retrouve les causes des maladies hépatiques (**alcool, diabète, âge, syndrome métabolique** notamment), ces dernières aggravent le pronostic.



Facteurs aggravants la stéato-hépatopathie alcoolique

3) Évolution des stéato-hépatopathies non alcooliques dans le temps

Pour la NASH on retrouve les **mêmes causes sans l'alcool mais avec les transaminases** (reflet de l'inflammation plus il est élevé et plus on a de chance d'évoluer vers des formes avancées).



Facteurs aggravant les stéato-hépatopathies non alcooliques

4) Stéatose hépatique et mortalité

La stéatose cause 12% de mortalité et la NASH 26%. Cependant, il existe certains cas où on n'arrive pas à définir s'il s'agit d'une stéatose ou d'une NASH dans ce cas là on parle de NAFLD qui augmente la mortalité de 12%. Donc avec la NASH la mortalité augmente bien plus fortement qu'avec une stéatose. La cause de décès la plus impactée est la **mortalité cardiovasculaire**, puis les cancers extra-hépatiques et enfin les maladies du foie. Il faut noter que la consommation d'alcool bouleverse ses chiffres car elle cause une mort par maladie hépatique en premier lieu puis cardiovasculaire puis cancers extra-hépatiques.

Le prof a aussi ajouté que la stéatose n'augmente pas la quantité d'AG dans le sang, ce n'est donc pas la cause de l'augmentation du risque cardiovasculaire et ajoute qu'« on ne sait pas tout ».

VI) TRAITEMENTS

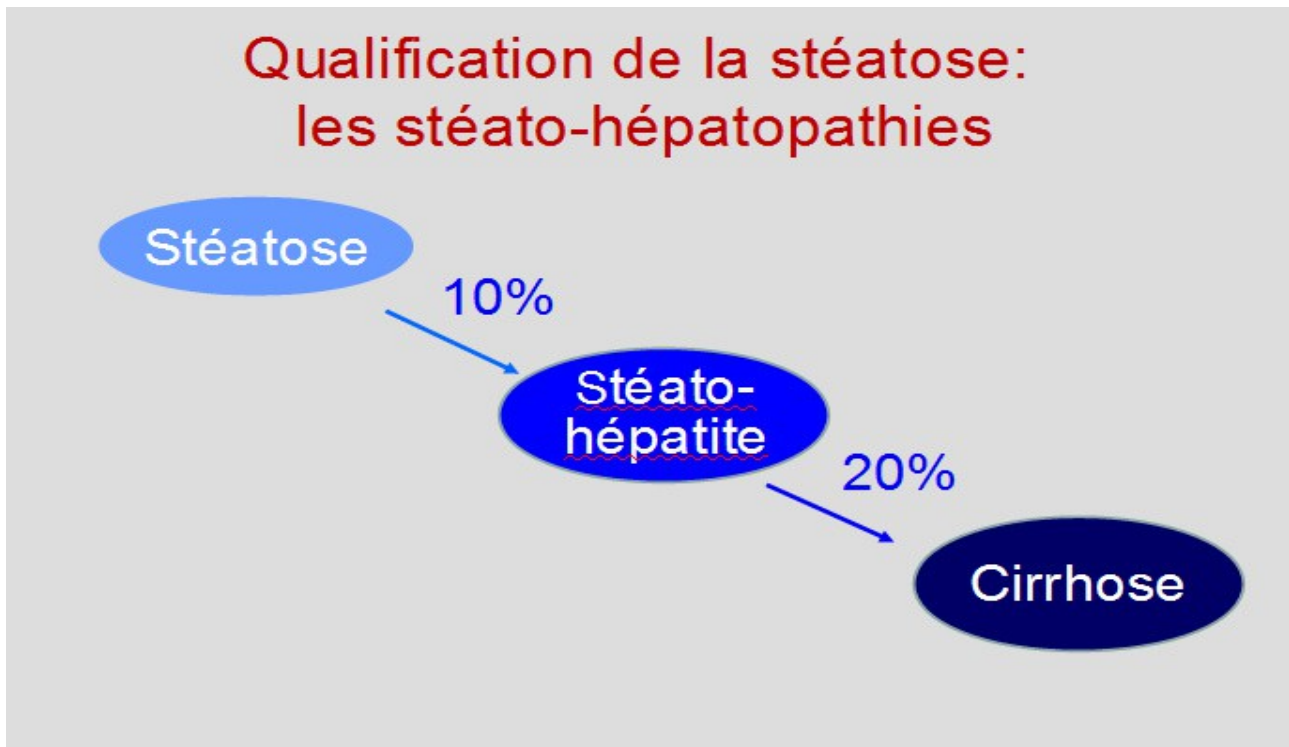
Il faut :

- **arrêter l'alcool**
- **perdre du poids** (activité physique, régime, chirurgie).

On peut possiblement avoir une supplémentation en **vitamine E** pour son pouvoir antioxydant.

Conclusion :

- La stéatose est l'expression d'une consommation d'alcool ou d'un syndrome métabolique.
- C'est un marqueur de risque de stéato-hépatite, de cirrhose, de mortalité cardiovasculaire et de cancer.
- Les symptômes cliniques sont discrets et relativement absents, on la découvre souvent par une échographie effectuée pour une autre cause.
- Dans la majorité elle est bénigne mais constitue un avertissement



Ce schéma montre que tu peux continuer à aller en soirée (=que très peu de stéatose virent à la stéato-hépatite et encore moins à la cirrhose)

Dédi(Vodka-)Kas :

- A mes médiputes de Laribzer (Bouh Bichat) parce qu'on se fait quand même bien bizu
- A Valou notre chylomicron, et ses « dub » inopinés juste avant ses PLS aussi inopinées (« ehhhhhh les gars trop marrant on s'est réveillés dans l'autre sens ! » mais oui Valou..)
- ps : non ce n'était pas moi dans le canapé à 09h19 le 24/09/16 # LFZonvalide
- A Gatou qui est pas loin de finir la ronéo 3 et qui m'a répondu « je la verrai peut être avant janvier »
- A Adri et sa danse des épaules qui est devenue mythique et son « je prendrais que 1 ou 2 protos au WEI » .. MA BITE !!!!!!!!!!!
- A Slim pour sa réponse au WEI quand on lui a demandé si le ménage était fait..
- A ma marraine Aude de Gasquet (oui je te fais l'affront) qui date autant que mes cours d'hémato (#team1èresessiondesCC #Maatiavecsontalkiewalkie<3 #moodleceserveursurpuissant) mais bon tu restes au top malgré ton baltringuage chronique (#jesuisApéroBDA #jesuisNovembred'Ebisol #jesuisbeerpong #l'annéen'estpasfinie) j'rigole t'es la meilleure marraine ptite caisse ;)
- Aux VP Ronéos et Chefs Ronéos de cette semaine qui ne sont pas responsables des dégâts, tant physiques que mentaux, causés par ma marraine envers ma personne à la suite de cette dédicace
- A mon équipe du before des familles et son alcoolisme chronique
- A Talia pour ses « une before » d'illettrée et ses jaunisses intermittentes au WEI mais elle m'a payé un shot alors j'efface sa dette..
- A Flore qui soutenait Talia dans son illétrisme (mais j'ai pas eu de shot là :P) et qui a pris soin de couper la partie dans le BBN post-wei où elle me dit « tu peux craquer mon proto j'suis trop bourrée » juste avant .. « LE BBN J'TE FAIS L'AMOUR !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!! » d'un sauvageon alcoolisé..
- A Pierre la médipute bichat cobizuté à Larib un vendredi matin sur un remplacement mais surtout un binôme de feu pendant les élections de Mister Car BDA..
- A Mathilde la bolosse parmi ses bolosses (qui verra ptet cette dédicace avant août)
- A Zazou qui me demande a chaque fois que je sors de stage qu'est ce qu'avaient les patients et qui termine par « j'crois qu'je l'ai aussi ! » avec un air grave.

Hâte du ski les nachos !!!!