

Risque hépatique

Lawrence Serfaty, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

La stéatose hépatique correspond à une accumulation de graisses dans le foie. On a longtemps ignoré cette maladie chronique du foie, mais elle est aujourd'hui présente chez une majorité de patients séropositifs au VIH ayant une anomalie hépatique. Quelles sont les causes de ces stéatoses et quel retentissement ont-elles sur la fonction hépatique ?

Cas clinique

Une élévation isolée des transaminases

Il s'agit d'un patient de 42 ans, séropositif depuis 7 ans, qui présente une élévation des transaminases à 5 fois la normale. Ce patient a, jusque là, eu une infection à VIH non compliquée, traitée par abacavir, nelfinavir et névirapine. Son taux de CD4 est de 352/mL et sa charge virale est indétectable. Une lipodystrophie est apparue il y a un an, ainsi qu'une augmentation des triglycérides et un diabète latent. Le patient ne consomme pas d'alcool.

Ce patient présente depuis six mois une élévation progressive des taux sanguins de transaminases (SGPT, SGOT). Il n'a aucun symptôme : ni douleur dans la région du foie, ni jaunisse, ni fièvre. Ses sérologies pour l'hépatite A, B et C sont négatives et il est vacciné contre les deux premières.

Un foie brillant

L'examen clinique indique un patient lipodystrophique et une tension normale. Le foie ne présente pas de signes cliniques particuliers. En hépatologie, l'examen clinique est souvent pauvre et c'est généralement lors des examens sanguins qu'on dépiste une maladie du foie.

Les résultats des examens sanguins montrent une cytolysse pure (SGPT 134, SGOT 78 ; les autres enzymes du foie – gamma GT et phosphatases alcalines – sont normales), une fonction hépatique correcte (taux de prothrombine 98 %, bilirubine 10 $\mu\text{mol/L}$, albumine 40g/L) et une numération sanguine normale. On note en revanche une hypertriglycéridémie (triglycérides 2,5 g/L) et une insulïnémie élevée (17mU/l). Une insulïnorésistance est probable. L'acide urique est normal. Les tests sanguins ont éliminé les autres causes de maladies hépatiques plus rares comme l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, etc.

Une échographie hépatique montre un foie brillant, ce qui signifie qu'il est chargé de graisses (lorsque le foie contient au moins 30 % de graisses à l'échographie, on dépiste une stéatose). La taille du foie est légèrement augmentée. Les voies biliaires sont normales, la taille de la rate également. Tout cela indique l'absence de maladie chronique du foie et de signe de cirrhose.

A ce stade, en l'absence d'autres marqueurs d'atteinte hépatique, une biopsie hépatique est réalisée sur le patient. Celle-ci montre des hépatocytes gorgés de lipides sous forme de triglycérides. Cette stéatose est associée à des lésions de fibrose ainsi qu'à des éléments inflammatoires. Une stéatohépatite non alcoolique est alors diagnostiquée.

La stéatohépatite non alcoolique

Définition

On évoque une stéatose non alcoolique lorsque le patient boit moins de deux verres de vin par jour (20 g d'alcool). Il s'agit de lésions qui ressemblent à celles des hépatites alcooliques, observées chez des patients qui ne boivent pas d'alcool. Les lésions élémentaires sont des accumulations de triglycérides dans les hépatocytes. Lorsque la stéatose est associée à des lésions fibro-inflammatoires, on parle de stéatohépatite non alcoolique (NASH en anglais). Celle-ci présente un risque relativement élevé d'évoluer vers des lésions plus sévères, voire vers la cirrhose. La première cause de NASH chez les patients non séropositifs est l'obésité. Aux Etats-Unis, la première cause d'atteinte hépatique n'est ni l'alcool, ni les hépatites virales, mais la NASH. En outre, il est désormais reconnu qu'il existe un lien très fort entre cette stéatose et le syndrome d'insulïnorésistance.

Évolution

25 % des patients qui présentent une stéatose vont développer une stéatohépatite. Cette dernière évolue parfois vers une fibrose, qui peut elle-même se poursuivre en cirrhose, voire se compliquer d'un carcinome hépato-cellulaire (cancer du foie). Et ce alors que les patients ne boivent pas d'alcool. Il subsiste malgré tout un doute quant à la fréquence et à la gravité de la stéatose.

Une étude américaine (El-Serag, Gastroenterology 2004), réalisée sur 173 643 personnes diabétiques et 650 620 personnes non diabétiques, a évalué le rôle du diabète dans la NASH. Il a d'abord été vérifié que les patients inclus n'étaient pas infectés par des virus et qu'ils n'avaient pas de signes d'atteinte hépatique. Le suivi a duré plus de dix ans ; les chercheurs ont constamment surveillé l'éventuelle apparition de complications hépatiques. Au terme de l'étude, il a été clairement démontré que le risque de stéatose non alcoolique était largement supérieur chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques. Plus inquiétant encore, le risque de cancer du foie était très augmenté chez les mêmes patients. L'étude a par ailleurs mis en évidence que le risque de complications augmentait en fonction de la durée du diabète, que ce soit pour la stéatose non alcoolique ou pour le cancer du foie.

L'impact des lipodystrophies

La lipodystrophie est une anomalie de répartition du tissu adipeux viscéral et/ou sous-cutané. Elle est fréquente chez

les patients séropositifs traités (70 %) et très souvent associée à une hyperlipémie et une insulino-résistance. Par analogie, on s'est demandé si des patients possédant les mêmes facteurs de risques biologiques que les patients obèses séronégatifs ne présenteraient pas les mêmes lésions. Une première étude (Sutinen et al., Aids 2002) réalisée en 2002 a dosé les transaminases de patients séropositifs non alcooliques, non co-infectés, lipodystrophiques. 50 % des patients présentaient une élévation des transaminases sans aucune cause – c'est ce qu'on appelle une cytolysé non expliquée. À l'échographie, plus de 50 % de ces patients avaient une stéatose associée, corrélée au degré de lipodystrophie et à l'insulino-résistance.

À Saint-Antoine, nous avons étudié 9 patients lipodystrophiques présentant une élévation inexplicée des transaminases, entre 3 et 6 fois supérieure à la normale, et ce, de façon chronique. Ces patients avaient une bonne immunité, étaient tous sous traitement antirétroviral qui, pour 7 d'entre eux, comportait un inhibiteur de protéase. Nous avons comparé ces patients à des patients séronégatifs pour le VIH ayant une stéatose non alcoolique, ainsi qu'à un groupe témoin sans stéatose. Il est apparu que le groupe lipodystrophique avait globalement le même profil biologique que le groupe de patients séronégatifs ayant une stéatose non alcoolique. Dans les deux groupes, les facteurs de risque, notamment l'insulino-résistance et les adipokines, étaient assez semblables. Les biopsies hépatiques que nous avons effectuées sur ces patients ressemblaient à celles des patients avec une NASH. A ceci près qu'il y avait plus de stéatose chez les patients séronégatifs. En revanche, il a été frappant de constater l'importance des lésions de nécrose chez les patients séropositifs : ceux-ci n'avaient pas une stéatose très importante, mais des lésions inflammatoires assez prononcées, qui peuvent sans doute s'expliquer par un effet direct des traitements antirétroviraux sur le foie. Les causes de stéatose chez les patients lipodystrophiques ne sont pas encore très claires. Il y a l'insulino-résistance induite par les traitements antirétroviraux. Celle-ci provoque

des lipodystrophies qui se traduisent par des troubles métaboliques, lesquels aboutissent à la stéatose. L'insulino-résistance peut aussi induire directement une stéatose hépatique. De même, les traitements antirétroviraux ont une toxicité directe sur le foie par le biais des facteurs de transcription et de leur toxicité mitochondriale.

Stéatose et co-infection

Pourquoi, chez les patients séropositifs, l'hépatite induit-elle une fibrose accélérée ? La stéatose associée à la lipodystrophie pourrait être une explication. Chez des patients séronégatifs au VIH mais présentant une hépatite C et ayant eu deux biopsies hépatiques à 5 ans d'intervalle, une étude a montré que la fibrose s'accélère lorsque les taux de stéatose sont supérieurs à 30 % et qu'il existe déjà un effet sensible pour des stéatoses peu élevées (de 5 % à 10 %). Il est donc probable que la stéatose soit un facteur aggravant de la fibrose chez les patients co-infectés. L'insulino-résistance et la lipodystrophie constituent dès lors des facteurs également aggravants chez ces patients.

Quelles perspectives ?

Nous sommes encore démunis en matière de traitements. Il faut probablement modifier le traitement antirétroviral pour essayer d'en diminuer la toxicité et donner des traitements antioxydants – acide ursodésoxycholique, vitamine E – pour essayer de protéger le foie du stress oxydatif qui joue un rôle très important dans la pathogénie des lésions. Il est également nécessaire de prescrire des insulinosensibilisants – la metformine ou les agonistes de PPAR (pioglitazone, rosiglitazone) – ces deux types de molécules ayant une action anti-inflammatoire propre : la metformine a une action anti-TNF et les agonistes de PPAR une action anti-inflammatoire et même antifibrosante vis-à-vis du foie. Voilà sur quoi reposent nos espoirs pour le traitement de ces patients. □

Risque cardiovasculaire chez le patient infecté par le VIH

Franck Boccara, Hôpital Saint-Antoine (Paris)

Les patients atteints par le VIH présentent un risque augmenté d'accident cardiovasculaire par rapport à la population générale. Ils cumulent de nombreux facteurs de risque, parmi lesquels le tabac et le traitement antirétroviral figurent en bonne place.

Présentation du cas d'un patient séropositif au VIH de 42 ans

Profil

- patient de 42 ans, séropositif depuis 1987
- co-infecté par le VHC et ancien toxicomane

- stade SIDA en 1992
- toxoplasmose en 1995
- tabagisme actif (30 paquets/année)

Avant les trithérapies :

Ce patient est hospitalisé une première fois en cardiologie