

Dans les pays occidentaux, la NAFLD est devenue une véritable maladie de civilisation!

# Aspects génétiques des stéatoses hépatiques non alcooliques

Prof. Dr méd. Hansjakob Müller<sup>a</sup>, Prof. Dr méd. Rémy Meier<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Genetik, Universitätsspital Basel und Kantonsspital Graubünden, Chur, <sup>b</sup> Gastrozentrum Obach AG, Solothurn



Les stéatoses hépatiques non alcooliques englobent un vaste spectre d'altérations hépatiques bien caractérisées sur le plan histopathologique, allant de la stéatose simple à la stéatohépatite, qui ne sont pas associées à une consommation excessive d'alcool. Cet article de revue présente la diversité des prédispositions pouvant favoriser leur survenue.

## Introduction

La stéatose hépatique peut survenir en tant que complication de différentes maladies héréditaires monogéniques rares. Elle est toutefois bien plus souvent la représentante d'un groupe de maladies multifactorielles complexes, qui résultent d'un déséquilibre entre une prédisposition polygénique et des influences environnementales, des modifications épigénétiques qui en découlent et probablement aussi d'influences du microbiote. La stéatose hépatique non alcoolique («nonalcoholic fatty liver disease», NAFLD) est une complication hépatique du syndrome métabolique d'origine multifactorielle. Il est toutefois possible qu'un patient atteint de NAFLD ne présente aucune composante du syndrome métabolique ou qu'il en présente uniquement certaines. A l'inverse, tous les patients atteints de syndrome métabolique ne développent pas nécessairement une NAFLD. Dans les pays occidentaux, la NAFLD est devenue une véritable maladie de civilisation; près d'une personne sur trois pourrait en être touchée. La prévention, le diagnostic et le traitement des stéatoses hépatiques et de leurs conséquences représentent dès lors des défis fréquents dans la pratique médicale quotidienne en cabinet et en milieu hospitalier.

## Définitions

En fonction des causes, il convient de distinguer une forme primaire et une forme secondaire de stéatose hépatique non alcoolique [1, 2]. Parmi les causes primaires figurent les facteurs de risque hépatiques de syndrome métabolique (surpoids, diabète sucré de type 2, insulino-résistance, hypertension artérielle, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie) [3]; parmi les causes secondaires figurent, outre les maladies héré-

ditaires monogéniques, de nombreux facteurs non génétiques qui, en fonction de la prédisposition d'une personne, peuvent conduire à une stéatose hépatique [4]. En font partie la nutrition parentérale totale, les opérations de dérivation intestinale (jéuno-iléale), le jeûne et la perte de poids trop rapide. Par ailleurs, les causes secondaires incluent la prise de certains médicaments (HAART [«nucleoside reverse transcriptase inhibitor»], amiodarone, tamoxifène, méthotrexate, corticostéroïdes et tétracycline), les intoxications (par des champignons [*Amanita phalloides*], des toxines bactériennes [*Bacillus cereus*], le phosphore ou des produits pétrochimiques), ainsi que l'infection par le virus de l'hépatite C, en particulier de génotype 3. Dans cet article de revue, le terme «NAFLD» désigne uniquement la forme primaire de stéatose hépatique non alcoolique.

En fin de compte, même la distinction entre stéatose hépatique non alcoolique et stéatose hépatique alcoolique est arbitraire. Mise à part la quantité absolue d'alcool consommée quotidiennement ( $\geq 30$  g pour les hommes;  $\geq 20$  g pour les femmes [1] ou plus [5]), le type de boisson alcoolisée, le comportement en matière de consommation d'alcool, la durée d'exposition et les différences individuelles d'origine génétique au niveau du métabolisme de l'alcool jouent également un rôle dans la pathogenèse de la forme alcoolique [6]. Qui plus est, de nouveaux résultats d'études ont révélé que les mêmes facteurs génétiques pourraient être impliqués dans les stéatoses hépatiques non alcooliques et alcooliques (voir ci-dessous).

## Diagnostic et évolution d'une stéatose hépatique

La stéatose hépatique correspond à l'accumulation de lipides dans plus de 5% des hépatocytes; la stéatose est



Hansjakob Müller

considérée comme sévère en cas d'accumulation de lipides dans plus de 50% des hépatocytes. La stéatose en soi est généralement asymptomatique, et il est dès lors fréquent qu'elle passe inaperçue pendant une longue durée. Seuls certains patients se plaignent de troubles abdominaux non spécifiques, de fatigue, de perte d'appétit ou de vertiges. La stéatose hépatique peut être suspectée sur la base de marqueurs biochimiques sériques de pertinence modérée (valeurs élevées d'alanine aminotransférase [ALT], d'aspartate aminotransférase [AST] et de gamma-glutamyl-transférase [GGT]) [7]. L'imagerie (échographie, éventuellement tomographie par densitométrie [TDM] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) fait office d'examen de dépistage, et le fibroscan permet d'évaluer l'ampleur de la fibrose hépatique [8, 9]. L'examen histologique d'une biopsie hépatique constitue néanmoins la méthode diagnostique de référence [10, 11]. Le prélèvement biopsique n'est pas dénué de risques et s'avère dès lors peu approprié en tant que procédé de dépistage, d'autant plus que l'évaluation histologique génère des coûts supplémentaires. Grâce aux efforts de recherche actuellement déployés, les analyses de génétique moléculaire, par ex. au moyen de panels de gènes, pourraient à l'avenir faciliter l'identification de certaines personnes présentant un risque de stéatose et de complications de stéatose.

Outre l'accumulation de lipides, certains individus développent également des lésions hépatocytaires et une inflammation (stéatohépatite non-alcoolique; «nonalcoholic steatohepatitis», NASH), probablement induites par des métabolites lipidiques toxiques, avec ou sans fibrose, ainsi qu'une cirrhose à un stade ultérieur; la prédisposition joue également un rôle dans cette variabilité interindividuelle [12]. Le score SAF (pour Stéatose, Activité, Fibrose) de Bedossa et al. (2012) est utilisé pour le diagnostic histologique de la NAFLD et de la NASH [11]. La NASH, ou plus précisément la cirrhose hépatique associée à la NASH, peut favoriser la survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) [13].

### Prédispositions aux stéatoses hépatiques

En ce qui concerne la compréhension et le diagnostic des facteurs de risque génétiques de stéatoses hépatiques, il s'avère utile de faire la distinction entre les prédispositions monogéniques et les prédispositions polygéniques, bien qu'il existe des chevauchements. Dans le cas des prédispositions monogéniques, la mutation d'un seul gène suffit en principe au développement d'une maladie héréditaire. Dans les prédispositions polygéniques, une multitude de variants de différents gènes et d'autres séquences d'ADN (le terme établi «polygénique» est donc déjà trop restrictif!), ainsi que leurs

modifications épigénétiques, interagissent de manière cumulative et dans diverses combinaisons avec des facteurs environnementaux non génétiques (y compris microbiote), ce qui aboutit au développement d'une maladie. Cette interaction complexe de facteurs favorisants («multihit model») est responsable de maladies d'origine multifactorielle, dont la NAFLD.

### Prédispositions monogéniques

Malgré de préalables descriptions de cas (OMIM n° 228100), il n'existe guère de stéatose hépatique isolée héréditaire monogénique. Des troubles monogéniques rares du métabolisme lipidique (exemples fournis dans le tab. 1), qui se manifestent le plus souvent tôt dans la vie, se traduisent aussi typiquement par une stéatose en plus d'autres symptômes. Contrairement à la terminologie usuelle [1, 2, 4], ces troubles devraient en réalité être classifiés parmi les causes de stéatose hépatique primaire.

Sur le plan clinique, l'hypobétalipoprotéïnémie et l'abétalipoprotéïnémie [14] se manifestent non seulement par une stéatose hépatique mais également par une diarrhée, une hypovitaminose, une dégénérescence rétinienne, des neuropathies, des myopathies et des coagulopathies. Les concentrations plasmatiques de lipoprotéines sont fortement réduites. Le traitement repose sur un régime pauvre en lipides avec une supplémentation en acides gras essentiels et sur l'administration de vitamines liposolubles [15].

L'hyperlipidémie familiale combinée est causée par une surproduction d'apolipoprotéines B-100, ce qui se traduit par une production accrue de lipoprotéines de très basse densité («very-low-density lipoprotein», VLDL) et aboutit donc au développement d'une stéatose hépatique. Un régime pauvre en lipides, une activité physique accrue, une perte de poids, l'arrêt du

**Tableau 1:** Troubles du métabolisme lipidique de transmission monogénique associés à une stéatose hépatique.

Maladie héréditaire	Gène muté	Transmission
Hypobétalipoprotéïnémie familiale OMIM 107730/615558	<i>APOB</i>	AR
Abétalipoprotéïnémie OMIM 200100	<i>MTP (MTTP)</i>	AR
Hyperlipidémie familiale combinée OMIM 101523/602491	<i>USF1</i>	AD
Glycogénoses IXa1/b OMIM 30600	<i>PHKA2, PHKB</i>	AR
Lipodystrophie OMIM 608594/603100; 269700/606158; 612526; 613327	<i>AGPAT2, BSCL2, CAV1, CAVIN1</i>	AR

AR = autosomique récessive; AD = autosomique dominante.

tabagisme, ainsi que la prise d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent réduire l'hyperlipidémie [16].

Les glycogénoses sont des troubles du métabolisme du glycogène. Il en existe au moins 12 formes, dont certaines sont associées à une stéatose hépatique. Le type Ia se caractérise par une augmentation de la lipogenèse *de novo*, ce qui entraîne une stéatose hépatique massive. Le traitement repose sur des apports alimentaires réguliers avec une supplémentation en amidon de maïs (glucose absorbé lentement) et éventuellement sur la transplantation d'hépatocytes [17] ou si nécessaire, sur la transplantation hépatique (aujourd'hui usuelle).

La lipodystrophie correspond à une répartition anormale du tissu adipeux dans l'organisme, voire à une absence de tissu adipeux (lipoatrophie). La forme congénitale généralisée est associée à une stéatose hépatique sévère [18]. Toutes les formes sont attribuables à un diabète sucré insulino-résistant, à une hyperinsulinémie, à une hypertriglycéridémie et à une concentration élevée de lipoprotéines de haute densité («high-density lipoprotein», HDL). Si la concentration de lipides ne parvient pas à être régulée par le biais d'une restriction diététique, un traitement médicamenteux (par ex. par metformine) doit être initié. L'augmentation du taux de leptine, qui est légèrement abaissé, entraîne une amélioration de l'hypertriglycéridémie souvent marquée, ainsi que de la stéatose hépatique et de ses conséquences [19].

Dans de nombreuses autres maladies métaboliques héréditaires monogéniques, y compris la fibrose kystique, le foie est également touché, bien qu'il ne s'agisse pas de l'organe cible primaire. Des mutations du gène de la lipase acide lysosomale (*LIPA*) sont responsables de la maladie de Wolman lorsqu'elles entraînent une perte de fonction de l'enzyme ou de la maladie de surcharge en esters de cholestérol lorsque l'activité résiduelle de l'enzyme est encore préservée [20]. Une stéatose se développe dans les deux formes. La liste des maladies héréditaires associées à une NASH et/ou une hépatomégalie en tant que complication potentielle est longue. En font partie la mucopolysaccharidose (MPS) de type VI (maladie de Maroteaux-Lamy), la maladie de Gaucher de types I, II et III, ainsi que la maladie de Niemann-Pick de types A/B et C1/C2. La citrullinémie de type II, une autre maladie héréditaire à transmission autosomique récessive dont la stéatose hépatique est une complication fréquente [21], se déclare le plus souvent uniquement à l'âge adulte, donnant lieu à des épisodes répétés d'hyperammoniémie et à des symptômes neuropsychiatriques.

Dans la maladie de Wilson, le cuivre n'est plus éliminé avec la bile en raison d'une mutation du gène *ATP7B*,

qui code pour une ATPase impliquée dans le transport du cuivre; il se produit une accumulation de cuivre dans différentes cellules, y compris les hépatocytes. Les fonctions mitochondriales et la bêta-oxydation des acides gras s'en trouvent altérées; il en résulte une stéatose [22].

Dans le cadre du diagnostic différentiel d'une stéatose hépatique, il convient de garder à l'esprit ces maladies métaboliques, particulièrement chez les enfants et les adolescents. Aujourd'hui, le diagnostic de suspicion clinique d'une maladie héréditaire monogénique peut dans de nombreux cas être vérifié de manière fiable au moyen d'un test génétique, ce qui s'avère souvent crucial non seulement pour la prise en charge médicale des patients, mais également pour le conseil génétique des apparentés.

#### **A la jonction entre maladies monogéniques et maladies d'origine multifactorielle**

Le variant I148M (rs738409) du gène *PNPLA3* (adiponutrine), qui est un variant fréquent, présente une forte association avec la stéatose hépatique, la NASH et la fibrose hépatique [23, 24], même lorsque les individus qui en sont porteurs ne sont pas obèses [25]. Ce variant génétique entraîne une perte de l'activité estérase sur les triglycérides et le rétinyl-palmitate, ce qui se traduit par une production accrue et une dégradation moindre des lipides dans le foie; il accroît en outre sa sensibilité aux agressions environnementales [26]. Ainsi, ce variant semble également constituer un facteur génétique favorisant la survenue d'une stéatose hépatique alcoolique [27–29]. Les individus porteurs de ce variant présentent un risque accru de cirrhose et de CHC [30], sachant que le risque correspondant peut fortement varier au sein d'une même famille et entre les familles. Les personnes chez lesquelles la mutation survient au niveau des deux chromosomes parentaux n° 22 (homozygotie) sont légèrement plus touchées que les porteurs hétérozygotes [31, 32]. Contrairement à l'exemple de l'hémochromatose héréditaire, qui est attribuable à des mutations du gène *HFE*, la stéatohépatite associée à *PNPLA3* (*PASH*) n'est pas (encore) considérée comme une maladie héréditaire monogénique [33]. Le test génétique de *PNPLA3* est déjà commercialisé. Toutefois, étant donné que son utilité dans le diagnostic de la NAFLD ou de la NASH n'est pas démontrée, il devrait pour l'instant si possible être réalisé chez une personne ayant déjà développé la maladie au sein de la famille restreinte, au sens d'une évaluation *a priori* du risque, et ce afin de pouvoir mieux apprécier la pertinence clinique d'une éventuelle mutation détectée.

Le variant E167K (rs58542926 C>G) du gène *TM6SF2* («transmembrane 6 superfamily member 2») réduit la

sécrétion de VLDL, ce qui conduit à une rétention intra-hépatique de triglycérides [34] et favorise la progression vers une fibrose hépatique [35]. Il semble également influencer le risque de conséquences cardiovasculaires [36].

### **Stéatose hépatique aiguë gravidique: interaction fatale entre la prédisposition de la mère et du fœtus**

La stéatose hépatique aiguë gravidique («hepatic lipidosi of pregnancy» [HLP]) est une complication de la grossesse qui est rare, mais potentiellement fatale pour la mère et l'enfant; elle se manifeste le plus souvent au cours du dernier trimestre de grossesse [37]. Là aussi, des facteurs génétiques sont impliqués. La HLP est attribuée à un trouble du métabolisme des acides gras dans les mitochondries qui résulte d'un déficit de la 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase à longue chaîne («long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A», LCHAD) [38]. Si le fœtus en est atteint, des acides gras non métabolisés atteignent la circulation maternelle et surmènent les enzymes de bêta-oxydation de la mère [39]. Il en résulte une forte stéatose microvésiculaire des hépatocytes. La mutation E474Q du gène *LCHAD*, qui est fréquente, est transmise sur un mode autosomique récessif [40]. Un accouchement rapide permet de réduire considérablement la mortalité maternelle; la morbidité fœtale reste élevée.

### **Prédispositions polygéniques: NAFLD et maladies d'origine multifactorielle associées**

Après exclusion des maladies métaboliques héréditaires monogéniques mentionnées ci-dessus et des autres facteurs de risque «secondaires» définis, la NAFLD fait partie du groupe des maladies complexes d'origine multifactorielle [41]. Des études réalisées avec des familles et des jumeaux [42–45], mais également la survenue variable de la stéatose hépatique dans diverses ethnies dans lesquelles il y a des différences entre les sexes [46–50], ont déjà indiqué le rôle causal de la prédisposition dans la survenue et l'évolution de la NAFLD [48]. En fonction du plan d'étude utilisé, l'héritabilité (= proportion de la prédisposition à une maladie qui est attribuable à des facteurs héréditaires) est estimée à 22–50% [51, 52].

La NAFLD se rencontre fréquemment dans le syndrome métabolique [2, 4]. Le plus souvent, elle pourrait être plus qu'un simple épiphénomène et pourrait, au contraire, jouer un rôle causal [53]. La NAFLD augmente le risque de diabète sucré de type 2, de maladies cardiovasculaires et d'affections rénales chroniques [54–56], et une surveillance médicale correspondante des patients atteints de NAFLD est dès lors indispensable [57,

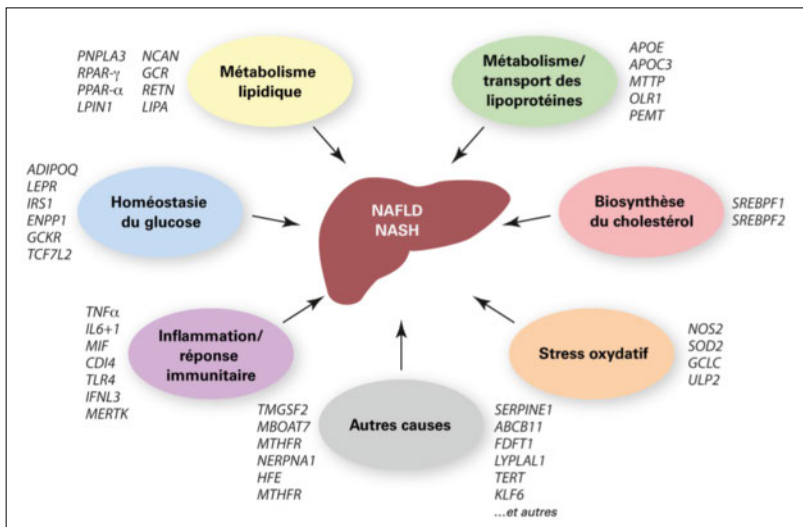
58]. Elle constitue en outre une complication d'autres maladies chroniques, telles que l'apnée du sommeil, le cancer colorectal, l'ostéoporose, le psoriasis et les endocrinopathies (par ex. syndrome des ovaires polykystiques) [59]. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont encore insuffisamment compris. Les facteurs de risque génétiques intervenant dans la survenue de toutes ces maladies doivent être pris en considération lors de la recherche des causes de la NAFLD.

La NAFLD résulte d'un déséquilibre hépatique entre l'absorption et le stockage des lipides, la synthèse des lipides, l'oxydation des acides gras et l'évacuation des lipides. Initialement, les recherches de génétique moléculaire se limitaient à des études d'association de gènes candidats («candidate gene association studies»), qui tentaient d'identifier des déterminants génétiques de mécanismes physiopathologiques potentiels. A cet effet, les gènes candidats étaient sélectionnés sur la base du rôle suspecté de leurs produits géniques dans la pathogenèse (fig. 1). Avec cette approche, les facteurs génétiques (variants de séquences d'ADN) dont l'influence n'était pas manifeste ou était moins manifeste n'étaient pas détectés.

Grâce aux progrès technologiques, l'analyse de l'exome entier («whole exome sequencing» et «exome-wide association studies») et de l'ADN entier («genome-wide association studies» [GWAS]) d'une personne est devenue de plus en plus simple, rapide et rentable. Avec ces procédés, il est possible de rechercher soit dans toutes les séquences d'ADN codant pour des protéines (exome) soit dans le génome entier des différences associées à la maladie présentant un intérêt particulier pour la survenue variable de «single nucleotide polymorphisms» (SNP) entre des patients atteints de NAFLD/NAASH et des sujets contrôles [60–62].

De nombreux variants génétiques [63–65] contribuent à la survenue d'une NAFLD et/ou de ses conséquences via différents mécanismes physiopathologiques et avec une variabilité individuelle considérable. Un variant génétique isolé contribue le plus souvent uniquement à une faible augmentation du risque; le risque relatif (RR) reste donc limité [63]. Ainsi, le variant rs2228603(T) du gène *NCAN* altère le métabolisme lipidique et prédispose à une stéatohépatite et à une fibrose [66]. Le variant rs780094 du gène *GCKR* active l'absorption hépatique du glucose, tandis que le variant rs12137855 du gène *LYPLAL1* altère le métabolisme des triglycérides. Le variant rs641738 du *MBOAT7*, dont le produit génique est impliqué dans la réacétylation des phospholipides, prédispose à la NAFLD et à sa progression vers le CHC [67, 68]. Le complexe protéique mTORC2, qui stimule la néo-synthèse de lipides, favorise la progression de la NAFLD en tumeurs hépatiques agressives [69].





**Figure 1 :** Sélection de gènes (symboles en italique) dont les mutations/variants favorisent (pour partie, probablement) l'apparition d'une NAFLD/NASH multifactorielle via différents mécanismes physiopathologiques afin d'illustrer la complexité des prédispositions. NAFLD = «nonalcoholic fatty liver disease», NASH = «nonalcoholic steatohepatitis».

Ces gènes et une sélection d'autres gènes, dont les variants/polymorphismes constituent des facteurs de risque génétiques potentiels, sont présentés dans la figure 1 afin d'illustrer la complexité des prédispositions à la NAFLD/NASH. Des informations détaillées quant à la fonction des différents produits géniques et à leur localisation au sein des cellules et quant à d'autres «gènes de risque» sont disponibles dans différents articles de revue consacrés à cette thématique [60, 63–65, 70, 71]. La survenue de SNP et leur influence sur la physiopathologie de la NAFLD peuvent varier d'une ethnie à l'autre [72].

Les résultats de la plupart des études d'association publiées jusqu'à présent n'ont qu'une pertinence limitée en raison de leur plan d'étude insuffisant et d'une définition imprécise de la maladie, d'un trop faible nombre de volontaires, d'une faible puissance statistique ou de l'absence de validation de l'origine ethnique des volontaires. Par ailleurs, on ne sait pas encore précisément si et dans quelle mesure les différents SNP de risque peuvent interagir entre eux [70] ou avec des modifications épigénétiques (voir ci-dessous) ainsi qu'avec des facteurs environnementaux, en particulier des composants alimentaires. Les GWAS présentent elles aussi des limites méthodologiques [73]. Par conséquent, leurs résultats n'ont généralement qu'une faible utilité clinique pour l'instant. L'analyse de l'expression de gènes dans des échantillons tissulaires offrira un meilleur aperçu des mécanismes génétiques impliqués dans la pathogenèse et la progression de la NAFLD [74]. La mise en évidence de variants du gène *PNPLA3* et du gène *TMSFS2* (voir ci-dessus) indique néanmoins que des facteurs de risque génétiques cliniquement pertinents

peuvent être identifiés grâce aux procédés analytiques modernes [75].

## Epigénétique

L'épigénétique désigne les altérations du génome pouvant influencer l'expression génique sans que leur séquence nucléotidique de l'ADN ne change. En font partie (1) la méthylation des bases de cytosine, en particulier dans la région du promoteur (îles CpG), (2) la modification chimique des histones servant à l'emballage de l'ADN, (3) l'interférence ARN, c.-à-d. l'interaction avec des molécules de micro-ARN à différents niveaux de l'expression génique (pré- et post-transcriptionnelle) et (4) le positionnement des gènes/chromosomes au sein du noyau cellulaire, phénomène encore mal exploré. Le domaine en plein essor de l'épigénétique ouvre également de nouvelles perspectives dans les possibilités complexes et diversifiées de la pathogenèse de la NAFLD/NASH et de ses conséquences [71, 76, 77].

Etant donné que la NAFLD est plus fréquente chez les enfants et adultes en surpoids que chez les personnes de poids normal, le dérèglement du métabolisme énergétique par des influences épigénétiques pourrait jouer un rôle considérable dans sa survenue et sa progression [78, 79]. La stéatose pourrait être une réponse adaptative des hépatocytes «stressés»; des acides gras libres potentiellement toxiques y sont alors stockés en tant que triglycérides. L'hypothèse a été formulée selon laquelle un dérèglement épigénétique serait le déclencheur de la carcinogenèse des hépatocytes et la cause du CHC [80].

La recherche des mécanismes épigénétiques impliqués dans la pathogenèse de la NAFLD et de la NASH en est toutefois encore à ses balbutiements [81]. De très nombreuses découvertes s'y rapportant ont dans un premier temps été faites sur des modèles murins, qui ne reflètent que de manière limitée la situation chez l'homme [81]. Dans la mesure où il s'agit en principe de processus réversibles, des modificateurs épigénétiques pourraient un jour devenir la cible de mesures préventives efficaces ou d'agents thérapeutiques.

## Microbiote, NAFLD et caractéristiques génétiques des patients

Les micro-organismes (microbiote) qui vivent en et sur nous jouent un rôle plus important pour notre santé que ce qui a longtemps été supposé. Les procédés modernes d'analyse de génétique moléculaire sont devenus la force motrice pour explorer le microbiote. Le microbiote nous protège des maladies en réprimant les

Correspondance:  
Prof. em. Dr méd.  
Hansjakob Müller  
Medizinische Genetik  
Universitätsklinik Basel  
Schönbeinstrasse 40  
CH-4031 Basel  
hansjakob.mueller[at]  
unibas.ch

## L'essentiel pour la pratique

- Lors de la recherche de la cause potentielle d'une stéatose hépatique, il convient de tenir compte non seulement des prédispositions monogéniques (maladies héréditaires) mais également des causes pharmacologiques et nutritionnelles dites «secondaires», car elles peuvent impliquer des mesures préventives et thérapeutiques différentes.
- La suspicion de la présence d'une prédisposition monogénique est peut être vérifiée de façon fiable au moyen d'un test génétique. Un tel test devrait être pris en charge par un professionnel expérimenté en la matière.
- La stéatose hépatique non alcoolique («nonalcoholic fatty liver disease», NAFLD) est l'hépatopathie la plus fréquente chez l'adulte comme chez l'enfant. De nombreux facteurs génétiques, dont les mutations génétiques, les variants d'ADN ou les modifications épigénétiques, peuvent favoriser son apparition et sa progression.
- Les résultats relatifs aux variants génétiques (modificateurs génétiques), obtenus grâce aux méthodes d'analyse génétique modernes, pourraient conduire à des pronostics de risque individuel de NAFLD (ou de sa progression) plus fiables. Toutefois, ils sont pour le moment avant tout intéressants pour la recherche en hépatologie. Toujours est-il que la mise en évidence d'un variant de *PNPLA3*, par exemple, peut contribuer à l'identification précoce des personnes particulièrement menacées, avec pour objectif de limiter à temps les altérations hépatiques, voire de les faire régresser.
- Les connaissances acquises grâce à la recherche génétique et épigénétique à propos de la NAFLD et de la NASH («nonalcoholic steatohepatitis», en français: stéatohépatite non alcoolique), en particulier lorsque les interactions avec le microbiote sont prises en compte, occupent une place centrale pour le développement de mesures diététiques individualisées ainsi que de nouveaux médicaments et de traitements innovants.
- Outre la prédisposition, il ne fait aucun doute que le mode de vie joue également un rôle déterminant dans l'apparition de la NAFLD. Des habitudes alimentaires mauvaises pour la santé (trop de sucre) et le manque d'activité physique entraînent une augmentation de l'obésité et ainsi de la NAFLD ce qui, de manière générale, plaide en faveur de l'application plus stricte de recommandations alimentaires et de la pratique d'une activité physique accrue, notamment en cas de surpoids.

germes pathogènes ou en formant des métabolites ayant une action anti-inflammatoire ou anti-oxydante, ainsi que de la vitamine B12. Les micro-organismes sont toutefois également une source de toxines et de médiateurs inflammatoires. D'après de nouvelles études, le microbiote peut contribuer à la pathogenèse de la NAFLD via différents mécanismes [82–84]. Les lipopolysaccharides (endotoxines) produits par les bactéries intestinales semblent jouer un rôle dans l'évolution vers une NASH [85]. Leur équilibre dépend de la prédisposition des personnes porteuses, mais aussi de différentes influences environnementales, telles que les formes nutritionnelles spéciales ou les médicaments (antibiotiques). Une modification de la composition des microbiotes pourrait contribuer à empêcher une stéatohépatite. Plusieurs études sur le sujet menées avec des pré- et probiotiques sont en cours et devraient montrer si des modifications thérapeutiques de la flore bactérienne intestinale peuvent avoir une influence bénéfique sur l'apparition d'une NAFLD et ses conséquences, et si oui lesquelles.

Des études réalisées avec des lignées de souris consanguines soutiennent l'idée selon laquelle le développement d'un surpoids, d'un syndrome métabolique et d'une NAFLD peut être le résultat d'une interaction entre le microbiote, les habitudes alimentaires et les prédispositions de l'organisme concerné [86, 87]. Des preuves concrètes d'une possible relation entre la prédisposition, le microbiote individuel et l'apparition d'une NAFLD chez l'homme font encore défaut [88].

### Remerciements

Un grand merci au Professeur Sven Cichon, de Bâle, pour sa relecture critique, et au réviseur pour ses remarques pertinentes pour la pratique.

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).