

## L'imagerie dans le traitement personnalisé de la maladie hépatique chronique

Les patients atteints d'hépatopathie stéatosique non-alcoolique présentent un risque cardiovasculaire accru, en lien avec les dépôts de graisse, le stress et l'inflammation chronique. Ils développent des plaques d'athérosclérose dans les artères coronaires et carotides dont la rupture peut entraîner un accident vasculaire cardiaque ou cérébral. Le diagnostic d'une activité inflammatoire chronique dans les vaisseaux est reconnu comme un biomarqueur de risque cardiovasculaire. L'imagerie joue donc aujourd'hui un rôle crucial dans le suivi des patients atteints d'hépatopathie stéatosique et son évolution vers la maladie chronique inflammatoire des vaisseaux. Ce rôle s'étend au suivi et à la mise en place d'un traitement adapté.

© BSIP

### Les auteurs

Monique Bernard<sup>1</sup>,  
Emmanuelle Canet-Soulas<sup>2</sup>  
et Bernard Van Beers<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aix-Marseille Université, CNRS,  
Centre de Résonance Magnétique Biologique  
et Médicale, Marseille

<sup>2</sup> Université de Lyon,  
Laboratoire CarMeN, Lyon

<sup>3</sup> Laboratoire des biomarqueurs en imagerie,  
UMR 1149 Inserm-Université Paris Diderot,  
Hôpitaux universitaires Paris Nord-Beaumont,  
Clichy

L'hépatopathie stéatosique non-alcoolique (*Non-Alcoholic fatty liver disease*, *NAFLD*) est la cause la plus fréquente d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux. Les études actuelles suggèrent qu'il s'agit d'une maladie multi-systémique affectant des organes extra-hépatiques (1,2). La NAFLD peut se compliquer non seulement de cirrhose et d'hépatocarcinome, mais augmente également le risque de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de maladies rénales. Plus particulièrement, la mortalité chez les patients atteints de NAFLD est essentiellement due à des maladies cardiovasculaires. Certaines études indiquent que le risque de complications cardiovasculaires chez ces patients est majoré en cas d'inflammation et de fibrose hépatique (*NASH : non-alcoholic steatohepatitis*) (3).

Le fait que la NAFLD soit un simple marqueur de risque cardiovasculaire ou une cause de ce risque est difficile à déterminer de manière absolue étant donné ses interactions complexes avec l'obésité viscérale et la résistance à l'insuline. Cependant, il existe des arguments pour considérer que la NAFLD joue

un rôle important dans la physiopathologie des affections cardiovasculaires. En effet, l'hépatopathie stéatosique, et en particulier la NAFLD, peut exacerber la résistance hépatique et périphérique à l'insuline, causer une dyslipémie athérogène – avec une augmentation des triglycérides et du LDL-cholestérol, ainsi qu'une diminution du HDL cholestérol – et libérer une quantité importante de molécules pro-inflammatoires, vasoactives et thrombogéniques (2).

L'imagerie médicale, en particulier l'échographie et l'IRM, permet une évaluation précise de la NAFLD. La quantité de lipides hépatiques peut ainsi être déterminée de manière précise par spectroscopie et IRM (4). De nouvelles méthodes en échographie, dont la détermination de la vitesse du son dans le foie, permettent également une quantification de la stéatose (5). Dans la NASH, l'élastographie\*<sup>1</sup> par échographie permet de déterminer le stade de fibrose. L'élastographie par résonance magnétique (ERM) quantifie plus précisément que son homologue échographique l'atteinte fibro-inflammatoire (6-8). D'autres méthodes en IRM, dont la relaxométrie T1, la susceptibilité magné-

tique et l'IRM dynamique rehaussée par des agents de contraste hépatobiliaires ou réticulo-endothéliaux, sont en développement. Leur performance diagnostique dans l'évaluation de la NASH doit être analysée par rapport à celle de l'ERM (4).

Par ailleurs, l'IRM et l'ERM de la graisse viscérale peuvent renseigner sur l'état inflammatoire de l'obésité viscérale (9). Globalement, l'imagerie quantitative par échographie et résonance magnétique permet de valider des biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique dans la NAFLD et de mieux analyser les rapports entre NAFLD et atteinte cardiovasculaire.

### BILAN SYSTÉMIQUE DES DÉPÔTS DE GRAISSES ET IMAGERIE CARDIAQUE

La stéatose hépatique (NAFLD et NASH) est associée à des altérations cardiovasculaires, d'un stade asymptomatique à la survenue d'événements cardiovasculaires graves. Les patients souffrant d'une telle atteinte présentent des modifications cardiaques fonctionnelles et structurales, avec, notamment

\*1 Mesure de la rigidité des tissus par ultrasons

une dysfonction diastolique ventriculaire gauche, une perfusion myocardique diminuée, un remodelage concentrique du ventricule gauche et un métabolisme altéré. Le lien entre les altérations hépatiques et cardiovasculaires est toutefois complexe.

En parallèle de l'augmentation des lipides hépatiques à la stéatose hépatique, il existe une accumulation de triglycérides dans le myocarde et de graisse au niveau de l'épicaire dont la corrélation avec la pathologie hépatique et le rôle dans les altérations cardiaques a récemment suscité beaucoup d'intérêt (10). L'accumulation de triglycérides dans le myocarde n'est toutefois pas nécessairement associée à des niveaux élevés de triglycérides intrahépatiques. En revanche, une corrélation entre la sévérité de la stéatose hépatique et l'épaisseur de la graisse épicaire a bien été montrée (11,12). La graisse épicaire produit des adipocytokines et des chimiokines qui peuvent influencer le développement et la progression de l'athérosclérose par des effets paracrines et vasocrines\*2 (13,14). Il est important de réaliser un examen cardiovasculaire global chez les patients avec stéatose hépatique pour prédire le risque cardiovasculaire et apporter un traitement approprié dans une stratégie de stratification personnalisée du risque.

Toutes les altérations sont détectées et suivies par les méthodes d'imagerie à la fois pour mieux comprendre la physiopathologie, disposer de biomarqueurs pour le diagnostic et le suivi des patients de façon personnalisée, mais aussi améliorer les thérapies.

L'échocardiographie est classiquement utilisée pour mesurer la fonction cardiaque. L'imagerie et la spectrométrie de résonance magnétique permettent d'accéder à un grand nombre des paramètres concernés avec la mesure de la fonction, de la morphologie et de la perfusion cardiaque, ainsi que l'évaluation des dépôts de triglycérides dans le myocarde et la quantité de graisse épicaire. L'imagerie de la graisse hépatique et de la graisse abdominale viscérale et sous-cutanée peut aussi être mesurée par résonance magnétique, éventuellement au cours d'un même examen. Le scanner X multicoups constitue également une modalité intéressante pour mesurer la graisse épicaire.

### IMAGERIE MULTIMODALE DE L'INFLAMMATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROSCLÉROSE

Les patients atteints de maladie hépatique développent des plaques d'athérosclérose dans les artères coronaires et carotides, la rupture de ces plaques entraînant un

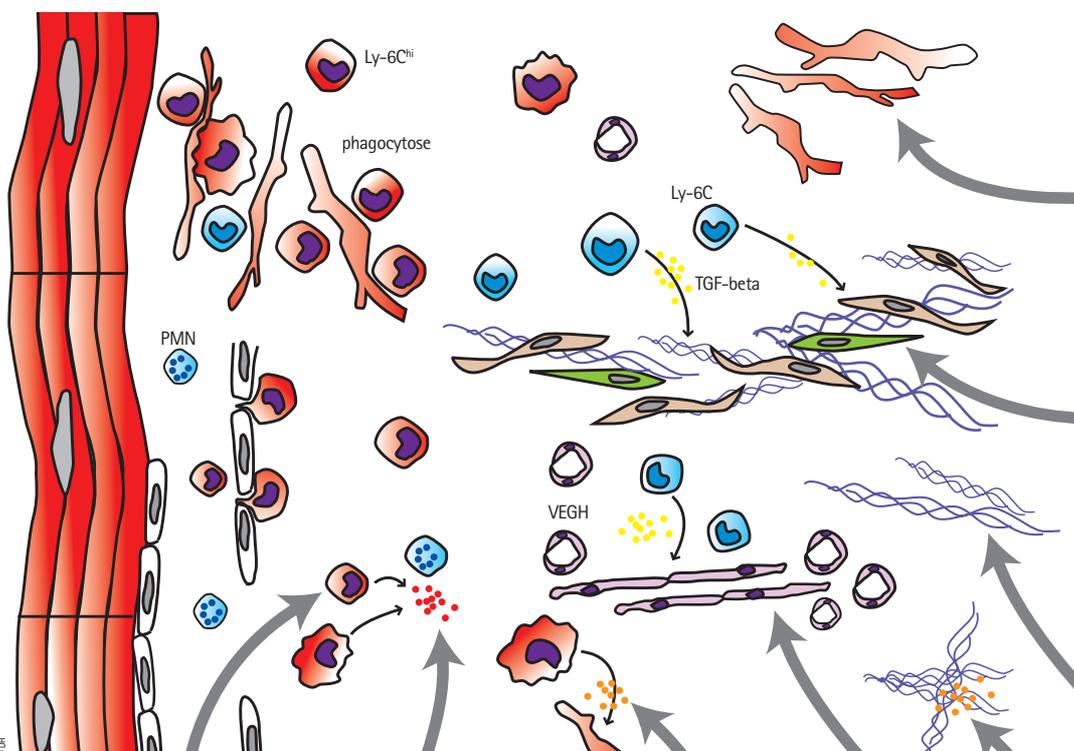
accident vasculaire cardiaque ou cérébral. Le diagnostic d'une activité inflammatoire chronique dans les vaisseaux est reconnu comme un biomarqueur de risque cardiovasculaire (figure ci-dessous) (15).

L'imagerie de l'inflammation vasculaire connaît une révolution grâce à l'imagerie hybride combinant la tomographie par émission de positons avec le scanner X (TEP/CT) ou plus récemment avec l'IRM (TEP/IRM). Le diagnostic des plaques actives avec le fluoro-désoxyglucose marqué au fluor 18 s'est répandu, en particulier pour les phases cliniques des nouveaux médicaments ciblant le risque cardiovasculaire.

De nouveaux biomarqueurs d'imagerie de l'inflammation sont activement évalués pour un diagnostic plus performant, notamment pour les artères coronaires. L'un des derniers biomarqueurs d'imagerie testés chez les patients atteints d'athérosclérose apparaît très prometteur en ce sens. Il pourrait d'ailleurs aussi s'appliquer au foie puisqu'il cible un marqueur d'inflammation commun aux deux organes et permet notamment de suivre les macrophages exprimant CD163, impliqués dans l'inflammation chronique (16). Le ciblage des molécules d'adhésion telle que la P sélactine est une autre piste prometteuse pour une imagerie TEP/IRM de bilan hépatique et vasculaire. ■

\*2 Via le système sanguin

- (1) Gaggini M et al. (2013) *Nutrients* 5, 1544-60
- (2) Byrne CD, Targher G (2015) *J Hepatol* 62, 547-64
- (3) Söderberg C et al. (2010) *Hepatology* 51, 595-602
- (4) Van Beers BE et al. (2017) *Semin Liver Dis* 37, 243-58
- (5) Imbault M et al. (2017) *Phys Med Biol* 62, 3582-98
- (6) Huwart L et al. (2008) *Gastroenterology* 135, 32-40
- (7) Van Beers BE et al. (2015) *J Hepatol* 62, 690-700
- (8) Leitão HS et al. (2017) *Radiology* 283, 98-107
- (9) Luciani A et al. (2012) *Radiology* 263, 786-93
- (10) Levelt E et al. (2016) *J Am Coll Cardiol* 68, 53-63
- (11) Brouha SS et al. (2017) *Eur Radiol* doi:10.1007/s00330-017-5075-6
- (12) Dutour A et al. (2016) *Diabetes Obes Metab* 18, 882-91
- (13) Sachs HS, Fain JN (2007) *Am Heart J* 153, 907-17
- (14) Patel VB et al. (2017) *Heart Fail Rev*, doi:10.1007/s10741-017-9644-1
- (15) Leuschner F, Nahrendorf M (2011) *Circ Res* 108, 593-606
- (16) Tarkin JM et al. (2017) *J Am Coll Cardiol* 69, 1774-91



Le **switch** NAFLD/NASH  
Illustration de la place de l'imagerie dans le diagnostic de l'évolution vers la chronicité et l'atteinte cardiovasculaire. D'après (15)