

Stéatopathies métaboliques

Aspects cliniques et explorations diagnostiques

Les stéatopathies métaboliques (St.Met ou NAFLD), conséquence au niveau hépatique de l'insulinorésistance (IR) et du syndrome métabolique, sont devenues une des principales causes d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux (1).

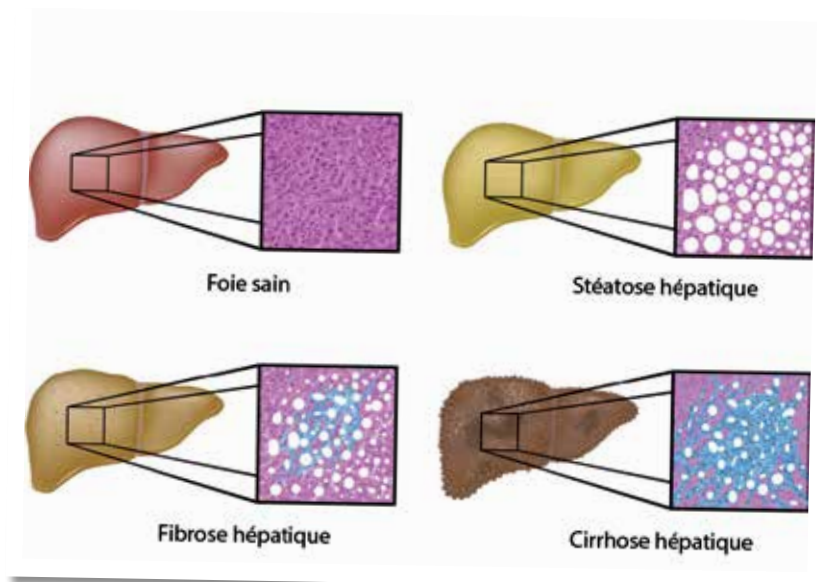
Dr Maeva Guillaume (Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan ; Faculté de Médecine et Université Paul-Sabatier, INSERM U1048, Institut des Maladies métaboliques et cardio-vasculaires, Toulouse III ; guillaume.m@chu-toulouse.fr), **et Pr Christophe Bureau** (Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan ; Faculté de Médecine et Université Paul-Sabatier Toulouse III)

Terrain, épidémiologie, histoire naturelle et facteurs de risque

La majorité des patients présente au moins un des paramètres du syndrome métabolique.

Dans la population générale adulte, la prévalence de la stéatose est de 20 % en Europe et de près de 45 % aux États-Unis (2). La prévalence de la stéatohépatite aux États-Unis est de 12 % (2) et représente la troisième cause de transplantation hépatique et de cancer du foie. L'augmentation croissante de la prévalence des St.Met suit celle de l'obésité et du diabète.

Les St.Met regroupent un spectre histologique dont le dénominateur commun est une stéatose, en l'absence de consommation excessive d'alcool et de toute autre cause de stéatose (3). La stéatose pure (NAFL : *non-alcoholic fatty liver*), accumulation de triglycérides dans plus de 5 % des hépatocytes, est potentiellement réversible et considérée comme bénigne car sans incidence sur la survie. À l'inverse, la stéatohépatite (NASH : *non-alcoholic steato-hepatitis*), caractérisée par une inflammation lobulaire et des lésions hépatocytaires, expose au risque de fibrose hépatique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (4). Son pronostic est lié à une surmortalité principalement par maladie cardio-vasculaire (5), puis par cancer et enfin du fait des complications de la cirrhose (6).



Les St.Met ont aussi des conséquences extra-hépatiques, avec un risque d'induire ou d'aggraver une IR ou un DT2 par diminution de la clairance de l'insuline (7), de même qu'un surrisque de néphropathie chronique, rétinopathie diabétique, hypothyroïdie et cancer colorectal (8).

Les facteurs de risque de St.Met identifiés sont : l'âge > 45-50 ans (4, 9), le sexe masculin, l'obésité (10), le diabète de type II (DT2) (2), l'ethnie hispanique ou asiatique (2). La présence d'une NASH et l'aggravation de la fibrose surviendraient surtout après 50 ans (4, 9), et en cas d'aggravation du syndrome métabolique, en particulier de l'IR ou du DT2 (9, 11).

Explorations diagnostiques

Avant d'atteindre le stade de cirrhose, la maladie est le plus souvent asymptomatique. Elle est découverte fortuitement devant une cytolyse chronique modérée ou une stéatose à l'imagerie. Ces deux marqueurs sont de mauvais témoins du stade (stéatose ou NASH) et de la sévérité de la maladie. Un bilan initial exhaustif doit être réalisé afin d'éliminer les diagnostics différentiels de cytolyse chronique (alcool, virus B et C, bilan auto-immun, hémochromatose, etc.) et de stéatose secondaire (médicaments, dénutrition, etc.).

Le diagnostic de St.Met est histologique. La ponction biopsie hépatique (PBH) est actuellement l'examen

de référence. Elle seule permet de distinguer une stéatose pure d'une stéatohépatite. Le score de Kleiner apporte une évaluation qualitative et semi-quantitative sur la stéatose, l'activité inflammatoire et la fibrose (F0-F2 : absente à modérée, F3 : sévère, F4 : cirrhose) (12). Ce geste présente toutefois des limites (morbidité, hétérogénéité de la répartition des lésions), qui rendent difficiles la généralisation du dépistage et le suivi de l'évolution de la maladie par des prélèvements répétés.

➔ Les marqueurs non invasifs

Pour ces raisons, des méthodes non invasives de diagnostic sont développées. Actuellement, les marqueurs utilisés en pratique clinique quotidienne sont :

- pour la stéatose : **l'échographie, qui détecte une stéatose > à 30 % ;**
- pour la fibrose : **l'association du FibroScan® à un ou plusieurs biomarqueurs.** Le FibroScan® est le reflet de l'élasticité hépatique (13). Une valeur $\geq 7,9$ kPa témoigne d'une fibrose avancée. Des biomarqueurs simples tels que le *NAFLD Fibrosis Score* et le FIB4, accessibles gratuitement sur Internet, sont de bons moyens pour affirmer ou écarter la présence d'une fibrose sévère mais sont peu spécifiques pour une fibrose modérée. Ils méritent donc souvent d'être

complétés par le Fibrotest® ou le Fibromètre S®, plus précis sur le stade de fibrose (F0 à F4) mais dont le coût reste à la charge du patient (environ 50 euros).

➔ Stratégie diagnostique

L'association de ces marqueurs non invasifs permet de sélectionner les patients candidats à la biopsie hépatique (14-15). Elle sera proposée à ceux qui sont le plus à risque de complications, c'est-à-dire ceux qui ont une fibrose avancée, ou lors d'une discordance entre les marqueurs non invasifs, ou en cas de doute sur une possible cause associée d'hépatopathie. Le second intérêt de ces marqueurs est d'assurer une surveillance régulière de la progression de la maladie chez ceux qui ne sont pas encore au stade de cirrhose, puisqu'il est recommandé de ne pas répéter la biopsie avant cinq ans (14). Il est proposé de répéter ces marqueurs non invasifs d'évaluation de la fibrose, en association à un bilan biologique hépatique, un dosage des paramètres métaboliques, et une échographie tous les six à douze mois en fonction du stade de la maladie (14-15).

L'intérêt du dépistage systématique dans la population générale n'est pas encore démontré. Néanmoins, un dépistage ciblé chez les patients à haut

risque (obésité ou DT2) par l'association d'un bilan biologique hépatique et d'une échographie peut être proposé. De même, il est également recommandé de réaliser une biopsie hépatique aux patients obèses morbides au cours des chirurgies bariatriques ou des cholécystectomies (14).

Conclusion

Les stéatopathies métaboliques, principale cause d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux, ont une prévalence en augmentation croissante. La stéatose pure est de bon pronostic, contrairement à la stéatohépatite qui peut évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie. Le diagnostic est histologique mais les méthodes non invasives permettent de sélectionner les patients candidats à la biopsie et d'assurer la surveillance de l'évolution de la maladie. La prise en charge est multidisciplinaire, basée sur les règles hygiéno-diététiques et le contrôle des paramètres du syndrome métabolique en attendant le développement de traitements plus spécifiques. ■

Mots-clés

Stéatopathies métaboliques, Stéatose, Stéatohépatite, Diagnostic

Bibliographie

- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 593-608.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 124-31.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1221-31.
- Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM et al. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009 ; 51 : 371-9.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1341-50.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013 ; 57 : 1357-65.
- Goessling W, Massaro JM, Vasan RS et al. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1935-44, 1944 e1.
- Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014 ; 59 : 1174-97.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1356-62.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006 ; 45 : 600-6.
- Loomba R, Abraham M, Unalp A et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012 ; 56 : 943-51.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005 ; 41 : 1313-21.
- Wong VW, Vergnion J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 ; 51 : 454-62.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 372-84.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012 ; 55 : 2005-23.