

## La stéatose hépatique non alcoolique chez les diabétiques de type 2

## Non alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes

**Z. Bouabane, A. Zazour, G. Kharrasse, W. Khannoussi, Z. Ismaili\***

Service d'hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI d'Oujda.

Laboratoire d'épidémiologie, de recherche clinique et de santé publique, Université Mohammed Premier, Oujda. Maroc

\*zahi109@hotmail.com

### Résumé

La stéatose hépatique non alcoolique est une pathologie émergente dans le monde et représente actuellement la première cause de maladie chronique du foie. Elle correspond à un large spectre de pathologies hépatiques qui vont de la stéatose simple à la stéato-hépatite avec un risque de fibrose, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. Elle est étroitement liée au diabète de type 2. Le Fibroscan est un moyen non invasif important à la disposition du clinicien pour évaluer la fibrose et quantifier la stéatose. La base du traitement repose sur les mesures hygiéno-dététiques couplées à une activité physique régulière dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. Les analogues du glucagon-like peptide 1 représentent une classe thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de ces patients.

Mots-clés : Stéatose hépatique non alcoolique ; diabète de type 2 ; syndrome métabolique ; Fibroscan

### Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease is an emerging disease in the world becoming nowadays the leading cause of chronic liver disease. It represents a broad spectrum of liver diseases ranging from simple steatosis to steatohepatitis with a risk of fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Type 2 diabetes mellitus and this pathology are particularly closely related. Fibroscan is an important non-invasive mean to assess fibrosis and quantify steatosis. The treatment is based on lifestyle and dietary measures besides regular physical activity as part of multidisciplinary care. Glucagon-like peptide-1 analogues represent a promising therapy class in the management of these patients.

Key-words: Non alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome; Fibroscan

## Introduction

La stéatose hépatique ou NAFLD (non *alcoholic fatty liver disease*) est caractérisée par une accumulation excessive des graisses dans les hépatocytes, associée à une insulino-résistance (IR). Elle est définie par la présence d'une stéatose > 5 % des hépatocytes sur l'analyse histologique ou par une valeur du *Proton Density Fat Fraction* (PDFF) > 5,6 % mesurée par spectroscopie par résonance magnétique du proton (H-SRM) ou par imagerie par IRM, en opposition de phase eau/lipides [1]. Elle correspond à un large spectre de pathologies hépatiques. La NAFLD comprend deux grands groupes : la stéatose hépatique non alcoolique ou NAFL (*non alcoholic fatty liver*), fréquente et bénigne, et la stéatohépatite non alcoolique ou NASH (*non alcoholic steatohepatitis*), forme inflammatoire, plus sévère et potentiellement fibrosante avec des complications hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) et extra-hépatiques.

## Epidémiologie

La NAFLD est une maladie épidémique. Aux Etats Unis, elle représente la 1<sup>ère</sup> cause d'hépatopathie chronique et de cirrhose et la 2<sup>ème</sup> indication de transplantation hépatique [2]. Les stéatopathies représentent la 1<sup>ère</sup> cause de cytolysse inexplicée de découverte fortuite (90 %). La NASH, quant à elle, est une cause majeure de cirrhose cryptogénétique. Elle touche toutes les ethnies, tous les âges et tous les sexes avec une prévalence en augmentation chez les adolescents (3 à 10 %) [3].

## Facteurs de risque

Des facteurs de risque de la NAFLD ont été identifiés dans la littérature notamment le surpoids/obésité (30 à 100 %), le diabète de type 2 (10 à 75 %), l'hypertension artérielle et la dyslipidémie (25 à 90 %). Le diabète et le pré-diabète sont associés à une augmentation de la prévalence de la NAFLD. Le diabète de type 2 est étroitement lié à la sévérité de la NAFLD, la progression de la NASH, la fibrose hépatique avancée

et le développement du carcinome hépatocellulaire. Inversement, la présence d'une NAFLD augmente de 2 à 5 fois le risque de développer un diabète de type 2 [4]. Le tableau I résume les critères du syndrome métabolique (diagnostic si au moins 3 de ces 5 critères).

**Tableau I** : Critères du syndrome métabolique [5]

Tour de taille	≥ 94 cm pour les hommes (caucasiens) ≥ 80 cm pour les femmes
Pression artérielle	Systolique > 130 mm Hg et/ou diastolique ou traitement anti-hypertenseur
Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dl (≥ 5,5 mmol/l) ou diabète de type 2
Triglycérides	≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) ou traitement hypolipémiant
HDL-Cholestérol	< 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) pour les hommes < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) pour les femmes

## Démarche diagnostique

La maladie est le plus souvent asymptomatique. Les circonstances de découverte peuvent être une perturbation du bilan hépatique (cytolysse), une cirrhose cryptogénétique ou un foie brillant à l'échographie. Il faut garder à l'esprit que d'autres maladies sont étroitement liées à la présence d'une NAFLD comme le syndrome d'apnée de sommeil, le cancer colorectal, l'ostéoporose, les maladies rénales chroniques, le psoriasis et le syndrome des ovaires polykystiques [6]. Sur le plan clinique, la maladie peut se manifester par une asthénie, des douleurs de l'hypochondre droit, une hépatomégalie ou encore parfois des stigmates de cirrhose (érythrose palmaire, angiomes stellaires, ictère, ascite, ...).

Biologiquement, une cytolysse et/ou une cholestase modérée peuvent être présentes. Les transaminases sont peu corrélées à la sévérité de la maladie. Une hyperferritinémie (20 à 50 % des cas) et/ou une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (10 % des cas) ont été rapportés mais sans augmentation du fer intrahépatique [7]. Une hypertriglycéridémie, une hypo-HDLémie ou une

hyperglycémie peuvent exister. Chez les patients non diabétiques, l'indice HOMA-IR (produit de la glycémie à jeun en mmol/l et de l'insuline en mU/ml divisé par 22,5) peut servir comme marqueur indirect de l'IR. Cependant, son utilité reste encore débattue en cas de diabète évident et a une utilisation limitée chez des patients présentant des facteurs de risque métaboliques [1].

Sur le plan morphologique, aucun moyen d'imagerie ne permet de distinguer entre la stéatose et la stéatohépatite. L'échographie abdominale est l'examen de 1<sup>ère</sup> intention à réaliser, elle objective un aspect hyperéchogène du foie "foie brillant" (bright liver) mais uniquement si stéatose > 30 %. Sa sensibilité est de 67 à 94 % avec une spécificité de 84 à 95 %. Les limites de cet examen sont : un BMI > 40, une stéatose > 20 % et le fait qu'il est opérateur dépendant. Le scanner abdominal non injecté objective un aspect hypodense homogène avec une inversion du gradient de densité entre le foie et la rate (densité diminué par rapport à la rate). L'imagerie par IRM est rarement réalisée. Son intérêt est de dépister et quantifier la stéatose hépatique ainsi que de différencier, en cas de doute diagnostique, entre une stéatose focale et une tumeur.

L'enjeu en cas de NAFLD n'est pas de dépister la stéatose mais de la quantifier, et ce, de manière non invasive. La H-SRM représente actuellement le *gold standard* pour la quantification non invasive de la stéatose. Cependant, c'est une technique qui est couteuse et uniquement disponible dans les centres experts [8]. L'utilisation de l'échographie ultrarapide est une technique prometteuse validée par plusieurs essais cliniques avec des résultats comparables à l'IRM et à la biopsie hépatique [9].

La deuxième étape de la démarche diagnostique est de rechercher une comorbidité hépatique associée notamment : l'alcool +++ (> 30 g/j chez l'homme, > 20 g/j chez la femme), une hépatite B et C (Ag Hbs, Ac anti Hbs, Ac anti Hbc, Ac anti VHC), l'hépatite auto-immune, l'hémochromatose, la maladie de Wilson, la maladie caeliaque et le déficit en alpha 1 antitrypsine [1]. La troisième étape consiste à éliminer d'autres causes rares de NASH secondaire avant de retenir le diagnostic

d'une stéatopathie primitive (habituellement due à une insulino-résistance/syndrome métabolique). Les causes à rechercher sont résumées dans le tableau II.

**Tableau II** : Liste non exhaustive de causes rares de NASH secondaire [10]

<b>Médicaments</b>
Corticostéroïdes Tamoxifène Inhibiteurs calciques Amiodarone Estrogènes Tétracyclines Anti-rétroviraux anti-VIH
<b>Nutritionnelles/chirurgicales</b>
Bypass Jéjuno-iléal Nutrition parentérale totale Jeune prolongé Malnutrition protéique
<b>Maladies génétiques ou métabolique</b>
Maladie de Wilson Hypo-bétalipoprotéïnémie Syndromes lipodystrophiques Maladie de Weber- Christian Maladie de Wolman Maladie de dépôt des esters de cholestérol
<b>Toxines industrielles</b>

La dernière étape repose sur l'évaluation de la fibrose hépatique. Cette étape est indispensable dans la prise en charge des patients avec un double intérêt diagnostique et pronostique. Bien que le diagnostic de la NASH soit histologique, de nombreux moyens non invasifs sont à la disposition du clinicien pour suspecter la maladie et sa sévérité. On dispose de scores biologiques gratuits (NAFLD fibrosis score (NFS), FIB4) et d'autres commerciaux (Fibrometer\*NAFLD, Fibrometer\*V2G, Fibrotest, ELF) [11, 12].

La plus validée dans l'indication NAFLD-NASH est l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan) qui étudie la propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique évaluant ainsi l'élasticité du foie (corrélée à la fibrose). C'est une méthode fiable, rapide, indolore difficilement utilisable chez l'obèse (intérêt de la sonde XL). La mesure de l'atténuation de l'onde ultrasonore (*controlled attenuation parameter* ou CAP) disponible sur le fibroscan permet quant à elle une estimation chiffrée de la quantité de

graisses dans le foie (corrélée à l'analyse histologique) (Figure 1). Un *cutoff* pour fibrose avancée (F3-F4) a été proposé par l'association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD) d'une valeur > 9,9 kilopascals avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 77 %. L'élastographie par résonance magnétique a également été approuvée par l'AASLD pour l'identification de la fibrose avancée dans la NAFLD [13].



**Figure 1 :** Mesure du CAP par le Fibroscan (service d'hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI d'Oujda)

A l'heure actuelle, il n'existe aucun test non invasif validé pour différencier entre la stéatose simple et la NASH. La ponction biopsie hépatique (PBH) demeure le gold standard pour le diagnostic de la NASH. Les indications de la PBH dans la NAFLD sont : une cause associée de maladie du foie dont la présence ou la sévérité ne peut être évaluée autrement, la persistance d'une cytolyse malgré un traitement bien conduit (surtout la perte de poids) et la présence d'une stéatose échographique avec des facteurs de risque de fibrose (Age > 50 ans, transaminases > 1,5 N de façon prolongée, ASAT/ALAT > 1, IMC > 28 Kg/m<sup>2</sup>, une hypertriglycéridémie et un diabète associé) [13].

La NASH est caractérisée sur le plan histologique par la présence d'une stéatose, une ballonnisation et une inflammation lobulaire et portale associée ou non à une fibrose [1]. Le score stéatose activité fibrose (SAF) est le plus reproductible et apporte une description précise des lésions. Le terme NASH "burned out" réfère à la régression des signes histologiques de la NASH et représente une cause majeure de cirrhose cryptogénétique (30 à 75 %) [14].

## Dépistage

Suivant les recommandations des sociétés savantes européennes (EASL : société européenne d'étude du foie) et l'AASLD, le dépistage de la NAFLD doit se faire systématiquement en cas de diabète de type 2 indépendamment des valeurs des enzymes hépatiques (le bilan hépatique peut être normal) car il existe un risque élevé de progression de la maladie. Inversement, en cas de NAFLD, le dépistage du diabète est obligatoire par le dosage aléatoire de la glycémie ou de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c [1, 13].

## Traitement

Les objectifs du traitement de la NAFLD sont : prendre en charge des comorbidités métaboliques, augmenter la sensibilité à l'insuline, diminuer le risque d'événements cardiovasculaires associés à la maladie (1<sup>ère</sup> cause de mortalité dans la NAFLD) et améliorer le pronostic hépatique (diminuer le risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, améliorer les enzymes hépatiques et la réduction des lésions histologiques).

### Modification du style de vie

Soit par un régime hypocalorique (réduction de 500 à 100 Kcal/j) seul ou en association avec une augmentation de l'activité physique. Une perte de poids de 3 à 5 % améliore la stéatose alors qu'une perte de 7 à 10 % est nécessaire pour agir sur les différents aspects histo-pathologiques de la NASH y compris la fibrose. L'activité physique modérée seule pourrait prévenir ou réduire la stéatose mais elle n'a pas d'effet démontré sur la NASH ou la fibrose. Un régime de type méditerranéen, une réduction de la consommation des hydrates de carbone, une diminution des apports en fructose sont également préconisés (1). Le café semble avoir un effet protecteur ( $\geq 2$  tasses/j) [15]. En cas de NASH avérée, il faudra s'abstenir d'alcool sinon une consommation modérée est préconisée (< 20g/j chez la femme, < 30g/j chez l'homme) car elle entraîne une réduction des complications cardiovasculaires et du syndrome métabolique chez la plupart des individus [16]. L'arrêt du tabac est indispensable surtout en cas de syndrome métabolique associé.

### Correction des facteurs du syndrome métabolique

Elle concerne le surpoids, la dyslipidémie, l'HTA et le diabète de type 2. Elle impose une approche multidisciplinaire (endocrinologues et cardiologues). Il est impératif de dépister et de corriger les autres facteurs de risque cardiovasculaires. En cas de dyslipidémie, il est possible d'utiliser les statines en cas de NAFLD ou de NASH mais doivent être évités en cas de cirrhose décompensée [13].

### Le traitement pharmacologique

Le traitement médicamenteux est indiqué chez les patients présentant une NASH avec une fibrose significative (F3, F4) ou en cas de NASH précoce dans des situations où il existe un risque important de progression de la fibrose (Age > 50 ans, diabète, syndrome métabolique et élévation persistante des ALAT, importante activité nécrotico-inflammatoire). Il est important à signaler qu'aucun traitement disponible sur le marché n'a encore été approuvé par la *Food And Drug Administration* (FDA) ni l'agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication NAFLD/NASH [1].

#### ► Agents insulino-sensibilisateurs

La metformine n'est pas recommandée dans le traitement de la NASH. Le pioglitazone améliore l'histologie de la NASH chez les patients avec ou sans diabète de type 2 mais uniquement si la NASH est prouvée histologiquement. Il existe un risque d'effets indésirables avec cette molécule notamment la prise de poids, un risque d'ostéoporose voire de cancer de la vessie. Cette indication n'est pas retenue en France mais l'AASLD autorise son usage uniquement après discussion avec le patient sur les bénéfices/risques [13].

#### ► Analogues du glucagon like peptide-1

Les études ont montré que le liraglutide réduit la stéatose, les concentrations des enzymes hépatiques et améliore les caractéristiques histologiques de la NASH et ce même en présence d'une fibrose sévère avec une bonne tolérance. Une administration journalière en sous cutané pendant 48 semaines entrainerait une résolution de la NASH dans 39 % des cas [17, 18]. Cette molécule est licenciée pour le diabète de type 2 et commercialisée au Maroc. Des

essais de phase II sont en cours pour évaluer l'efficacité du semaglutide (antidiabétique oral de nouvelle génération) dans la NASH. Cette dernière molécule vient d'obtenir récemment l'autorisation de sa mise sur le marché marocain.

#### ► Vitamine E

La vitamine E n'est pas recommandée dans le traitement de la NASH chez les patients diabétiques suivant les directives de l'EASL et l'AASLD. Son innocuité à long terme n'est pas clairement prouvée. Une augmentation du risque de cancer de la prostate et d'AVC hémorragique chez des patients > 50 ans a été rapportée dans la littérature [1, 13].

#### ► Acide ursodesocycholique (AUDC) – Acides gras omega-3

L'AUDC n'est pas recommandé car il n'a pas de bénéfice histologique. Les acides gras omega-3 ne sont pas recommandés pour la NAFLD/NASH, mais ils gardent une indication dans le traitement de l'hypertriglycéridémie associée à la NAFLD [13].

### La chirurgie bariatrique

En cas d'échec des modifications des habitudes de vie et du traitement médicamenteux, elle reste une option envisageable pour réduire le poids corporel.

### La transplantation hépatique (TH)

La NASH représente la 2<sup>ème</sup> cause de TH aux Etats Unis. Elle est indiquée chez des patients avec une NASH au stade terminal de la maladie et en cas de NASH avec une insuffisance hépatique et/ou un CHC [1]. Il est à souligner la forte prévalence des complications cardiovasculaire post-transplantation.

## Conclusion

La NAFLD/NASH est une pathologie émergente dans le monde parallèle à l'épidémie d'obésité et du diabète dans le monde. La mortalité est essentiellement dominée par la maladie cardiovasculaire suivie par les complications hépatiques. Il faut la dépister systématiquement en cas de syndrome métabolique et notamment en présence d'un diabète de type 2. L'identification des populations à risque de progression

vers la fibrose/cirrhose/CHC est primordiale. Une approche multidisciplinaire s'impose pour une meilleure prise en charge des patients.

Un arbre décisionnel sur la prise en charge de la NASH est proposé dans la figure 2.

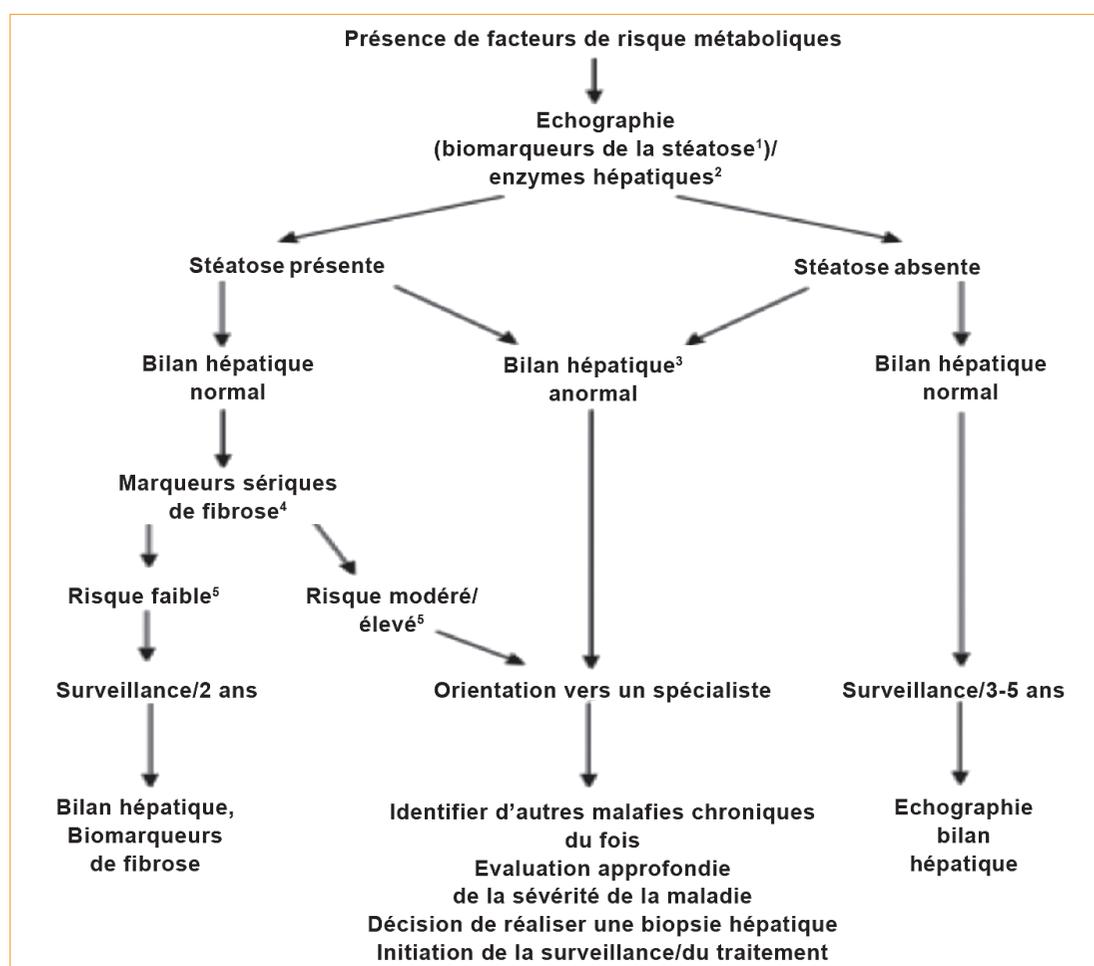


Figure 2 : Proposition d'arbre décisionnel sur la prise en charge de la NASH [1]

### Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

### Références

1. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
2. Younossi Z et al. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1778-85.
3. Armstrong MJ et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Journal of Hepatology.* 2012;56(1):234-40.
4. Armstrong MJ et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1174-97.

5. Alberti KG et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
6. Delgado JS. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of internal medicine*. 2008;19(2):75-82.
7. Harrison SA. Abnormal liver tests and fatty liver on ultrasound. *clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(1):26-9.
8. Guiu B et al. Spectroscopie par résonance magnétique : le nouveau standard pour quantifier la stéatose hépatique?. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2009;33(10-11):967-70.
9. Dioguardi Burgio M et al. Ultrasonic adaptive sound speed estimation for the diagnosis and quantification of hepatic steatosis: a Pilot Study. *Ultraschall Med*. 2018 Nov 5. doi: 10.1055/a-0660-9465. [Epub ahead of print].
10. Jérôme Boursier. NASH: Recommandations EASL - 2017. POST-U. 2019.
11. Angulo P et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
12. Boursier J et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;65(3):570-8.
13. Chalasani N et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease : Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.
14. Kleiner DE et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
15. Cheng S et al. Coffee and non\_alcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;3:435-41.
16. Sinn DH et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2014;234:270-5.
17. David H et al. Decreases Hepatic Inflammation and Injury in Advanced Lean Non-Alcoholic Steatohepatitis Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2018;123:704-13.
18. Armstrong MJ et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90.