

## Maladie stéatosique non alcoolique du foie (Nonalcoholic fatty liver disease, NALFD)

### Définition

- Présence de > 5% de stéatose intrahépatocytaire
- Exclusion d'autres causes secondaires de stéatose hépatique : consommation alcoolique excessive ( $\geq 30$  g/j chez les hommes et  $\geq 20$  g/j chez les femmes), traitement stéatogène ou maladie héréditaire

La NAFLD inclut:

- Stéatose hépatique non alcoolique (*non alcoholic fatty liver, NAFL*) : > 5% de stéatose simple
- Stéatohépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis, NASH*) : > 5% stéatose hépatique avec présence d'une inflammation lobulaire et d'une ballonnisation hépatocytaire

### Epidémiologie

En Europe, environ 20 à 25% de la population aurait une NAFLD dans l'une de ses formes. Si l'on se restreint à la NASH, on estime sa prévalence à environ 1.5 à 6% dans la population générale. Environ 25-30% de la population atteinte de NAFLD développe un NASH.

### Histoire naturelle

Le mécanisme spécifique qui amène un patient à développer un NASH ou une stéatose simple n'est pas bien défini. La présence de fibrose est le facteur plus important qui détermine la mortalité à long terme. La cause plus fréquente de mortalité chez les patients avec NAFLD est la maladie cardiovasculaire. Environ 1/3 des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire ne sont pas cirrhotiques lors du diagnostic.

### Facteurs de risque

**Table 1.** Facteurs de risque associés avec NAFLD

Common Conditions With Established Association	Other Conditions Associated With NAFLD
Obesity	Hypothyroidism
T2DM	Obstructive sleep apnea
Dyslipidemia	Hypopituitarism
MetS*	Hypogonadism
Polycystic ovary syndrome	Pancreatoduodenal resection
	Psoriasis

\*The Adult Treatment Panel III clinical definition of MetS requires the presence of three or more of the following features: (1) waist circumference greater than 102 cm in men or greater than 88 cm in women; (2) TG level 150 mg/dL or greater; (3) HDL cholesterol level less than 40 mg/dL in men and less than 50 mg/dL in women; (4) systolic blood pressure 130 mm Hg or greater or diastolic pressure 85 mm Hg or greater; and (5) fasting plasma glucose level 110 mg/dL or greater.<sup>(287)</sup>

Adapté: Chalasani et al. *The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology* 2017

L'insulino-résistance est le facteur pathogénique clé pour le développement de la NAFLD. Les facteurs associés à un risque plus important de développer de la fibrose sont : âge > 50 ans, obésité, insulino-résistance, diabète, niveau de ferritine élevé et la présence du polymorphisme du gène PNPLA3.

A savoir qu'environ 10% des patients atteints d'un NAFLD ont un BMI < 25. Kg/m<sup>2</sup>. Chez ces patients, l'insulino-résistance joue un rôle crucial et le HOMA-score doit être calculé.

## Diagnostic

Le diagnostic de NAFLD implique :

1. Présence d'une stéatose hépatique (histologique ou radiologique)
2. Absence de consommation d'alcool excessive (hommes < 30 g/j et femmes < 20 g/j)
3. Exclusion d'autres causes de stéatose hépatique
4. Exclusion d'autres causes de maladie hépatique chronique

**Table 2.** Causes de stéatose hépatique

---

<b>Macrovesicular steatosis</b>
- Excessive alcohol consumption
- Hepatitis C (genotype 3)
- Wilson's disease
- Lipodystrophy
- Starvation
- Parenteral nutrition
- Abetalipoproteinemia
- Medications (e.g., amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids)

  

<b>Microvesicular steatosis</b>
- Reye's syndrome
- Medications (valproate, anti-retroviral medicines)
- Acute fatty liver of pregnancy
- HELLP syndrome
- Inborn errors of metabolism (e.g., LCAT deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman disease)

---

*Adapté: EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatology, 2016*

## Evaluation non invasive de la stéatose hépatique

L'imagerie abdominale de choix est l'échographie abdominale (sensibilité de 93% si stéatose > 30%). L'IRM est également un bon examen, avec une excellente performance diagnostique.

## Evaluation non invasive de la stéatohépatite

Il n'existe pas à l'heure actuelle de test non invasif satisfaisant pour établir le diagnostic de NASH, qui repose actuellement sur la biopsie hépatique.

## Evaluation non invasive de la fibrose hépatique

Pour évaluer la présence d'une fibrose hépatique de manière non invasive, nous proposons d'utiliser :

- élastométrie hépatique par FibroScan®

- NAFLD fibrosis score (âge, BMI, glucose, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine) – <http://naldfscore.com>

### Biopsie hépatique

La biopsie hépatique reste le gold standard pour le diagnostic et le staging. La réalisation d'une biopsie hépatique doit être discuté cas par cas.

### Score histologique

Le diagnostic histologique de NASH implique la présence d'une stéatose hépatique (> 5%) associée à une inflammation lobulaire hépatique et ballonnisation hépatocytaire. La présence de fibrose n'est pas un critère diagnostique. Le score d'activité NAFLD c'est un score valable pour grader l'activité de la maladie hépatique. Nous utilisons le score de score SAF (stéatose, activité, fibrose).

**Table 3.** Score SAF

Stéatose % (0-3)	Activité (NASH-CRN) 0-8	Fibrose (0-4)
<b>0 : &lt; 5%</b>	<b>Stéatose : 0-3</b>	<b>0: normal</b>
<b>1: 5-33%</b>	<b>+ Ballonnisation : 0-2</b>	<b>1: central (1a,b), portal (1c)</b>
<b>2: 34-66%</b>	<b>+ Inflammation : 0-3</b>	<b>2: central + portal</b>
<b>3: 67-100%</b>		<b>3: septa fibreux</b>
		<b>4: cirrhose</b>

### Traitement

- La perte de poids est le gold standard ! Cible : 7-10% du poids corporel (résolution de la NASH, régression de la fibrose et amélioration de la stéatose)
- Diète hypocalorique/méditerranée
- Chirurgie bariatrique : permet de faire disparaître les lésions histologiques de NASH
- Exercice physique : effet modeste sur la perte de poids mais augmente le bénéfice des changements alimentaires et permet de maintenir la perte de poids.
- Contrôle des FRCV

**Table 4.** Traitement non médicamenteux

Area	Suggested intervention
Energy restriction	<ul style="list-style-type: none"><li>• 500-1000 kcal energy defect, to induce a weight loss of 500-1000 g/week</li><li>• 7-10% total weight loss target</li><li>• Long-term maintenance approach, combining physical activity according to the principles of cognitive-behavioural treatment</li></ul>
Macronutrient composition	<ul style="list-style-type: none"><li>• Low-to-moderate fat and moderate-to-high carbohydrate intake</li><li>• Low-carbohydrate ketogenic diets or high-protein</li></ul>
Fructose intake	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avoid fructose-containing beverages and foods</li></ul>
Alcohol intake	<ul style="list-style-type: none"><li>• Strictly keep alcohol below the risk threshold (30 g, men; 20 g, women)</li></ul>
Coffee drinking	<ul style="list-style-type: none"><li>• No liver-related limitations</li></ul>
Exercise/physical activity	<ul style="list-style-type: none"><li>• 150-200 min/week of moderate intensity aerobic physical activities in 3-5 sessions are generally preferred (brisk walking, stationery cycling)</li><li>• Resistance training is also effective and promotes musculoskeletal fitness, with effects on metabolic risk factors</li><li>• High rates of inactivity-promoting fatigue and daytime sleepiness reduce compliance with exercise</li></ul>

*Adapté: EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatology, 2016*

Au niveau médicamenteux :

- Pas de recommandations formelles. Plus de données/études sont nécessaires.
- Traitement médicamenteux éventuels ou inclusion dans le protocole d'étude clinique à discuter de cas par cas.

## Suivi

### 1. Syndrome métabolique sans stéatose

- US abdominal + bilan hépatique chaque 3-5 ans

### 2. NAFLD sans fibrose avancée (F < 3)

- US abdominal + FibroScan + bilan hépatique chaque 2 ans
- Si patient à haut risque (> 50 ans, obésité, insuline-résistance, T2DM, ferritine élevé) : à discuter de cas par cas

### 3. NAFLD avec fibrose avancée (F3-4)

- US abdominal + AFP + bilan hépatique 2x/année

### 4. NASH prouvée par biopsie

- si pas de fibrose avancée : US abdominal + FibroScan + bila hépatique 1x/année
- si fibrose avancée : US abdominal + AFP + bilan hépatique 2x/année

## **Bibliographie**

1. EASLD-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J of Hepatology 2016, 64 :1388-402
2. Chalasani et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the stud of Liver Diseases. Hepatology 2017-10-22, in press.
3. Romeo-Gomez et al. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. J of Hepatolgy 2017: 67, 829-846.
4. Spahr et Gossens. La stéatopathie non alcoolique. Rev Med Suisse 2017; 13: 215-216.

Dre Joana Vieira Barbosa

Supervision: Prof. Darius Moradpour

Octobre 2017