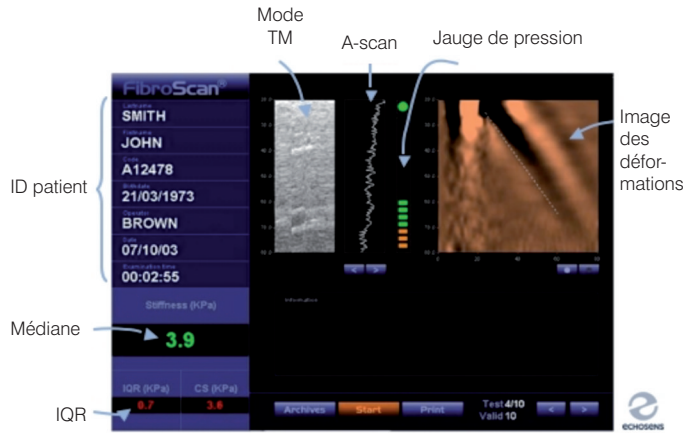


## Écran de lecture lors d'une mesure d'élasticité au FibroScan



## La PBH

Les lésions élémentaires sont représentées par une stéatose macrovacuolaire, l'inflammation lobulaire et/ou portale, la nécrose hépatocytaire, la fibrose centrolobulaire, périsinusoidale, portale ou extensive, la prolifération néoductulaire, et sont les mêmes que dans la maladie alcoolique du foie. Ces lésions prédominent souvent dans la zone centrolobulaire, et sont souvent réparties de façon inhomogène dans le foie. La reproductibilité des lésions dépend des pathologistes. La classification METAVIR, avec un taux de discordance de 70 % pour les F2/F3, n'a pas été validée dans le FGNA. En France, la classification de Kleiner est peu utilisée, et les anatomopathologistes s'inspirent souvent de celle de la NAFLD ci-contre.

L'histologie hépatique demeure néanmoins un juge de paix et un examen irremplaçable pour retrouver les lésions élémentaires caractéristiques des stéatopathies non alcooliques, et confirmer une NASH. Son indication a été validée lorsque l'examen clinicobiologique évoque une cirrhose ou lorsque la correction des facteurs de risque (diabète, HTA, hyperlipémie) n'apporte pas d'amélioration. Elle permet également d'éliminer les causes associées ou intriquées, notamment médicamenteuses. Elle reste souvent indispensable pour l'association FGNA et VHC/VHB.

## Que faire en pratique ?

Dans un contexte scientifique très évolutif, la HAS n'a pu déterminer, avec la précision attendue par les cliniciens, une démarche diagnostique dans le FGNA. Le bon sens recommande de réaliser, outre une échographie et les examens biologiques hépatiques habituels, un test non invasif de fibrose en fonction des disponibilités locales (Fibrotest ou Fibromètre S, FibroScan). Lorsque celui-ci concorde avec la clinique et ne montre pas de

### Comment apprécier la gravité d'une stéatopathie ?

**ACTIVITÉ NÉCRO-INFLAMMATOIRE et EXTENSION DE LA FIBROSE**

#### Classification de la NAFLD Hépatology 2003

<b>Grade 0</b> = absence d'activité	
<b>Grade 1</b> = activité nécro-inflammatoire minimale	
<b>Grade 2</b> = activité nécro-inflammatoire modérée	
<b>Grade 3</b> = activité nécro-inflammatoire sévère	

<b>Stade 0</b> = absence de fibrose	
<b>Stade 1</b> = fibrose centrolobulaire	
<b>Stade 2</b> = fibrose centrolobulaire avec fibrose portale	
<b>Stade 3</b> = fibrose en pont focale ou extensive	
<b>Stade 4</b> = cirrhose +/- fibrose périsinusoidale résiduelle	

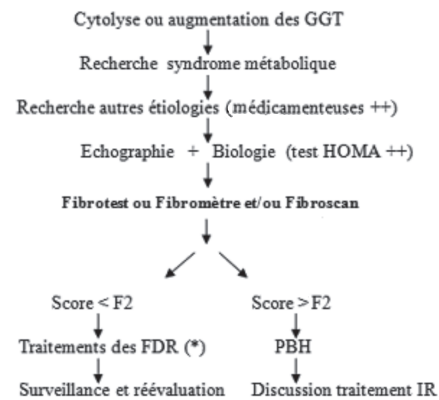
fibrose significative, il ne paraît pas utile d'en réaliser un second qui sera naturellement complémentaire du premier. En cas de discordance, ce deuxième examen permettra de statuer sur le degré de la stéatopathie fibrosante ou de recourir à l'histologie hépatique.

L'option de sécurité consiste à faire, d'emblée, un test biologique et un FibroScan.

Le schéma 1 propose une attitude pratique prenant en compte ces éléments.

Il est important de faire un diagnostic de fibrose sévère qui modifie la prise en charge des patients, en particulier pour le dépistage des complications de la cirrhose et notamment le CHC.

### Schéma 1 : Conduite à tenir lors d'un FGNA



(\*) FDR : facteurs de risque de fibrose avancée : âge, ASAT/ALAT, obésité, DNID, HTA, HTG

La prise en charge ultérieure nécessite une approche clinique pluridisciplinaire, rapprochant les hépatogastroentérologues des nutritionnistes, cardiologues et, en cas d'obésité morbide, des chirurgiens bariatriques. Elle implique, en effet, un abord interniste de patients dont la prise en charge diététique est primordiale, mais peut s'avérer difficile en l'absence de stratégies médicalement validées par des études contrôlées.

Le tableau 3 résume les grands principes du traitement, sachant que la place des médicaments traitant l'IR (metformine et glitazones) n'est pas encore clairement définie en dehors du diabète. Les fortes doses d'AUDC (28 à 35 mg/kg) sont en cours d'évaluation.

Tableau 3. Les grands principes du traitement

Les mesures hygiéno-diététiques Les résultats de la prise en charge médicale sont positifs avec une réduction pondérale de 5 % à 10 % du poids du corps initial en 6 mois	– exercice physique régulier : 60 mn marche 5/7 jours – régime hypocalorique/glucidique progressif (< 1,6 kg/sem) – pas ou peu d'alcool et de télévision – intérêt des interventions brèves + + +
Ne pas recourir à l'Orlistat et la sibutramine, peu efficaces sur le SM	
Corriger le diabète, l'HTA, l'hyperlipidémie + + +	
Travailler en équipe avec :	– un endocrinologue / nutritionniste – un cardiologue
Discuter la chirurgie bariatrique si échec de l'approche médicale	Si obésité morbide IMC > 35 + Comorbidités ou IMC > 40



ALN  
éditions

ISBN : 978-2-35833-042-8  
EAN : 9782358330428

Éditée avec le soutien de  
**AXCAN PHARMA**



Club de Réflexion  
des Cabinets et Groupes  
d'Hépatogastroentérologie

Commission Hépatologie

# Fiche Hépatologie

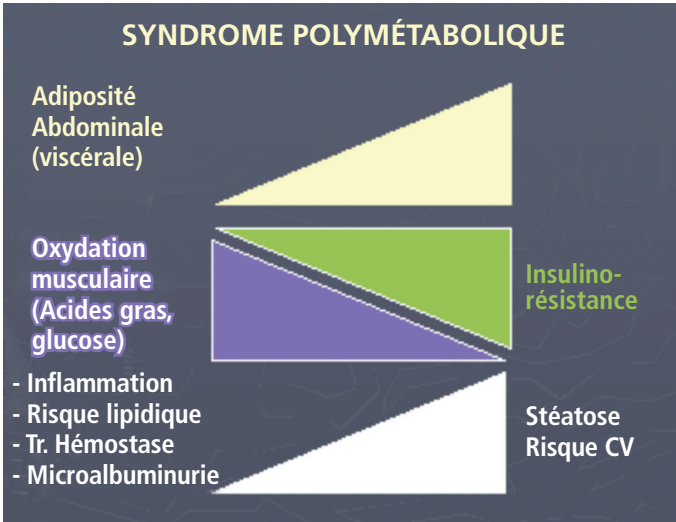
Juillet 2010

## Comment rechercher la NASH chez les patients porteurs d'un foie gras non alcoolique ?



Sylvain Beorchia, Patrick Delasalle, Bertrand Hanslik, la commission Hépatologie et le bureau du CREGG : Jean-Marc Canard, Jean-Christophe Létard, Marie-Pierre Pinganaud

À l’instar des USA, la France connaît une augmentation de l’obésité : 31,9 % des adultes en surpoids ; 14,5 % des adultes sont obèses ; et 0,8 % des sujets ont un IMC > 40 (enquête Obépi 2009).



d'après J. Bringer

Parmi cette population d’obèses, la biologie met souvent en évidence des anomalies du bilan hépatique qui sont à l’origine d’une batterie croissante d’examens à visée étiologique et pronostique. L’arrivée d’examens non remboursés explorant la fibrose, comme les marqueurs biologiques et le Fibroscan, changent notre attitude vis-à-vis de patients de plus en plus réticents à accepter une PBH pour confirmer le diagnostic et l’éventuelle gravité du Foie Gras Non Alcoolique (FNGA), correspondant à la NAFLD des Anglo-Saxons. Celle-ci est, en effet, responsable d’une maladie hépatique qui représente la troisième cause de mortalité dans une cohorte suédoise de 256 patients suivis durant 28 ans.

L’histoire naturelle de ces stéatopathies est maintenant mieux connue : si la stéatose macro-vésiculaire pure a un excellent pronostic, l’inflammation et la fibrose qui caractérisent la NASH entraînent 15 % de cirrhose avec ses propres complications, dont le CHC dans 2 à 11 % des cas. Il faut se rappeler que la mortalité cardiovasculaire est 20 fois plus importante chez ces patients, et qu’elle conditionne le pronostic vital.

Il importe donc de faire, d’abord, le diagnostic d’hépatopathie liée à la surcharge pondérale ou au syndrome métabolique (Tableau 1) avec son corollaire, le syndrome d’insulinorésistance (IR). Il faut ensuite déterminer la présence ou non d’une NASH ainsi que l’importance de la fibrose sous-jacente afin de traiter les patients le plus efficacement possible avant l’apparition, souvent insidieuse, d’une cirrhose métabolique.

**Tableau 1. Éléments du diagnostic du syndrome métabolique (IDF, 2006)**

<b>Obésité centrale</b>	Tour de taille européen <span> </span> : H ≥ 94 cm, F ≥ 80 cm asiatique <span> </span> : H ≥ 90 cm, F ≥ 80 cm étatsunien <span> </span> : H ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm
<b>– au moins 2 des critères suivants<span> </span>:</b> Hypertriglycéridémie Hypo HDL-cholestérol	≥ 1,7 mM (1,5 g/l)* H < 1,03 mM (0,4 g/l)* F < 1,29 mM (0,5 g/l)*
HTA	systolique ≥ 85 mmHg* ou diastolique ≥ 85 mmHg*
Hyperglycémie	≥ 5,6 mM (1 g/l)**

\* ou traitement spécifique

\*\* ou diabète type 2 connu

## Les tests biologiques

Les circonstances cliniques qui sont à l’origine de leur prescription sont généralement assez pauvres avec des douleurs de l’HCD, une dyspepsie, une asthénie ou une hépatomégalie. On n’oubliera pas la mesure du tour de taille, examen simple et fiable, pour authentifier une obésité abdominale.

Au plan biologique, on note habituellement une augmentation de l’activité des amino-transférases aux alentours de deux à trois fois la limite supérieure de la normale avec une concentration d’ALAT supérieure à celle de l’ASAT. L’activité de la GGT sérique est fréquemment augmentée. L’activité des phosphatases alcalines et la bilirubinémie sont souvent normales. Il existe aussi parfois une hyperglycémie, une intolérance au glucose ou une hyperferritinémie. La ferritinémie peut être modérément élevée, dans 20 à 50 % des cas, évoquant alors son origine dysmétabolique, sachant que la saturation de la transferrine est également augmentée de façon modérée, dans 5 à 10 %.

La présence d’auto-anticorps, notamment les AAN, à titre faible peut faussement orienter le diagnostic vers une hépatite auto-immune. Enfin, l’hémogramme est normal, la baisse des plaquettes augmente la suspicion de fibrose sévère, une macrocytose franche celle d’une maladie alcoolique associée. La négativité des marqueurs viraux B et C, la normalité du dosage des alpha-1globulines viennent compléter la batterie d’examens standard, habituellement demandés.

L’exploration de l’IR bénéficie maintenant du HOMA test (homeostasis model assessment) : insulinémie [(U/ml) × glycémie (mmol/l) / 22,5]. Ce dernier reste le plus facile à calculer, et une valeur supérieure à 3 est un argument biologique important pour étayer une IR, notamment chez les patients présentant une faible surcharge pondérale.

Ces dernières années ont vu l’explosion de nouveaux marqueurs biologiques explorant la fibrose et la cirrhose dans les hépatites virales C et les autres hépatopathies. Ils sont importants, car la normalité de la biologie standard n’élimine pas des lésions de fibrose hépatique.

L’acide hyaluronique a été le marqueur le plus anciennement employé, mais son utilisation isolée n’est pas spécifique de la gravité d’une stéatopathie.

La HAS (Haute Autorité de Santé) a fait récemment une synthèse réactualisée qui permet de retenir le Fibrotest ou le Fibromètre parmi les multiples tests de fibrose, réalisables dans les hépatites chroniques C. Leur validation dans les stéatopathies, soumise aux difficultés de standardisation des dosages biologiques, ne repose pas sur des données exhaustives et indépendantes suffisantes pour en faire une recommandation officielle. Le test Hépascore, dont les modalités de calcul sont disponibles et gratuites, n’a pas encore été validé dans l’évaluation biologique de stéatohépatites métaboliques.

## Que peut-on néanmoins en retenir pour notre pratique quotidienne ?

Le Fibrotest est performant pour des valeurs inférieures à 0,30 (VPN 90 % et VPP 77 %), et supérieures à 0,70 (VPN 98 % et 73 %), tandis que le Fibromètre S, comparé avec succès au score d’Angulo, donne une performance de 91 % pour une fibrose significative avec une exactitude de 88,5 % concernant le score Metavir.

Les résultats numériques de ces tests qualitatifs sanguins ne sont pas bien corrélés entre eux. Il n’y a pas de parallélisme entre les tests, et les équivalents F Métavir sont donnés à titre indicatif dans un compteur, alors que l’on connaît les réserves d’échantillonnage et de variabilité interobservateurs dans le calcul de la fibrose histologique.

Les biologistes insistent sur l’utilité de réaliser une CRP, une électrophorèse des protéines et une créatinémie pour éviter les erreurs d’interprétation des tests, liées à un possible syndrome inflammatoire ou à une insuffisance rénale. Le clinicien doit donc impérativement interpréter finement les résultats obtenus en fonction du contexte clinico-biologique avant de prendre une décision thérapeutique.

Le tableau 2 résume, par ailleurs, les principales étiologies suspectées par la clinique et les examens biologiques.

### L’imagerie hépatique

L’échographie hépatique fait partie des examens de débrouillage de toute hépatopathie. La mise en évidence d’une hyperéchogénicité oriente le praticien vers le diagnostic de stéatose ou de fibrose, malgré les réserves de sa sensibilité, car elle n’est que de 55 % lorsque la stéatose est faible (au seuil de 20 %). Elle reste opérateur dépendante, mais bien corrélée à l’IR. Le recours au scanner multi barrette ou à l’IRM avec soustraction de graisse ne doit pas être indiqué pour faire le diagnostic de stéatose, en dehors de cas particuliers, notamment l’analyse d’image focale surajoutée ou la confirmation d’un îlot de foie sain dans un parenchyme stéatosique.

**Tableau 2. Étiologie des stéatoses et NASH**

Causes métaboliques et nutritionnelles	
<b>Principales</b>	– Obésité 70-75 <span> </span> % – Diabète 40-50 <span> </span> % – Hypertriglycéridémie 40-50 <span> </span> %
<b>Autres</b>	– Dénutrition prolongée – Alimentation parentérale – Courts-circuits digestifs – Gastroplastie pour obésité morbide – Résection étendue du grêle
Causes non métaboliques	
<b>Médicaments</b>	– Corticoïdes, méthotrexate, asparaginase – Tamoxifène, amiodarone, perhexiline, nifédipine – Diltiazem, chloroquine, hycanthone
<b>Agents toxiques</b>	– Huiles toxiques – Diméthylformanide
<b>Divers</b>	– Lipodystrophie des membres – a-bêta lypoprotéïnémie – Maladie de Weber Christian – Diverticulose avec pullulation microbienne

d'après A. Pariente

Ces examens morphologiques ont une médiocre sensibilité pour distinguer la NASH d’une banale stéatose.

### Le Fibroscan

Si la HAS a confirmé l’intérêt de l’élastométrie dans les hépatites chroniques C, l’emploi de cet appareil dans les stéatopathies se heurte à un double problème :

- le premier concerne la réalisation proprement dite de l’examen qui est un échec dans 15 % des cas (épaisseur grasseuse de l’espace intercostal), et l’on attend beaucoup de la nouvelle sonde XL d’Echosens qui est maintenant disponible ;
- le deuxième concerne la notion de seuil pathologique pour faire le diagnostic de fibrose sévère ou de cirrhose. L’analyse d’une population témoin a fourni des chiffres normaux autour de 5,5 kPa, tandis que le cut off de cirrhose débutante varie notablement selon l’étiologie de 10,3 kPa pour le VHB à 17,3 kPa pour les maladies cholestatiques. L’importance de l’infiltration grasseuse du foie avait déjà été évoquée pour relativiser, à la baisse, les chiffres-clés de la fibrose dans la pathologie métabolique, tandis qu’une élévation importante des transaminases est désormais bien connue pour majorer, à la hausse, les chiffres obtenus. Les dernières études avancent une élasticité médiane au seuil de 5,9 kPa pour parler de fibrose débutante, et de 11,5 kPa pour la cirrhose.