

Diagnostic de la NASH

Rédacteur : Lawrence Serfaty

Documents de référence :

- *Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol. 2018 Oct;69(4):896-904.*
- *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402.*
- *Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Non-Invasive Assessment of Liver Disease in Patients with NAFLD. Gastroenterology. 2019 Jan 17. pii: S0016-5085(19)30051-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036. [Epub ahead of print]*

Date: Mars 2019

Définition

- La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de vacuoles de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes.
- La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est définie par l'association à la stéatose de lésions de ballonnisation hépatocytaire et d'inflammation lobulaire, en l'absence de consommation alcoolique >20g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme.
- La stéatose survient le plus souvent chez des patients avec insulino-résistance et ayant un ou plusieurs critères du syndrome métabolique (stéatose métabolique).
- Eliminer les causes non métaboliques de stéatose/stéatohépatite : malnutrition, consommation excessive d'alcool, médicamenteuses, toxiques, hépatite C, maladie de Wilson, abetalipoprotéinémie.
- On estime que parmi les patients ayant une stéatose métabolique, seuls 10 à 20% auraient des lésions de NASH.

Prévalence

- Population générale :
 - Aux Etats Unis, d'après les données de modélisation le nombre de sujets atteints de NASH serait de 17,32 M en 2016, dont 3,6 M avec fibrose avancée (F3/F4), pour atteindre 27 millions en 2030.
 - En France, cette même modélisation suggère que le nombre de sujets atteints de NASH serait de 2,3 M en 2016, dont 300 000 avec fibrose avancée (F3/F4), pour atteindre 3,39 M en 2030. Ces données sont confirmées dans la cohorte française adulte CONSTANCES avec une estimation de 217 000 sujets atteints de fibrose avancée.
- Groupes à risque
 - Obèse morbide : 7,7% de NASH (PBH systématique), associée à une fibrose sévère (F3/F4) dans 29% des cas.
 - Diabète type 2 : 39% de NASH (PBH si stéatose échographique), associée à une fibrose significative (F2-F4) dans 25% des cas. Dans la cohorte CONSTANCES, 63% des patients diabétiques avaient une stéatose métabolique, dont 7,3% avec une fibrose avancée.
 - Cytolyse chronique inexplicée (PBH systématique) : 33% de NASH, associée à une fibrose significative (F2-F4) dans 1/3 des cas.
 - Infection VIH : 20 à 56% de NASH (PBH si ALAT>N), associée à une fibrose significative dans 1/6 à 1/3 des cas.

Histoire naturelle

- Complications hépatiques
 - Classiquement la stéatose simple est d'évolution bénigne alors que la NASH est susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.
 - Cependant, la stéatose simple peut évoluer vers la NASH dans environ 20 à 30% des cas.
 - La progression de la fibrose est lente, de l'ordre de 1 stade tous les 7,1 ans.
 - Les études de survie chez les patients ayant une stéatose métabolique indiquent une surmortalité, dans l'ordre, par maladies cardiovasculaires, par cancer, et hépatique.
 - L'existence d'une fibrose extensive (>F2) sur la biopsie initiale est un facteur de risque indépendant de décès par complications hépatiques et extra hépatiques.
 - Le carcinome hépato cellulaire survient sur un foie non cirrhotique dans environ 1/3 des cas.
- Complications extrahépatiques
 - La stéatose métabolique est un facteur de risque de survenue du diabète de type 2.
 - Elle est également fortement associée à la survenue d'accidents cardiovasculaires, de cancers extra hépatiques et de maladie rénale chronique.
 - Les troubles du sommeil fréquents chez les sujets obèses aggravent la NASH.

- Le rôle protecteur d'une consommation d'alcool modérée sur les lésions de NASH est débattu.

Circonstances diagnostiques

- Elévation chronique des transaminases et/ou de la GGT (< 10N).
- Hyperferritinémie (<1000 ng/ml avec coefficient de saturation de la transferrine normal ou peu élevé) associée à une surcharge hépatique en fer modérée dans 10 % des cas (hépatosidérose dysmétabolique), non liée aux mutations HFE.
- Cirrhose cryptogénique : les signes histologiques de NASH ont le plus souvent disparu à ce stade.
- Terrain : surpoids ou obésité, diabète de type 2, obésité abdominale avec ou sans hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil.
- Echographie hépatique : foie hyperéchogène

Le diagnostic de NASH est histologique

- La PBH permet de distinguer stéatose simple et NASH, et d'évaluer la sévérité de la fibrose.
- Scores histologiques diagnostiques : Kleiner et SAF score.
- Scores pour la quantification des lésions: NAS score (activité) et SAF (activité et stade de fibrose)
- La fibrose ne fait pas partie des critères diagnostiques de NASH.

Marqueurs non invasifs

- L'objectif des marqueurs non invasifs est de sélectionner les patients candidats à la PBH.
- Le niveau des transaminases ne permet pas de distinguer la NASH d'une stéatose simple ni d'éliminer la présence d'une fibrose avancée
- Les marqueurs non invasifs :
 - de stéatose : échographie (sensible au-delà de 30% d'hépatocytes stéatosiques), scanner (> 20%), CAP (>5%), spectro IRM (>5%)
 - de NASH : absence de marqueur spécifique
 - de fibrose : FIB-4, NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrotest, Fibromètre, Fibroscan (utilisation sonde XL, exclusion F3/F4 si élastométrie<7,9kPa), élasto-IRM. De manière simple, les facteurs les plus souvent associés à une fibrose significative chez les patients ayant une NASH sont un âge > 50 ans, et un diabète de type 2.

Stratégie diagnostique

- Dépistage de la NASH en cas de suspicion de stéatose métabolique : présence de facteurs de risque métaboliques (obésité, diabète de type 2, lipodystrophie VIH) et/ou cytolysse inexplicquée et/ou stéatose à l'échographie, en l'absence de consommation excessive d'alcool et d'infections VHB/VHC.

- La fibrose étant associée à la morbi-mortalité, hépatique et extra hépatique, l'objectif principal est de dépister les patients les plus à risque de complications, c'est à dire ayant une fibrose significative ($\geq F2$) à la biopsie mais également ceux à très faible risque de fibrose (fibrose minimale ou absente)
- L'utilisation en première intention de marqueurs de fibrose simples avec une bonne valeur prédictive négative comme le FIB-4 (âge x ASAT/plaquettes x V ALAT) pourrait être un moyen simple pour le dépistage de ces patients à risque.
- Cette stratégie permet d'éliminer la majorité des patients ayant une fibrose minimale et d'adresser au spécialiste ceux ayant un risque de fibrose.
- En milieu spécialisé, les méthodes non invasives de seconde génération (Fibroscan, Fibromètre) permettent de sélectionner, parmi les patients à risque de fibrose, les candidats à la PBH.

Figure

