

L'hépatopathie stéatosique non alcoolique chez l'enfant et l'adolescent

Alexandra Tsouka, Valérie McLin et Pascal Müller pour la SSGHNP

Traduction: Alexander Corboz, La Chaux-de-Fonds

Introduction

L'hépatopathie stéatosique non alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) est devenue, chez les enfants et adolescents des pays industrialisés, la cause la plus fréquente de maladie hépatique chronique.

La présentation de cette hépatopathie peut aller d'une simple accumulation graisseuse intrahépatocytaire jusqu'à une inflammation hépatique (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), à partir de laquelle une fibrose pourra se développer. Ainsi, les différentes expressions de cette hépatopathie stéatosique se relèvent d'une grande importance pour le pronostic.

Le NAFLD est associé à l'obésité et donc au syndrome métabolique. Selon des études épidémiologiques dans les pays industrialisés, des tests non invasifs retrouvent un NAFLD chez 3 à 10% des enfants et adolescents tout venants. La prévalence pourrait être encore plus élevée chez les enfants obèses (jusqu'à 80% dans certaines ethnies).

Quand faut-il suspecter le NAFLD?

En raison de l'association forte entre obésité et stéatose hépatique, une hépatopathie stéatosique non alcoolique doit être suspectée et investiguée chez les enfants et adolescents dont l'indice de masse corporelle (IMC) est pathologique ($P > 90\%$).

Les recommandations du groupe de Travail «Obésité» de la SSP prévoient un dépistage par le dosage de l'ALAT et une échographie abdominale s'il existe des arguments supplémentaires en faveur d'un NAFLD. Des transaminases normales ne l'excluent cependant pas et par ailleurs, chaque élévation chronique des transaminases et chaque hyperéchogénicité hépatique à l'échographie doivent faire évoquer le NAFLD, dont 10–20% des porteurs ont un poids normal.

Anamnèse, examen clinique et analyses de routine

La majorité des enfants atteints de NAFLD ne présente aucune symptomatologie. Certains signalent une fatigue, un malaise ou des douleurs abdominales (parfois épigastriques droites): de tels symptômes sont cependant fréquents et peu spécifiques chez les adolescents. Une hépatomégalie est décrite dans quasi 50% des cas; elle est cependant difficile à retrouver cliniquement chez l'enfant obèse. La présence d'une acanthosis nigricans suggère un hyperinsulinisme et se retrouve chez 30–50% des enfants dont le NAFLD est retrouvé à la biopsie. Le degré de la résistance à l'insuline étant corrélée à l'obésité viscérale, la mesure du périmètre abdominal en est un bon marqueur, pour laquelle des tables de percentiles sont à la disposition des praticiens. Le rapport de circonférences taille/hanche n'a pas cependant de bonne corrélation avec l'obésité viscérale chez les enfants, à la différence des mesures fournies par l'imagerie DEXA.

En pratique clinique, la suspicion de NAFLD est évoquée lors d'élévations modestes des transaminases ou d'hyperéchogénicité hépatique à l'échographie, ou des deux. Cependant, la sensibilité de l'ALAT n'est pas satisfaisante, n'atteignant guère que 50% pour certaines études. De même, la corrélation est médiocre entre l'élévation des transaminases et l'importance de l'atteinte histologique (stéatose versus hépatite respectivement fibrose). Une élévation de la gamma-GT est considérée comme facteur de risque pour une fibrose avancée associée au NAFLD, ou pour une autre étiologie de la stéatose hépatique (cholangiopathie).

Comme l'hyperinsulinisme – secondaire à l'insulinorésistance – est considéré comme premier facteur étiologique du NAFLD, une élévation de l'insulinémie à jeun ou une perturbation du cycle glycémique sont souvent objectivées. La dyslipémie, avec prédominance de l'hypertriglycéridémie, est souvent retrouvée chez l'adolescent obèse et fait partie du syndrome métabolique. Dans certaines études, elle était proportionnelle à l'élévation de l'ALAT et à l'atteinte hépatocellulaire.

Aucun marqueur clinique ou biochimique ne dispose au jour d'aujourd'hui de sensibilité ni de spécificité suffisante pour établir le dia-

Fonctions métaboliques et tests hépatiques	Hémogramme, ALAT, ASAT, Bilirubine, phosphatase alcaline, gammaGT, glycémie et insulinémie à jeun, urée, électrolytes, hémostase, profil lipidique, OGTT (oral glucose tolerance test), HbA1c, TSH.
Exclusion des diagnostics différentiels de NAFLD	CPK, urée, ferritine, transferrine, cuivre sérique, céruloplasmine, cuprurie de 24 h, dosage et phénotypage de l' α -1-antitrypsine, anticorps en relation avec l'hépatite auto-immune, IgA antitransglutaminase, IgA sériques totaux. Dépistage des hépatites B et C. Si indication spécifique: test à la sueur, profil de l'acyl-carnitine, acides aminés et organiques plasmatiques, lactate, pyruvate.

Tableau 1: Examens paracliniques chez un enfant suspect de NAFLD

Conditions systémiques	Dénutrition (aiguë), alimentation parentérale, éthyisme chronique, hépatopathie stéatosique non éthylique, cœliaquie, hépatite C, maladies intestinales chroniques inflammatoires (MICI), diabète sucré, syndrome néphrotique, dysthyroïdie et autres
Conditions génétiques/métaboliques	Maladie de Wilson, mucoviscidose, déficience en α -1-antitrypsine, intolérance au fructose, cytopathies mitochondriales, hémochromatose, syndromes de Turner et Prader-Willi, glycosés, et autres
Médicaments/toxiques	Méthotrexate, corticostéroïdes, acide valproïque, zidovudine, vitamine A, amiodarone, oestrogènes, nifédipine, ecstasy, cocaïne et autres

Tableau 2: Principaux diagnostics différentiels de la stéatose hépatique

gnostic de NAFLD ou NASH; leur diagnostics restent donc un diagnostic d'exclusion (*Tableau 1*). Il sera retenu à la lumière d'éléments démographiques, anthropométriques, cliniques et biologiques et après avoir exclu les autres diagnostics différentiels de la stéatose hépatique (*Tableau 2*).

Examens complémentaires

L'utilisation de la biopsie: elle demeure le «gold standard» pour établir le diagnostic de stéatohépatite avec certitude. Non seulement elle permet d'écarter d'autres pathologies, mais c'est le seul moyen de distinction entre NAFLD et NASH.

Dans le cas de la stéatohépatite (NASH), les caractéristiques histologiques principales retrouvées fréquemment seront une stéatose macro-vésiculaire, une inflammation lobulaire, une ballonisation hépatocellulaire et dans les cas avancés, une fibrose. La biopsie renseigne également sur le stade de fibrose voire de cirrhose.

Etant une technique invasive liée à des complications potentiellement graves, la biopsie n'est pas conseillée comme méthode de dépistage. De plus, sa valeur peut être limitée en raison de problèmes d'échantillonnage.

A ce jour, il n'existe pas de consensus concernant les indications à la biopsie ni sur les intervalles de temps entre les suivis histologiques. Une biopsie est toutefois conseillée afin d'exclure d'autres maladies traitables, lors d'une forte suspicion de maladie hépatique sévère et dans le cadre d'une étude clinique bien structurée. En cas de doute diagnostique la biopsie est également indiquée.

Quand référer un patient pour évaluation ou une biopsie hépatique?

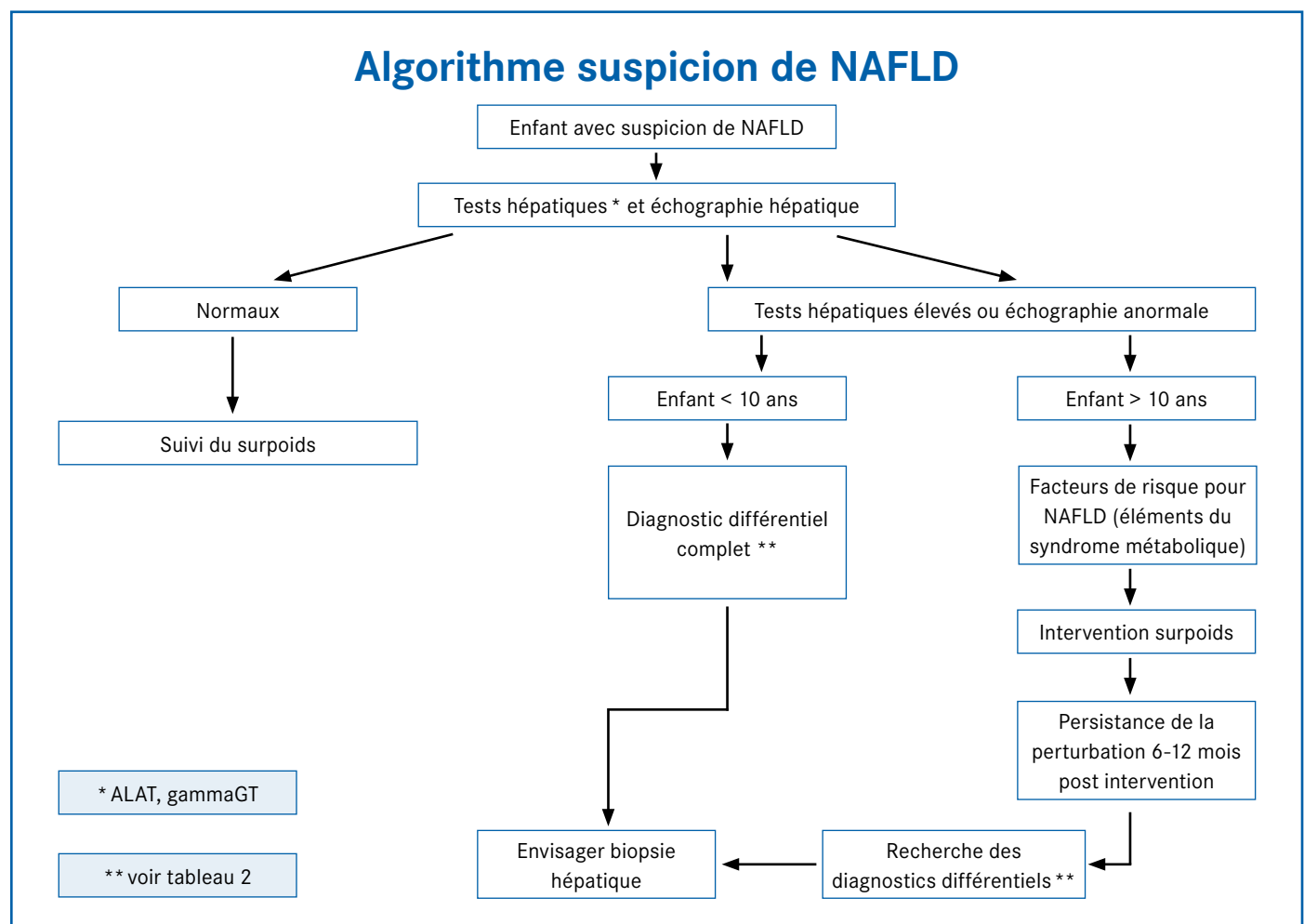
Dès la suspicion de NAFLD ou de NASH, le patient doit être évalué sur le plan biologique, pondéral et métabolique. Si chez le patient avec surpoids ou obésité il n'y a pas de modification de la biologie ou de l'image échographique après 6–12 mois d'intervention (diété-

tique, activité physique), il est recommandé d'adresser l'enfant à un centre spécialisé pour évaluation et biopsie si nécessaire.

Utilité de l'imagerie: La plupart des données disponibles sur l'utilité de l'imagerie dans l'évaluation de la stéatose et de la stéatohépatite sont issues d'études chez l'adulte.

- L'échographie (US) permet d'identifier une stéatose avec une sensibilité et spécificité comparable à celle de la biopsie. Un US est à réaliser pour toute suspicion de NAFLD à la recherche d'une hyperéchogénicité. Cette technique ne permet pas la quantification de la stéatose ni la distinction entre stéatose et fibrose et ne peut donc pas exclure la présence d'une NASH.
- La tomodensitométrie (CT) permet une quantification de la stéatose, mais cette méthode est déconseillée chez l'enfant en raison de l'irradiation associée.
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) offre des résultats reproductibles, non sujets à une variabilité inter-observateur et peut être utile comme méthode de

Algorithme suspicion de NAFLD



surveillance. Les coûts associés à son utilisation limitent les bénéfices de son efficacité.

- Le Fibroscan est un nouvel outil qui utilise l'élastographie transitionnelle pour évaluer la fibrose. C'est une technique prometteuse elle n'est pas encore disponible de manière répandue.
- L'ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging) fournit au médecin un «doigt» virtuel pour sonder l'élasticité des régions internes du corps. Des déformations des tissus hépatiques transitoires de quelques microns, induites par la force de rayonnement acoustique, génèrent des ondes de cisaillement qui peuvent être utilisés pour estimer la rigidité du foie et ainsi le stade de la fibrose. Cette technique n'est utilisée que dans des centres spécialisés.

Quelle imagerie demander en première intention avant de référer un patient?

Une échographie hépatique à la recherche d'une hyperéchogénicité compatible avec une stéatose.

Marqueurs biologiques: En raison de l'évolution potentiellement grave de la NASH et des risques associés à la biopsie hépatique, le développement de méthodes non-invasives pour distinguer entre NAFLD et NASH est indispensable. Parmi les biomarqueurs potentiels on relève des molécules impliquées dans les processus suivants: inflammation, stress oxydatif, apoptose et fibrose. A l'heure actuelle, aucun marqueur n'a véritablement fait ses preuves chez l'adulte ou l'enfant.

Traitement

Actuellement il n'existe pas de traitement spécifique pour le NAFLD ou NASH. La prévention de sa survenue reste donc primordiale. Chez le sujet atteint de surpoids, les facteurs modifiables comme le poids et l'activité physique doivent être l'objectif d'une prise en charge spécialisée. (<http://www.akj-ch.ch/fachpersonen/angebote.html>).

De plus en plus d'études démontrent l'effet positif de suppléments diététiques comme les probiotiques et les acides gras polyinsaturés omega-3. Chez l'enfant, des résultats préliminaires positifs émanent d'études similaires. Parmi d'autres agents évalués, on dénombre les sensibilisateurs d'insuline, les antioxydants et les agents cytoprotecteurs. Chez l'enfant, seule la vitamine E a été associée à

une amélioration des tests hépatiques et du métabolisme glucidique. Cependant seule la modification du mode de vie a fait ses preuves et ce de manière durable. Davantage d'études sont nécessaires avant l'introduction de ce type de thérapies dans la pratique.

Evolution naturelle

L'histoire naturelle de la maladie chez l'enfant comme chez l'adulte reste encore mal caractérisée. Chez certains individus, probablement plus susceptibles, la maladie peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Il serait alors nécessaire de recourir à une transplantation hépatique. Les facteurs de risque pouvant amener à une telle évolution restent méconnus. La seule étude effectuée sur une large population adulte portant le diagnostic de NAFLD a démontré une survie totale diminuée en comparaison avec la population générale. La cirrhose, l'intolérance au glucose et l'âge se révèlent être des facteurs associés à une mortalité plus élevée.

Références

- Vajro, P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 54, 700–713 (2012).
- Chalasani, N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142, 1592–1609 (2012).
- Nobili, V. et al. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J. Hepatol.* 58, 1218–1229 (2013).
- Alisi, A., Carpino, G. & Nobili, V. Paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 29, 279–284 (2013).
- Giorgio, V., Prono, F., Graziano, F. & Nobili, V. Paediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 13, 40 (2013).
- Adams, L. A. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129, 113–121 (2005).
- L'Allemand, et al. Definition, diagnostisches Vorgehen und Therapie-Indikationen bei Übergewicht im Kindes- und Jugendalter. *Paediatrica* 17, 13–18 (2006).
- Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005; 164(4): 216–222.

Korrespondenzadressen

Dr. med. Pascal Müller
Pädiatrische Gastroenterologie
Ostschweizer Kinderspital
9006 St. Gallen
pascal.mueller@kispi.g.ch

PD Dr. med. Valérie McLin
Unité de gastroentérologie
Dpt Enfant et Adolescents
HUG
1211 Genève
valerie.mclin@hcuge.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.