

# Application des recommandations européennes dans le dépistage de la stéatose des patients diabétiques de type II

**JM Petit**

Service de Diabétologie et Endocrinologie, CHU F. Mitterrand, Dijon. France  
jean-michel.petit@chu-dijon.fr

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est une pathologie retrouvée chez 2/3 à 3/4 des patients diabétiques de type 2. C'est la cause la plus habituelle d'élévation des transaminases au cours du diabète de type 2 [1-4]. La NAFLD est responsable d'une morbidité non négligeable chez les patients diabétiques (fibrose avancée, cirrhose, complication de la cirrhose comme le carcinome hépatocellulaire). Cela justifie donc que les diabétologues portent une attention particulière aux éventuelles pathologies hépatiques de leurs patients. Toutefois, compte tenu du nombre de patients diabétiques de type 2, nous devons sélectionner les patients à adresser à nos collègues hépatologues. Il est donc indispensable de disposer de recommandations permettant de cibler les patients diabétiques nécessitant un recours à un spécialiste des maladies du foie. Récemment les sociétés européennes de diabétologie, d'hépatologie, et d'obésité ont publié des recommandations concernant le dépistage et la prise en charge de la NAFLD. Il est donc important d'évaluer l'application de ces recommandations européennes à la population spécifique à haut risque de stéatose que sont les patients diabétiques de type 2.

## Prévalence de la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2

Dans un travail prospectif, Hickman et al. montraient que 28 % des patients diabétiques de type 2 présentaient une

anomalie du bilan biologique hépatique avec pour 65 % d'entre eux une stéatose à l'origine de ces perturbations [4]. En utilisant la technique non-invasive de référence qui est la spectrométrie-RMN, la prévalence de la stéatose est estimée à 34 % dans la population générale américaine [5]. Avec cette même technique, différentes équipes ont démontrés que 60 à 76 % des patients diabétiques de type 2 étaient porteurs d'une stéatose [6, -8].

## Quand évoquer une stéatohépatite non alcoolique

Le diagnostic de NAFLD reste en partie un diagnostic d'élimination, et il convient d'avoir écarté d'autres causes d'hépatopathies comme une intoxication éthylique chronique, une hépatite virale ou une surcharge en fer par exemple. L'imagerie peut conforter le diagnostic avec l'échographie et retrouve un foie hyperéchogène.

Le contexte clinique évocateur avec un syndrome métabolique et une insulino-résistance, l'élimination des autres étiologies d'augmentation des transaminases et une imagerie (échographie, IRM) concordante permettent d'évoquer le diagnostic de stéatose.

Le taux de transaminases n'est pas associé de façon systématique à la sévérité de l'atteinte hépatique. Dans le cas du diabète sucré, il a été constaté qu'à niveau de transaminases similaire, la quantité de graisse intra-hépatique était presque doublée chez

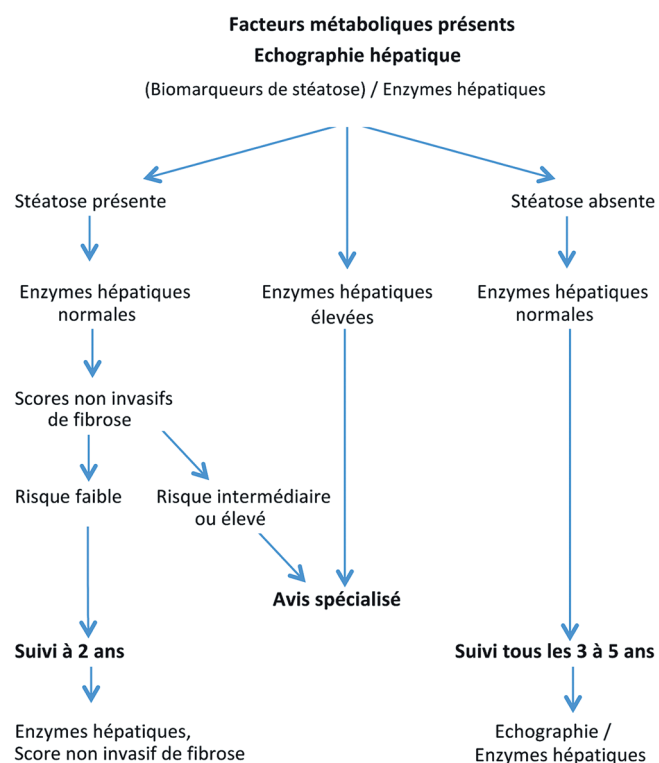
les sujets diabétiques par comparaison aux patients non diabétiques [9]. De même, les sujets diabétiques peuvent avoir une stéatose importante avec des taux de transaminases dans les normes. Soixante-huit pourcent des patients porteurs d'une stéatose évoluée (contenu hépatique en graisse >15 %) présentent des taux de transaminases dans la norme [10]. De même, chez les patients à transaminases dans la norme, la proportion de sujets avec une fibrose avancée reste importante [11].

L'évolution vers une fibrose avancée sera un des critères évolutifs et pronostic déterminant. Dans un travail à partir d'une population de 144 patients porteurs d'une stéatohépatite confirmée à la biopsie, il a été montré, en analyse multivariée, que la présence d'un diabète sucré était un des facteurs de risque indépendant de fibrose sévère [12]. Le risque évolutif d'une NAFLD vers un carcinome hépatocellulaire (CHC) est le problème principal de l'atteinte hépatique chez les sujets diabétiques. De façon indépendante des autres facteurs de risque, le diabète est associé à une augmentation de 2,3 du risque de développer un CHC [13]. On estime qu'environ 10 % des patients diabétiques de type 2 présentent une fibrose avancée F3/F4. Une difficulté supplémentaire concernant le dépistage des complications de la NAFLD chez les patients diabétiques est liée à la possibilité du développement d'un CHC sans passer par le stade de cirrhose. En effet, en cas de CHC sur hépatopathie métabolique, le cancer survient sur un foie non cirrhotique chez 30 à 50 % des patients [14, 15]. Les sujets porteurs de NAFLD sans cirrhose échappent donc aux recommandations actuelles de dépistage du CHC.

## Recommandations européennes sur le dépistage et la prise en charge de la NAFLD

Les sociétés européennes de diabétologie, d'hépatologie et d'obésité (EASD, EASL, EASO) ont publié en 2016 des recommandations concernant le dépistage et la prise en charge de la NAFLD [16], (Figure 1). Dans ces nouvelles recommandations, il est suggéré de faire une recherche de stéatose chez tous les patients à risque métabolique et notamment les diabétiques de type 2. Le dépistage de

la NAFLD par le dosage des enzymes hépatiques et la réalisation d'une échographie doit faire partie du bilan de diabète à des fréquences à préciser.



**Figure 1 :** Algorithme diagnostique et de suivi de la sévérité de l'atteinte hépatique en cas de suspicion de NAFLD chez un patient à risque métabolique selon les recommandations des sociétés européennes EASL-EASD-EASO [16]

Un dépistage par échographie hépatique est considéré comme l'examen de première intention pour le screening de la stéatose, les biomarqueurs et les scores complexes sont considérés comme une alternative acceptable en l'absence d'échographie. Les auteurs de ces recommandations proposent toutefois d'utiliser les biomarqueurs sériques de stéatose surtout dans le cadre des études de dépistage à grande échelle pour des problèmes de coût et de disponibilité des examens radiologiques. La fibrose reste le facteur pronostique majeur dans la NAFLD et est associée à la mortalité et aux complications hépatiques [17]. En cas de suspicion de fibrose avancée, le patient doit être pris en charge par un hépatologue qui évaluera la nécessité d'une biopsie de confirmation et la prise en charge thérapeutique

spécifique. Les recommandations proposent que l'évaluation de cette fibrose puisse se faire par des méthodes non invasives comme le NAFLD *fibrosis* score, le FIB-4, les scores ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) et le Fibrotest (Tableau I). Ses marqueurs de fibrose doivent être calculés pour chaque patient porteur d'une stéatose afin d'éliminer une fibrose significative supérieure ou stade F2. Si une fibrose significative ne peut être éliminée le patient doit être adressé à une structure spécialisée pour un bilan complémentaire avec notamment une évaluation de la fibrose par élastométrie. Une des limites de l'élastométrie est l'incertitude des résultats observés chez des sujets avec un IMC élevé avec jusqu'à 20 % de résultats peu fiables chez l'obèse. Le recours à la sonde XL doit être utilisé chez ces patients obèses afin de diminuer le taux d'échec de cette technique. Néanmoins, les recommandations européennes, considèrent que les biomarqueurs et les scores de fibrose ainsi que l'élastographie impulsionnelle sont des procédures non invasives acceptables pour identifier les patients à faible risque de fibrose avancée [16]. La figure 1 résume les propositions des sociétés européennes diabétologie, d'hépatologie et d'obésité concernant le dépistage et l'évaluation de la sévérité de l'hépatopathie chez les patients à risque métabolique. Les recommandations européennes proposent d'adresser à l'hépatologue tous les patients ayant des taux de transaminases ou de GGT au-dessus des normes.

## Problématique de la prise en charge et du dépistage de la stéatose chez les patients diabétiques de type II

Le dépistage de la stéatose et l'évaluation de la sévérité de la fibrose des patients diabétiques de type II est rendu difficile par plusieurs problèmes que sont : le nombre de patients diabétiques à dépister, l'impossibilité matérielle pour les hépatologues de voir en consultation la totalité des patients diabétiques porteurs d'une hépatopathie, et la validation des scores non invasifs de stéatose ou de fibrose dans cette population spécifique. En effet, les patients diabétiques de type 2 sont très nombreux et au minimum deux tiers présentent une stéatose. Il est donc inenvisageable d'adresser à l'hépatologue un nombre aussi important de patients. Nous devons donc disposer d'outils permettant de diagnostiquer les patients présentant une fibrose significative supérieure au stade F2 qui doivent être adressés à l'hépatologue. Du fait du très grand nombre de patients, il est nécessaire que ce dépistage utilise des méthodes à faibles coûts et simples à utiliser. Avec de nombreux patients diabétiques de type 2 pris en charge uniquement par leurs médecins généralistes, sans consultation auprès d'un spécialiste diabétologue, ce dépistage doit pouvoir être réalisé dans un cabinet de médecine générale.

**Tableau I** : Principaux tests non invasifs d'évaluation de la fibrose

	Paramètres utilisés	Logiciel de calcul online accessible	interprétation	accès	limitations
AST:ALT ratio	ASAT, ALAT	oui	Ratio $\geq 1$ suspicion de fibrose avancée	libre	Précision modeste
The Fibrosis-4 (FIB-4) index	age, ASAT, ALAT, plaquettes	oui	FIB-4 <1.45 pas de fibrose avancée FIB-4 >3.25 fibrose avancée	libre	Nombre élevé de patients en zone indéterminée
FibroTest	Gamma-GT, bilirubine, Alpha-2-macroglobuline, Apolipoprotéine A1, Haptoglobine, ASAT, ALAT	non	FibroTest > 0.58 fibrose avancée (F3-F4)	payant	coût
NAFLD fibrosis score	Age, IMC, intolérance au glucose, diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine	Oui <a href="http://nafldscore.com">http://nafldscore.com</a>	< -1.455 : pas de fibrose significative (F0-F2) $\leq -1.455$ to $\leq 0.675$ : score indéterminé > 0.675 : présence d'une fibrose significative (F3-F4)	libre	Nombre élevé de patients en zone indéterminée

Une 2<sup>ème</sup> difficulté concerne la validation des marqueurs biologiques de stéatose et de fibrose dans cette population spécifique. Nous avons déjà vu que les taux de transaminases sous-estiment le niveau de stéatose chez les patients diabétiques de type 2 [9, 10]. Il est donc important que les scores non invasifs d'évaluation de la stéatose ou de la fibrose aient été évalués dans la population spécifique que représentent les patients diabétiques. Concernant l'utilisation des scores non invasifs d'évaluation de la stéatose, nous avons déjà observé par le passé par comparaison à la spectroscopie RMN, que les tests suivants SteatoTest, FLI, HSI n'étaient pas adaptés pour le dépistage de la stéatose des patients diabétiques de type 2 (18). Ces différents tests utilisent des paramètres biologiques comme la glycémie, le taux de triglycérides, l'insulinémie qui sont modifiés par les traitements que reçoivent les patients diabétiques ce qui peut expliquer en partie les faibles performances de ces différents tests.

Concernant les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose, un travail récent a évalué leurs performances dans une population de sujets diabétiques de type 2 en comparaison aux sujets non diabétiques [19]. Les performances des scores de fibrose par comparaison à la biopsie hépatique sont significativement plus faibles chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques [19]. Néanmoins, il semble que le test FIB4 soit actuellement le plus adapté pour faire ce dépistage avec des performances qui restent acceptables chez le sujet diabétique [19].

Un dernier frein à la prise en charge et au dépistage de la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2 est lié à une mauvaise évaluation du risque de cette pathologie chez les spécialistes en diabétologie. Récemment, 133 diabétologues anglais ont répondu à une enquête sur leur prise en charge de la NAFLD chez leurs patients diabétiques [20]. Il ressort de cette étude, que les médecins diabétologues sous-estiment très largement le pourcentage de patients porteurs d'une NAFLD chez les patients diabétiques qu'ils prennent en charge. Les 3/4 des médecins répondants évaluaient la prévalence de la NAFLD des patients diabétiques à moins de 30 % [20]. Un autre enseignement très intéressant de cette enquête est que la grande majorité des diabétologues anglais n'utilisent pas les scores non-invasifs de la fibrose [20].

## Application des recommandations européennes sur le dépistage de la stéatose des diabétiques de type 2

Nous avons évalué la faisabilité et la pertinence de ces recommandations européennes a été réalisée dans une population de 179 patients diabétiques de type 2 [21]. Dans cette étude nous observons les faibles performances des marqueurs non invasifs de stéatose comparés à la spectroscopie RMN. Le FLI diagnostique la stéatose par erreur chez 24,6 % des patients. De même le Steatotest diagnostique par erreur la stéatose chez 20,1 % des patients. L'application des guidelines utilisant une méthode de référence pour la stéatose RMN associée à une évaluation de la fibrose avec le NAFLD *fibrosis* score conduit à adresser à un spécialiste des maladies du foie 68,7 % des patients diabétiques de type 2 [21]. A l'inverse l'utilisation du FIB4 comme marqueur de fibrose permet de réduire significativement le nombre de patients à adresser à l'hépatologue.

Deux enseignements principaux peuvent être tirés de cette étude évaluant la faisabilité des recommandations européennes dans les populations de patients diabétiques de type 2 : d'une part l'utilisation des tests non invasifs de détection de la stéatose doit être évitée dans cette population, d'autre part on peut proposer de privilégier le FIB4 comme test de fibrose car ses performances sont meilleures que le fibrotest ou le NAFLD *fibrosis* score. Cette attitude permet de limiter le nombre de patients diabétiques à adresser à l'hépatologue.

## Conclusion

On voit que l'application des recommandations européennes doit être adaptée chez les patients diabétiques de type 2. Le dépistage de la NAFLD doit se faire par échographie et l'utilisation des scores non invasifs de stéatose n'est pas recommandée. De même, l'utilisation du test de fibrose FIB4 est à privilégier pour améliorer ce dépistage et diminuer le nombre de patients diabétiques à adresser à l'hépatologue. Par ailleurs, des actions de sensibilisation des patients et des soignants sur cette pathologie hépatique semblent

nécessaires pour permettre un dépistage plus précoce des complications des hépatopathies de surcharge des patients diabétiques.

### Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

## Références

1. Tolman KG et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007;30:734-43.
2. Lebovitz HE et al. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care*. 2002;25:815-21.
3. West J et al. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM*. 2006;99:871-6.
4. Hickman IJ et al. Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80:e10-2.
5. Browning JD et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95.
6. Targher G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:2119-21.
7. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:141-9.
8. Petit JM et al. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E430-6.
9. Kotronen A et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31:165-9.
10. Petit JM et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4103-6.
11. Verma S et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013;33:1398-405.
12. Angulo P et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-62.
13. Davila JA et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533-9.
14. Paradis V et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*. 2009;49:851-9.
15. Mittal S et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:124-31.
16. 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) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 59:1121-40.
17. Ekstedt M et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547-54.
18. Guiu B et al. Prediction for steatosis in type-2 diabetes: clinicobiological markers versus 1H-MR spectroscopy. *Eur Radiol*. 2012;22:855-63.
19. Bertot L et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2018;00:1-10.
20. Marjot T et al. Prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease are underestimated in clinical practice: impact of a dedicated screening approach at a large university teaching hospital. *Diabet Med*. 2018;35(1):89-98.
21. Sberna AL et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35:368-75.