



université  
de **BORDEAUX**

# Stéatose hépatique Maladie mortelle ?

**Vincent HEINSCHILD**  
Interne d'hépatogastro-entérologie  
Présentation AFEF 2015

# Plan

1. NAFLD & mortalité
2. Stéatose & mortalité:
  - A. Etudes avec biopsies hépatiques: stéatose pure & mortalité
  - B. Méthodes non invasives: FLI & mortalité

Les hépatopathies métaboliques sont un problème de santé de plus en plus fréquent.

Il est communément admis que la stéatose pure est une maladie bénigne contrairement à la NASH et à la fibrose hépatique.

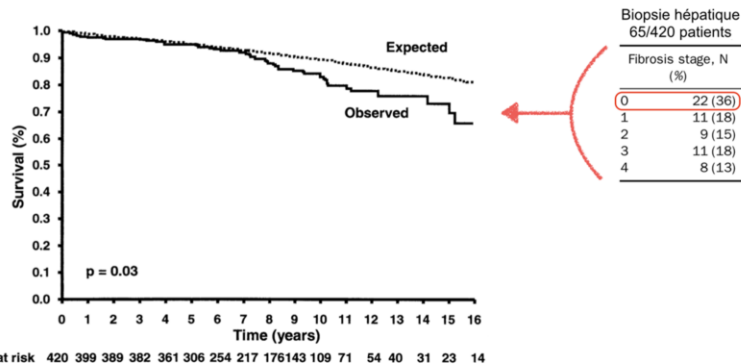
L'objectif de cette présentation est de faire le point sur la stéatose et son réel caractère bénin: maladie mortelle ou non ?

## NAFLD & mortalité

# Surmortalité

OUI mais par quoi ?

Stéatose > NASH > Fibrose > Cirrhose



Overall survival of patients diagnosed with NAFLD in Olmsted County, Minnesota, between January 1, 1980 and January 1, 2000. Survival is compared with the general population of Minnesota of the same age and sex.

Adams et al., Gastroenterology 2005

En 2008, Adams et al. ont publié dans Gastroenterology les résultats d'une cohorte de patient atteint d'une NAFLD.

Il s'agissait d'une cohorte américaine de 435 patient atteint d'une NAFLD.

Le diagnostic de NAFLD se faisait par imagerie ou par biopsie hépatique.

70 des 435 patients ont eu une biopsie hépatique.

Le suivi moyen fut de 7.6 +/- 4 ans.

La survie était moins bonne dans la cohorte que dans la population comparable du Minnesota à âge et sexe égal.

Standard mortality ratio: 1.34 (95% CI: 1.003-1.76, P = 0.03)

Commentaire:

Cette étude comporte des patients très différents: d'une simple stéatose (36% des biopsies) à une cirrhose (13% des biopsies). Cette surmortalité est probablement secondaire aux patients les plus graves: foie inflammatoire ou au stade de fibrose.

Etudes avec biopsies hépatiques:  
Stéatose pure & mortalité

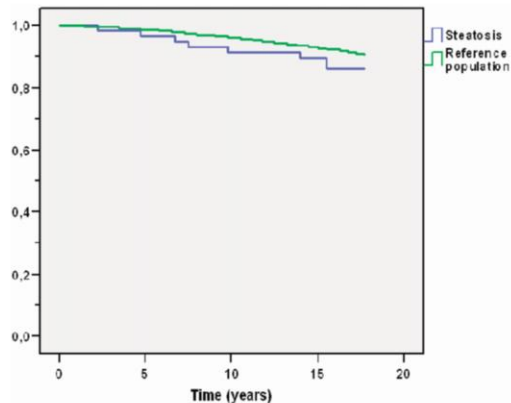
Cette partie a pour but de montrer les résultats sur la survie de patients atteint de stéatose hépatique prouvée histologiquement.

# Stéatose

Survie à 20 ans: pas de surmortalité

Causes de décès:

1. Cardio-vasculaire
2. Cancers
3. Hépatique



M. Ekstedt, et al. Hepatology 2006

En 2006, Ekstedt et al. publient dans Hepatology les résultats sur la mortalité d'une cohorte de patients atteints d'une NAFLD.

129 patients inclus, tous biopsiés.

La survie et les causes de décès ont été comparées à une population de référence.

La survie moyenne a été de 13,7 ans.

Dans le groupe stéatose pure il n'y a pas eu de différence significative de survie.

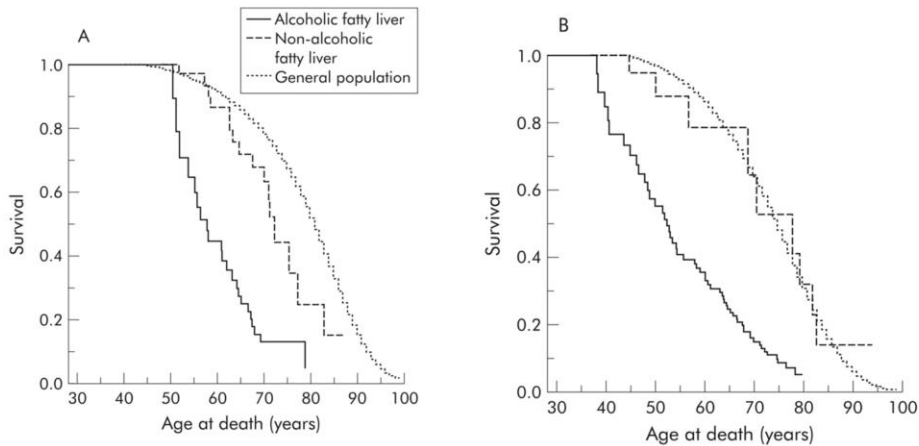
Dans le groupe NASH il y a avait une différence

significative de survie par rapport à la population de référence.



# Stéatose

Pas de surmortalité



Survival probability for women (A) and men (B) with histologically verified non-alcoholic and alcoholic fatty liver in comparison with the general population.

Dam-Larsen et al. Gut 2004

En 2004, Sam-Larsen et al. publièrent dans Gut les résultats sur la survie de deux cohortes de patients:  
Patients atteints de stéatose hépatique alcoolique: 106 patients  
Patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique: 109 patients

Tous les patients eurent une biopsie hépatique: stéatose hépatique pure à l'inclusion.

Médiane de survie: 16,7 ans.

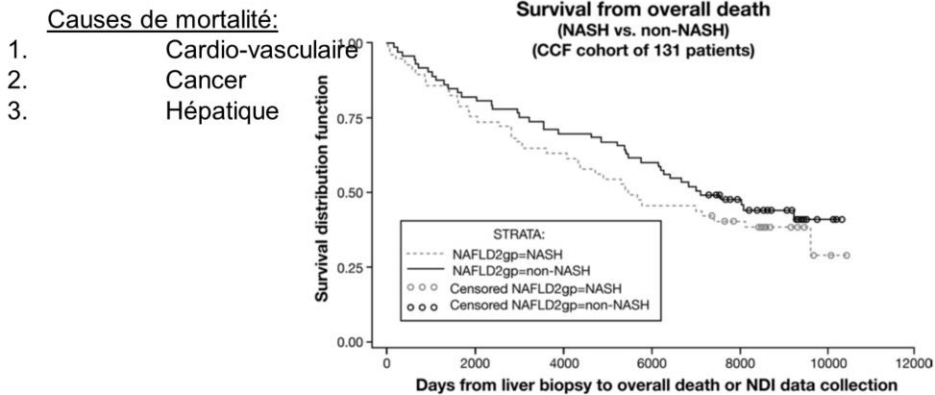
Résultats:

Différence significative de survie dans le groupe stéatose

hépatique alcoolique versus population danoise de référence.  
Pas de différence significative de survie dans le groupe  
stéatose hépatique non alcoolique versus population danoise  
de référence.

# Stéatose vs NASH

Pas de différence de survie



Rafiq et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009

Rafiq et al. publièrent en 2009, les résultats sur la mortalité issue d'une cohorte de patients atteints de NAFLD.

173 patients furent biopsies puis répartis en deux groupes:

NASH: 72 patients (41.6%)

Non NASH: 101 patients (58.4%)

Médiane de suivi:

Groupe NASH: 10,5 ans

Groupe non NASH: 13 ans

Les principales causes de décès furent:

Causes cardio-vasculaires

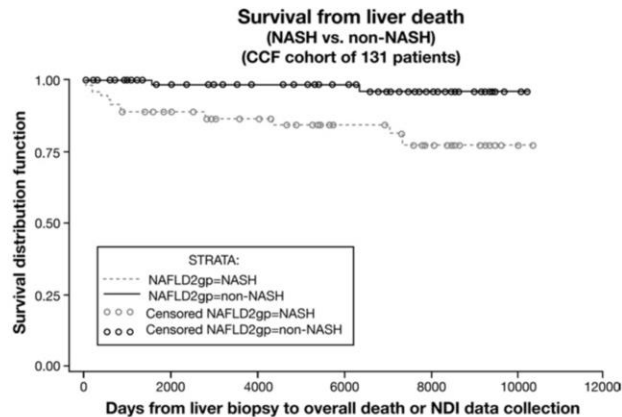
Causes ontologiques

Causes hépatiques

Il n'a pas été mis en évidence de différence de survie globale entre le groupe NASH vs Non NASH.

# Stéatose vs NASH

## Différence de mortalité par cause hépatique



Rafiq et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009

Concernant la mortalité par cause hépatique:  
Le groupe NASH a eu une survie inférieure à celle du  
groupe Non NASH et ce de manière significative ( $P < 0.05$ ).

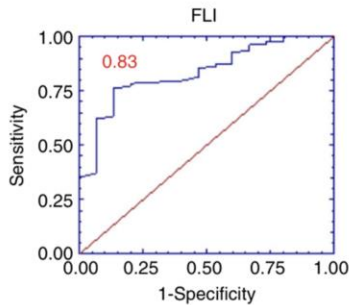
Evaluation non invasive de la stéatose:  
FLI & mortalité

# FLI

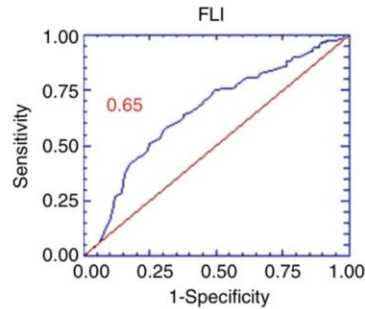
Fatty Liver Index

## Diagnostic de stéatose

$$\text{FLI} : \left[ \frac{e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{WC} - 15.745}}{1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{WC} - 15.745}} \right] \cdot 100.^9$$



AUROC for diagnostic accuracy of steatosis biomarkers in comparison to liver biopsy (Any steatosis ≥5%)



AUROC for diagnostic accuracy of steatosis biomarkers in comparison to liver biopsy (moderate/severe steatosis >33%).

Fedchuk, APT 2014

Le FLI (Fatty Liver Index) est une méthode non invasive développée dans les années 2000 pour évaluer la stéatose hépatique.

Ce score a montré une bonne efficacité pour diagnostiquer une stéatose hépatique dans différentes populations.

Il n'a cependant été validé que dans des études contre échographie.

Fedchuk et al. ont publié fin 2014, une étude rétrospective ayant analysé la performance diagnostique de 5 tests non invasifs dont le FLI.

Etude rétrospective ayant inclus 324 patients biopsiés entre 2000 et 2010 pour suspicion clinique ou échographie de NAFLD.

Le FLI est un bon outil diagnostique de stéatose hépatique (toute sévérité confondue).

Cette étude montre également l'influence de l'inflammation hépatique et/ou de la fibrose sur les résultats de ces tests non-inventifs et donc de la difficulté de les interpréter en pratique clinique.



# FLI & Mortalité

## Prédicatif de toutes causes de mortalité

Variable	HR	95% CI	P Value
Age (years)	1.106	1.095-1.116	<0.0001
Sex	0.508	0.406-0.635	<0.0001
Diabetes	1.688	1.338-2.129	<0.0001
FLI	1.004	1.001-1.007	0.0238
Cigarette smoking	1.139	1.009-1.286	0.0354

Cox Proportional Hazards Model (Stepwise Selection) of the Predictors of 15-Year All-Cause Mortality By Multivariate Analysis

Calori, Hepatology 2011

Caroli et al. publièrent en 2011 les résultats issus d'une cohorte italienne, où ils analysèrent le lien entre FLI et mortalité.

Cohorte de 2011 patients italiens suivis pendant 15 ans.

495 décès

221 décès de cause cardio-vasculaire

180 décès de cause néoplasique

60 décès d'une autre cause

34 décès de cause hépatique

Les facteurs de risque de décès indépendants dans cette étude étaient:

- Age

- Sexe
- Tabac
- Diabète
- FLI

# FLI & Mortalité

## Prédictif de mortalité hépatique

Variable	HR	95% CI	P Value
Age (years)	1.079	1.041-1.118	<0.0001
Sex	0.406	0.178-0.926	0.032
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	0.981	0.971-0.991	0.0003
FLI	1.037	1.022-1.053	<0.0001

Cox Proportional Hazards Model (Stepwise Selection) of the Predictors of 15-Year Hepatic-Related Mortality By Multivariate Analysis

# FLI & Mortalité

## Prédicatif de mortalité cardio-vasculaire

Variable	HR	95% CI	P Value
Age (years)	1.138	1.120-1.157	<0.0001
Sex	0.401	0.302-0.534	<0.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)	1.010	1.004-1.017	<0.0013
Fibrinogen (mg/dL)	1.002	1.000-1.004	0.0173
FLI	1.006	1.000-1.011	0.0387

Cox Proportional Hazards Model (Stepwise Selection) of the Predictors of 15-Year CVD Mortality by Multivariate Analysis

# FLI & Mortalité

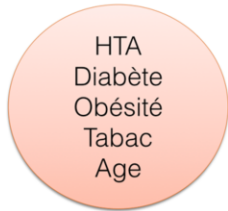
## Prédicatif de mortalité par cancer

Variable	HR	95% CI	P Value
Age (years)	1.069	1.054-1.084	<0.0001
Sex	0.557	0.389-0.797	<0.0014
Cigarette smoking	1.259	1.041-1.522	<0.0175
FLI	1.006	1.001-1.011	<0.0304

Cox Proportional Hazards Model (Stepwise Selection) of the Predictors of 15-Year Cancer Mortality by Multivariate Analysis

# Conclusion

- Isolée, la stéatose est une pathologie **bénigne**.
- Attention aux **facteurs associés**:



Cardio-vasculaire



Oncologique



Hépatique



**Mortalité**  
augmentée

