

# Traitement de la NAFLD comme une complication du diabète de type 2 à l'aide de techniques évolutives de diagnostic et de prise en charge

Harpreet S. Bajaj, M.D., MPH, FACE

À propos de l'auteur



Le Dr Harpreet Singh Bajaj est endocrinologue et directeur médical de la recherche endocrinienne et métabolique chez LMC Soins de Santé/ Recherche Centricité au Canada. Le Dr Bajaj a participé à un programme de bourses de recherche en endocrinologie au centre médical universitaire Cleveland Clinic à Cleveland, dans l'Ohio, et a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Delhi, en Inde, puis une maîtrise en santé publique (épidémiologie) à l'Université d'État de New York, à Albany, dans l'état de New York. Le Dr Bajaj est coauteur de publications dans d'importantes revues médicales spécialisées dans les domaines de la prévention du diabète et de la prise en charge des complications, de l'obésité et de la réduction des risques cardiovasculaires. Il est le chercheur principal du PCPD, le Programme canadien de prévention du diabète, qui est le fruit d'une collaboration à l'échelle nationale entre LMC et Diabète Canada, et dont le financement est assuré par l'Agence de la santé publique du Canada. Le Dr Bajaj est actuellement président du comité directeur des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada.

## Affiliations

LMC Diabetes & Endocrinology, Brampton, Ontario

## Introduction

Plusieurs faits épidémiologiques critiques mettent en relief le besoin urgent de traiter la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD pour non-alcoholic fatty liver disease) dans le diabète de type 2 (DT2) :

1. La NAFLD est la maladie hépatique la plus courante au Canada et touche environ un Canadien sur quatre.<sup>1,2</sup>
2. La NAFLD devrait devenir la principale indication de greffe du foie d'ici 2025.<sup>3</sup>
3. Les personnes atteintes de DT2 sont les plus exposées au risque d'évolution d'une maladie hépatique vers la NAFLD; le DT2 est le principal facteur prédictif de la fibrose hépatique et de la mortalité liées à la NAFLD.<sup>4,5</sup>

Dans une perspective clinique, ces faits sont illustrés par le cas fictif suivant : une femme de race blanche âgée de 45 ans, teetotaliste, atteinte de DT2 et présentant un indice de masse corporelle (IMC)

de 32 kg/m<sup>2</sup>, sans complications microvasculaires ou macrovasculaires, a reçu un diagnostic fortuit de « stéatose hépatique » lors d'une échographie abdominale. Les taux de transaminases (ASAT et ALAT) étaient dans les limites de la normale. Elle a reçu la recommandation de perdre du poids et de surveiller son taux d'hémoglobine glyquée (A1c). Douze ans plus tard, elle a présenté une hématomérose et la biopsie du foie a confirmé une cirrhose au stade terminal ainsi qu'un carcinome hépatocellulaire. Une greffe de foie a été prévue alors qu'elle était âgée de 59 ans.

Malgré les trois faits bien établis qui viennent d'être mentionnés et une abondance de cas similaires à celui présenté ici, la NAFLD n'est à l'heure actuelle pas traitée comme une complication du DT2 dans le cadre des soins habituels du diabète. Cette surprenante omission clinique est principalement due aux raisons suivantes :

1. La NAFLD ne s'inscrit pas dans le tableau classique des complications microvasculaires ou macrovasculaires du DT2 qui sont traditionnellement enseignées dans les

programmes de médecine de premier cycle, de résidence et de formation professionnelle continue.

2. Aux stades précoces, la NAFLD est asymptomatique (silencieuse), avec des taux d'enzymes hépatiques et d'autres résultats de tests de la fonction hépatique qui sont tous normaux. Chez la majorité des cas, le diagnostic clinique est établi à un stade avancé de fibrose, de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.
3. La biopsie du foie, la méthode de référence absolue pour le diagnostic de la NAFLD, est une procédure effractive, qui peut ne pas être facilement accessible à tous les patients et comporte plusieurs limitations.
4. Les méthodes non effractives de diagnostic de la NAFLD, notamment les tests de biomarqueurs et les modalités d'imagerie, continuent d'évoluer et les algorithmes de dépistage ne sont pas encore normalisés.
5. La plupart des méthodes de dépistage non effractives de la NAFLD ne sont pas facilement accessibles aux Canadiens, car elles sont limitées ou ne bénéficient pas de la couverture d'un régime d'assurance-maladie provincial.
6. Il n'existe actuellement aucune ligne directrice au Canada pour le dépistage de la NAFLD dans le cadre du DT2.
7. Aucun traitement pharmacologique de la NAFLD n'est approuvé par Santé Canada.
8. Les connaissances cliniques sur la NAFLD sont insuffisantes chez la majorité des médecins et des professionnels de santé paramédicaux canadiens.<sup>6</sup>

### Les changements de paradigmes

Heureusement, la majorité des difficultés cliniques qui viennent d'être évoquées sont en passe d'être surmontées. Les associations médicales du monde entier préconisent désormais le dépistage systématique de la NAFLD chez les personnes atteintes de DT2, car le rapport coût-efficacité de cette approche s'avère avantageux.<sup>7-10</sup> Simultanément, il existe une progression du consensus sur les algorithmes non effractifs utilisés pour le dépistage de la NAFLD, associés à de récents résultats positifs des traitements ciblant la NAFLD.

Voici quelques-unes des caractéristiques cliniques les plus pertinentes de la NAFLD dans le DT2 (physiopathologie, terminologie, épidémiologie, diagnostic et traitement) dont les professionnels de la santé, y compris les endocrinologues et autres spécialistes du diabète, devraient être au courant.

### Définition, physiopathologie et terminologie de la NAFLD

La NAFLD est définie comme une accumulation de graisse intra-hépatique (stéatose) dans plus ou moins 5 % des hépatocytes, en l'absence de consommation excessive d'alcool (moins de 20 g/jour pour les femmes et moins de 30 g/jour pour les hommes). La NAFLD se caractérise par une accumulation de graisse dans le foie susceptible d'entraîner une inflammation et une fibrose (formation de cicatrices) menant à des lésions irréversibles, à une cirrhose, et finalement, à un carcinome hépatocellulaire. Outre les manifestations hépatiques potentiellement mortelles, la NAFLD est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de cancers extra-hépatiques et de néphropathies.<sup>7,9</sup>

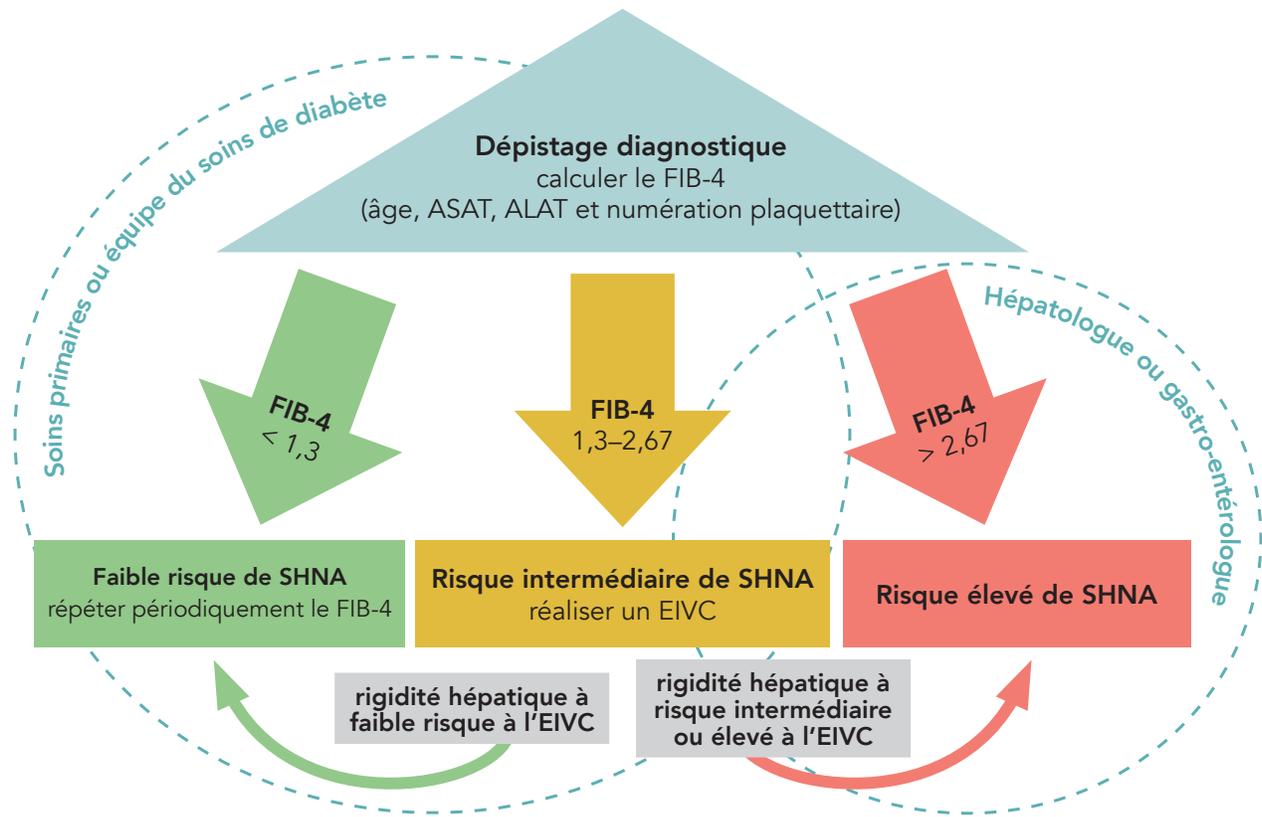
La NAFLD est une maladie évolutive qui englobe deux entités histologiques distinctes :

1. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : affection caractérisée par une histologie relativement bénigne et par une stéatose hépatique sans signe évident de lésions hépatocellulaires.
2. Stéatohépatite non alcoolique (SHNA) : processus pathologique plus grave caractérisé par une stéatose accompagnée d'une inflammation lobulaire et d'une ballonnisation des hépatocytes (mort cellulaire), avec ou sans fibrose (stades F1 à F4 déterminés par une biopsie du foie).

### Évolution du diagnostic et des parcours de soins cliniques thérapeutiques interdisciplinaires

La Figure 1 illustre une feuille de route pour le diagnostic de la NAFLD liée au DT2, et souligne la nécessité d'une approche interdisciplinaire où il incombe aux équipes de soins primaires et de soins du diabète de dépister les cas. L'orientation vers le service d'hépatologie (ou de gastro-entérologie, selon les possibilités d'accès locales) doit être envisagée dans le cas de difficultés diagnostiques ou pour le dépistage et la prise en charge des complications hépatiques chez les personnes exposées à un risque élevé de SHNA.

Au sein des équipes de soins primaires et de soins du diabète, le calcul du FIB-4 (indice de fibrose reposant sur 4 facteurs : âge, taux d'ASAT, taux d'ALAT et numération plaquettaire) peut être intégré aux dossiers médicaux électroniques (DME) afin de dépister et de classer les personnes en fonction de leur risque (faible, intermédiaire ou élevé) de développer une SHNA (disponible sur [www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4](http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4)).



**Figure 1 :** Parcours interdisciplinaire pour l’intégration du dépistage de la NAFLD dans la pratique clinique chez les personnes atteintes de DT2. FIB-4 : indice de fibrose reposant sur 4 facteurs; ALAT : alanine transaminase; ASAT : aspartate transaminase; EIVC : élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée. Avec l’aimable autorisation de Harpreet Bajaj, M.D.

Pour les personnes présentant un risque intermédiaire selon le FIB-4, une élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée (EIVC, par exemple FibroScan®) peut être réalisée dans un deuxième temps dans des centres de diagnostic ou d’hépatologie communautaires pour évaluer davantage le risque de SHNA. Une EIVC < 8 kPa est souvent associée à une rigidité hépatique à faible risque, tandis qu’une EIVC ≥ 12 kPa est probablement un signe de rigidité hépatique à risque élevé de développement d’une SHNA avec fibrose.

Dans la mesure où aucune pharmacothérapie pour la NAFLD ou la SHNA n’est approuvée par Santé Canada, les changements de comportement en matière de santé qui mettent l’accent sur la perte de poids<sup>11</sup> et l’abstinence de l’alcool demeurent les pierres angulaires de la prise en charge clinique. Certaines personnes atteintes de NAFLD et de DT2 accompagné d’un IMC élevé pourraient bénéficier d’une chirurgie bariatrique.<sup>12</sup>

Les essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ont démontré que certains médicaments anti-hyperglycémiques, par exemple les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1),<sup>13</sup> les

inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)<sup>14,15</sup> et la pioglitazone,<sup>16</sup> permettent d’inverser la stéatose hépatique et ralentissent la progression de la fibrose. Toutefois, aucun effet de ces médicaments antidiabétiques sur l’inversion de la fibrose n’a été observé dans ces études menées sur le court terme.

Récemment, les analyses intermédiaires de deux vastes essais à répartition aléatoire sur des traitements ciblant la SHNA, l’un évaluant l’acide obéticholique<sup>17</sup> (un analogue semi-synthétique des acides biliaires) et l’autre évaluant le resmétirom (un agoniste sélectif du récepteur des hormones thyroïdiennes ciblant le foie), ont montré des résultats positifs quant au principal critère d’évaluation de l’amélioration de la fibrose (1 stade ou plus) sans aggravation de la SHNA. Ces résultats positifs pourraient mener prochainement à l’approbation réglementaire de ces produits et d’autres nouvelles classes de médicaments contre la SHNA.

### Résumé

La NAFLD est une complication prévalente, et pourtant sous-diagnostiquée, du DT2. Les méthodes

de diagnostic non effractive et le consensus concernant les algorithmes de dépistage de la SHNA continuent d'évoluer rapidement. On s'attend à ce que les tests de biomarqueurs, par exemple l'indice FIB-4, deviennent bientôt la norme pour le dépistage de la NAFLD chez les personnes atteintes de DT2, tout comme l'utilisation du rapport albumine-créatinine urinaire pour le dépistage des néphropathies. De vastes essais à répartition aléatoire évaluant des médicaments contre la SHNA, y compris les antihyperglycémiques et les traitements ciblant le foie, sont en cours et ouvrent la voie à l'approbation réglementaire d'options thérapeutiques dans un proche avenir. Partout au Canada, il est nécessaire de déployer d'urgence tous les efforts de collaboration visant à la sensibilisation afin de combler les lacunes demeurant encore dans le secteur des soins cliniques, et permettre aux professionnels de la santé de commencer à évaluer et à prendre en charge la NAFLD en tant que complication non microvasculaire et non macrovasculaire courante du DT2.

## Divulgations financières

**Subventions/Soutien à la recherche :** Amgen, Anji, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Eli Lilly, Kowa, New Amsterdam, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Public Health Agency of Canada (PHAC), Sanofi

**Honoraires des conférenciers :** American Diabetes Association (ADA), Canadian Diabetes & Endocrinology Today, Canadian Hypertension Education Program (CHEP+), Canadian Society of Endocrinology & Metabolism (CSEM), Emirates Diabetes & Endocrine Society (EDES), Endocrine Society, International Diabetes Federation (IDF), LMC Physicians Inc., Medscape, Center for Advanced Clinical Solutions, Windsor Heart Institute

## Correspondance

Dr Harpreet S. Bajaj

**Courriel :** harpreet.bajaj@lmc.ca

## Références

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Swain MGR, Patel, K, Sebastiani, G, et al. NAFLD Disease Burden - Canada, 2019-2030: a modeling study. *CMAJ Open* 2020. 8(2):E429-36.
3. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-555.
4. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
5. Loomba, R, Abraham, M, Unalp, A, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943-951.
6. Sebastiani GR, Swain, MG, Patel, K. A Canadian survey on knowledge of non-alcoholic fatty liver disease among physicians. *Canadian Liver Journal* 2021;4(2):82-92.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
8. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S1-S2.
9. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
10. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1657-1669.
11. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021;115:154455.
12. Baldwin D, Chennakesavalu M, Gangemi A. Systematic review and meta-analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:2123-2130.
13. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-1124.
14. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018;61:1923-1934.
15. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:298-305.
16. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-640.
17. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184-2196.
18. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Madrigal announces additional positive results from the pivotal Phase 3 MAESTRO-NASH clinical trial of Resmetirom for the treatment of NASH with liver fibrosis. *Globe Newswire*. 6 Jan 2023 [accessed 18 Feb 2023]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/01/06/2584391/0/en/Madrigal-Announces-Additional-Positive-Results-from-the-Pivotal-Phase-3-MAESTRO-NASH-Clinical-Trial-of-Resmetirom-for-the-Treatment-of-NASH-with-Liver-Fibrosis>.