

Estimation du risque cardiovasculaire au cours de la stéatose hépatique non alcoolique

Cardiovascular risk estimation in non alcoholic fatty liver disease

Hayfa Romdhane, Myriam Cheikh, Rym Ennaifer, Yasmine Mahmoud, Wassila Bougassas, Houda Ben Nejma, Najet Bel Hadj.

Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Mongi Slim, La Marsa / Faculté de médecine de Tunis,

RÉSUMÉ

Introduction: La stéatose hépatique non alcoolique est en augmentation devant l'épidémie croissante du syndrome métabolique. Des données récentes suggèrent que cette hépatopathie pourrait représenter un véritable marqueur du risque cardio-vasculaire. Le but de notre étude était de calculer le risque cardiovasculaire et d'estimer la fréquence d'une insuffisance coronarienne infra-clinique par la réalisation d'une épreuve d'effort.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, menée sur une période d'un an incluant tous les patients suivis pour une stéatose hépatique non alcoolique. Nous avons réalisé, chez tous les patients, une épreuve d'effort et calculé le score ACC/AHA qui estime le risque de survenue de maladies cardiovasculaires athéroscléroseuses. Ce risque est jugé très élevé si le score est supérieur à 7,5.

Résultats : Nous avons inclus 103 patients. L'âge moyen était de 52 ans. Le sex-ratio (H/F) était de 0,3. Un diabète, une dyslipidémie ou une HTA étaient présents dans respectivement 45,6%, 48,5% et 38,8% des cas. Une obésité a été notée chez 69,9% de nos patients. Un syndrome métabolique était retrouvé chez 78,6% des patients. Le score ACC/AHA moyen était de $8,03 \pm 9$ et un score $> 7,5$ a été noté dans 35,9% des cas. L'épreuve d'effort était positive chez 12 patients (11,65%). Parmi eux, 11 ont eu une coronarographie dont 10 étaient normales et une a montré un réseau infiltré sans sténose significative et 2 ont eu un coro-scanner qui était sans anomalies significatives. En analyse univariée, la présence d'un syndrome métabolique ($p=0,05$), un tour de taille ≥ 94 cm chez les hommes et ≥ 80 cm chez les femmes ($p=0,019$), le diabète ($p=0,03$) étaient associées à un risque élevé de survenue d'accidents cardiovasculaires. En analyse multivariée, la seule variable indépendante associée à une épreuve d'effort positive était le diabète (OR à 4,5; $p=0,03$).

Conclusion : Au cours de la stéatose hépatique non alcoolique, il existe un sur-risque cardiovasculaire. Il serait alors nécessaire de prendre en compte ce sur-risque dans la surveillance des patients suivis pour cette hépatopathie afin de dépister précocement toute maladie cardiovasculaire.

Mots-clés

Stéatose hépatique, syndrome métabolique, risque cardiovasculaire, épreuve d'effort.

SUMMARY

Background: Nonalcoholic fatty liver disease is rising to the growing epidemic of metabolic syndrome. Recent data suggest that this liver disease may represent a real marker of cardiovascular risk. The aim of our study was to calculate cardiovascular risk and to estimate the frequency of subclinical coronary artery disease by conducting an exercise testing.

Methods : This is a prospective study conducted over a period of one year including all patients followed for non alcoholic fatty liver disease. We realized in all patients an exercise testing and we calculated the ACC / AHA score that estimates the risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease. This risk is considered very high if the score > 7.5 .

Results : We included 103 patients. The mean age was 52 years. The sex ratio (M/F) was 0.3. Diabetes, dyslipidemia and hypertension were present respectively in 45.6%, 48.5% and 38.8% of cases. Obesity was noted in 69.9% of our patients. Metabolic syndrome was found in 78.6% of patients. The ACC / AHA average score was 8.03 ± 9 and a score > 7.5 was noted in 35.9% of cases. The exercise testing was positive in 12 patients (11.65%). Of these, 11 underwent coronary angiography which was normal in 10 cases and showed a coronary artery infiltration without significant stenosis in only one case, and 2 patients underwent coro-scanner which was without significant anomalies. In univariate analysis, the presence of metabolic syndrome ($p = 0.05$), waist circumference ≥ 94 cm in men and ≥ 80 cm in women ($p = 0.019$), diabetes ($p = 0.03$) were associated with a high risk of developing cardiovascular events. In multivariate analysis, the only independent variable associated with a positive exercise testing was diabetes (OR 4.5, $p = 0.03$).

Conclusion : During non alcoholic fatty liver disease, there is an increased cardiovascular risk. It would be necessary to consider this excess risk in the surveillance of patients followed for non alcoholic liver disease to early detection of any cardiovascular disease.

Key- words

Fatty liver disease, cardiovascular risk, metabolic syndrome, exercise testing.

La stéatose hépatique non alcoolique est un diagnostic souvent retenu en pratique clinique. Sa prévalence est en augmentation devant l'épidémie croissante de l'obésité mais reste souvent sous estimée. Elle est désormais considérée comme la traduction hépatique du syndrome métabolique [1]. Supposée au départ bénigne, cette hépatopathie est actuellement associée à différentes anomalies du métabolisme glucidique et lipidique. Par ailleurs, la signification clinique de la stéatose hépatique en termes de survenue d'évènements cardio-vasculaires est controversée. Des données récentes suggèrent que cette hépatopathie pourrait représenter un véritable marqueur du risque cardio-vasculaire. En effet, le risque de décès par maladies cardiovasculaires est deux fois plus élevé en cas de stéatose hépatique non alcoolique et constitue la première cause de décès avant les néoplasies et les décès d'origine hépatique [2]. De toutes ces constatations, il paraît évident de considérer la stéatose hépatique non alcoolique comme un nouveau marqueur du risque cardio-vasculaire. Ceci aurait un impact important sur notre pratique clinique et imposerait une évaluation et une exploration cardiovasculaire systématique devant toute stéatose hépatique [2]. Les buts de notre étude étaient de calculer le risque cardio-vasculaire au cours de la stéatose hépatique non alcoolique et d'estimer la fréquence d'une insuffisance coronarienne infra-clinique par la pratique d'une épreuve d'effort.

MÉTHODES

Patients

Nous avons évalué prospectivement les patients ayant une stéatose hépatique non alcoolique suivis au sein de la consultation externe de gastro-entérologie de l'hôpital Mongi Slim de La Marsa entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013. Le diagnostic de stéatose hépatique était retenu sur les critères de l'échographie abdominale qui montre un foie hyperéchogène par rapport au cortex rénal [2] et qui était indiquée devant des douleurs de l'hypochondre droit ou des épigastralgies non expliquées par les données de la fibroscopie œso-gastro-duodénale, une élévation modérée des transaminases ou de la γ GT ou une hépatomégalie à l'examen clinique. Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 40 et 75 ans et la disponibilité d'une épreuve d'effort.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : hépatopathie chronique au stade de cirrhose, une sérologie virale B ou C positive, un bilan immunologique positif, éthylisme chronique, une contre-indication à l'épreuve d'effort, antécédents d'une coronaropathie documentée et les femmes enceintes.

Recueil des données

Chez tous les patients, nous avons précisé les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques,

les habitudes, les facteurs de risque cardiovasculaire et l'existence d'un syndrome métabolique selon les critères de l'IDF [3].

Nous avons calculé chez tous les patients le score ACC/AHA en utilisant une application androidé représentée sur la figure n°1. Ce score prédit le risque de développer une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse à 10 ans et sur la vie entière chez les patients de 40 ans à 75 ans. Ce risque est jugé très élevé si le score est supérieur à 7,5. Ce score tient compte du sexe, de l'âge, de l'ethnie, des valeurs de la pression artérielle systolique, de l'HDL cholestérol, du cholestérol total et de la présence d'un diabète ou d'un tabagisme. Nous avons réalisé aussi chez tous les patients une épreuve d'effort afin de rechercher une insuffisance coronarienne infra-clinique.

Figure 1: Application androidé permettant de calculer le score ACC/AHA

Analyse statistique

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 19.0. Nous avons procédé initialement à une étude descriptive en calculant des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé les moyennes, les médianes et les écarts-types pour les variables quantitatives. La recherche des variables associées à un risque cardiovasculaire élevé ou d'une épreuve d'effort positive lors de la stéatose hépatique a été faite d'abord par une étude univariée. Celle-ci a été complétée par une analyse multivariée en régression logistique afin d'identifier les facteurs liés de façon indépendante à la survenue de maladies cardiovasculaires. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques cliniques des patients

Cent trois patients ont été inclus, d'âge moyen de 52 ans avec des extrêmes allant de 40 à 74 ans. Les sujets âgés de plus de 50 ans représentaient plus de 50% de la population. Le sex-ratio (homme/femme) était de 0,3 (24/79).

Facteurs de risque cardiovasculaires

Des antécédents de diabète, de dyslipidémie ou d'HTA étaient présents dans respectivement 45,6% (n=47), 48,5% (n=50) et 38,8% des cas (n=40). Dix huit patients (17,5%) étaient tabagiques. Vingt neuf patients avaient un seul facteur de risque cardiovasculaire et 48,5% des patients avaient au moins 2 facteurs de risque.

Circonstances de Découverte

La stéatose hépatique a été découverte à l'occasion de douleurs de l'hypochondre droit dans 27,2% des cas (n=28), d'une cytolysé hépatique dans 18,4% des cas (n=19) et fortuitement dans 54,4% des cas (n=56).

Données anthropométriques

L'IMC moyen était de 31,5±4,7 Kg/m² (extrêmes de 21,14 à 49 Kg/m²). Le TT moyen était de 111,3±12,3 cm (111,21±13,8 cm chez les hommes et 111,33±11,9 cm chez les femmes).

Un surpoids, une obésité et une obésité morbide ont été notés respectivement dans 23,3%, 65% et 4,9% des cas. Caractéristiques biologiques

Bilan hépatique

Une cytolysé variant de 1,5 fois la normale à 3 fois la normale a été notée chez 35 patients (34%). Une augmentation du taux moyen de α GT variant de 1,5 fois la normale à 5 fois la normale a été retrouvée dans 28,2% (n=29) des cas et une augmentation du taux moyen de PAL variant de 1,5 fois la normale à 3 fois la normale dans 19,4% (n=20) des cas.

Bilan lipidique

Une dyslipidémie a été notée dans 50 patients (48,5%) avec un taux moyen des triglycérides de 1,68±0,89 mmol/l, du cholestérol total de 5,52±1,28 mmol/l et du HDL cholestérol de 1,22±0,36 mmol/l. Vingt cinq patients (24,3%) étaient sous statines.

Syndrome métabolique

Un syndrome métabolique était noté chez 78,6% des patients (n=81).

Quarante patients avaient 3 critères, 32 patients avaient 4 critères et 9 patients avaient 5 critères.

Données du score ACC/AHA

Le score ACC/AHA était en moyenne de 8,03±9 avec des

extrêmes allant de 0 à 49,9:

- 52,42% (n=54) des patients avaient un score inférieur ou égal à 5
- 11,65% (n=12) des patients avaient un score entre 5,01 et 7,5
- 35,9% (n=37) des patients avaient un score supérieur à 7,5

Données de l'épreuve d'effort

L'épreuve d'effort était positive chez 12 patients (11,65%) avec une FMT moyenne de 91,71±10,26%. Parmi les patients ayant une épreuve d'effort positive, 11 ont eu une coronarographie dont 10 étaient normales et une a montré un réseau infiltré sans sténose significative. Deux patients ont eu un coroscanner qui était normal dans un cas et a montré un pont myocardique dans l'autre cas. Facteurs de risque de survenue d'accidents cardiovasculaires

Selon le score ACC/AHA

La présence d'un syndrome métabolique (p=0,05 ; OR=3,09), un tour de taille \geq 94 cm chez les hommes et \geq 80 cm chez les femmes (p=0,019; OR=0,34) avec un seuil de 115 cm chez les femmes et le diabète (p=0,03 ; OR=4,1) étaient significativement associés à une majoration du risque cardio-vasculaire.

En revanche, l'âge, le sexe masculin, le tabac, l'HTA, la dyslipidémie, l'IMC et la présence d'une α GT élevée ou d'une cytolysé n'avaient pas de relation significative avec la survenue d'accidents cardiovasculaires au cours de la stéatose hépatique non alcoolique. Le tableau n°1 résume ces résultats.

Tableau 1 : Etude comparative des caractéristiques biologiques des patients RCV (+) et RCV (-)

Caractéristiques	RCV(+) n=37	RCV(-) n=66	P	OR (IC 95%)
Hépatomégalie (n)	7(18,9%)	6(9,09%)	0,15	
IMC (kg/m ²)	31,07	31,7	0,495	
Surpoids (n)	9(24,3%)	15(22,7%)	0,85	
Obésité (n)	24(64,8%)	43(65,1%)	0,97	
Obésité morbide (n)	0(0%)	5(7,6%)	0,08	
TT (cm) (H : \geq 94, F : \geq 80)	34(91,9%)	66(100%)	0,019	0,34 [0,25-0,45]
Triglycérides(mmol/L)	1,66±0,83	1,7±0,93	0,837	
α GT élevée (n)	9(24,3%)	20(30,3%)	0,51	
Cytolysé (n)	15(40,5%)	20(30,3%)	0,29	
SM (n)	33(89,2%)	48(72,7%)	0,05	3,09 [0,96-9,9]

RCV(+) : patients ayant un risque cardio-vasculaire élevé, RCV(-) : patients n'ayant pas un risque cardio-vasculaire élevé, n : nombre de patients, H : hommes, F : femmes, TT: tour de taille, IMC: indice de masse corporelle, OR : Odds Ratio, E : extrêmes, IC : intervalle de confiance, SM: syndrome métabolique.

Selon l'épreuve d'effort

La seule variable indépendante associée à une épreuve d'effort positive était le diabète (OR 4,5; [1,13 – 18,56]) mais il s'agit d'un facteur de risque connu des maladies cardiovasculaires même en dehors de la stéatose hépatique non alcoolique. Ces résultats sont résumés dans le tableau n°2.

Tableau 2 : Etude comparative des caractéristiques cliniques des patients EE (+) et EE (-)

Caractéristiques	EE(+) n=12	EE(-) n=91	P	OR (IC 95%)
Age (ans)	54,42±9,24	54,78±8,5	0,9	
Sexe masculin (n)	3(25%)	21(23,07%)	0,88	
Tabac (n)	0(0%)	18(19,8%)	0,09	
Diabète (n)	9(75%)	38(41,7%)	0,03	4,1[1,06-16,5]
HTA (n)	7(58,3%)	33(36,2%)	0,14	
Dyslipidémie (n)	6(50%)	44(48,3%)	0,91	
Hépatomégalie (n)	0(0%)	13(14,3%)	0,16	
IMC (kg/m ²)	31,65±3,1	31,47±4,9	0,9	
Surpoids (n)	3(25%)	21(20,07%)	0,88	
Obésité (n)	9 (75%)	58(63,7%)	0,44	
Obésité morbide (n)	0(0%)	5(5,5%)	0,4	
TT (cm)	115±8,7	110,8±12,6	0,27	
Cholestérol total (mmol/L)	5,47±1,3	5,53±1,29	0,88	
HDL cholestérol (mmol/L)	1,3±0,39	1,2±0,36	0,41	
Triglycérides (mmol/L)	1,62±0,66	1,69±0,92	0,79	
αGT élevée (n)	3(25%)	26(28,6%)	0,8	
Cytolyse (n)	5(41,6%)	30(32,9%)	0,6	
SM (n)	11(91,6%)	70(76,9%)	0,24	

EE(+): patients ayant une épreuve d'effort positive, EE(-): patients ayant une épreuve d'effort négative, n: nombre de patients, TT: tour de taille, IMC: indice de masse corporelle, OR: Odds Ratio, IC: intervalle de confiance, SM: syndrome métabolique

DISCUSSION

Dans notre étude, le risque de survenue de maladies cardiovasculaires au cours de la stéatose hépatique non alcoolique a été estimé par le calcul du score ACC/AHA et par la pratique d'épreuve d'effort. Un risque cardiovasculaire très élevé, estimé par le score ACC/AHA, a été noté chez 35,9% de nos patients. Dans la littérature, aucune étude utilisant ce score dans l'évaluation du risque cardiovasculaire au cours de la stéatose hépatique n'a été retrouvée vu que ce score est d'introduction très récente. Par contre, une association étroite entre la sévérité histologique de la stéatose hépatique et le risque de maladies cardiovasculaires calculé selon le score de Framingham a été démontrée, et ce indépendamment de la présence de diabète ou d'une obésité [4]. Dans notre étude, l'épreuve d'effort était positive chez seulement 12 patients dont environ la moitié avait un score ACC/AHA très élevé. Aucune étude n'a évalué le risque cardiovasculaire au cours de la stéatose hépatique par la pratique d'une épreuve d'effort. Dans la littérature, il a été démontré que chez les patients atteints

d'une stéatose hépatique prouvée histologiquement la prévalence globale de maladies cardio-vasculaires était de 6,63% et ce indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et de la présence d'un diabète [5]. D'autre part, il a été retrouvé un risque accru de maladies cardio-vasculaires en cas de stéatose hépatique indépendamment de l'obésité et des autres facteurs pronostiques [6]. Il a été aussi démontré que la stéatose hépatique était associée à un risque élevé de développer une HTA [7]. Dans notre étude, la prévalence de l'HTA était de 38,8%. Concernant les facteurs de risque, la survenue d'événements cardiovasculaires au cours de la stéatose hépatique est classiquement corrélée au syndrome métabolique et le diabète [8,9]. Ces données corroborent nos résultats. Le seul facteur indépendant de survenue de maladies cardiovasculaires dans notre étude était le diabète. Des études ont montré une influence de l'augmentation des ALAT et de la αGT dans la survenue de maladies cardiovasculaires au cours de la stéatose hépatique mais ces facteurs n'ont pas été observés dans notre travail [10-15].

Notre étude est la première étude tunisienne sur ce sujet. Elle souffre néanmoins de certaines limites dont l'absence de groupe contrôle, l'absence de critère histologique permettant de différencier entre stéatose pure et stéatohépatite et son caractère monocentrique qui représente en lui-même un biais de sélection. Par ailleurs, le risque cardiovasculaire est probablement surestimé vu que le score ACC/AHA s'applique à une population nord-américaine et tend à surestimer le risque cardiovasculaire global. Cependant, le caractère transversal de l'étude et donc l'absence de suivi de nos patients ne nous a pas permis d'estimer l'incidence réelle des événements cardiovasculaires. De même, certains de nos résultats significatifs sont à relativiser en raison de leur faible puissance statistique due au faible effectif de la série. Ces orientations devraient donc être ultérieurement confirmées dans une étude prospective, randomisée, voire multicentrique avec une puissance statistique plus importante afin de confirmer nos résultats.

CONCLUSION

La stéatose hépatique non alcoolique est une pathologie fréquente et potentiellement grave mais bien souvent sous-diagnostiquée. Elle représente une charge importante de nos jours en santé publique, essentiellement à cause de ses complications à long terme notamment cardiovasculaires. Il faudra proposer une prise en charge multidisciplinaire de la stéatose hépatique et sensibiliser nos confrères des autres spécialités à rechercher une stéatose hépatique chez les patients diabétiques, hypertendus ou dyslipidémiques.

Références

1. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2013;167:1109-17.
2. Castera L. Noninvasive tools for the diagnosis of steatosis and fibrosis in patients with NAFLD. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2009;33:405-12.
3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:295-300.
4. Hudson S, Bhatia L, Mc Cormick KG, Bateman A, Nash K, Curzen NP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease severity is related to increased cardiovascular risk independently of hyperglycaemia and obesity. *Diabetologia* 2011;54:S110.
5. Domanski JP, Park SJ, Harrison SA. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histologic severity matter? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:427-30.
6. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:4838-42.
7. Lopez-Suarez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzalez J, Beltran-Robles M, Canas-Hormigo F, Bascunana-Quirell A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and non hypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1011-7.
8. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:1212-8.
9. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2005;54:3541-6.
10. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004;8:521-33.
11. Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, Dalpiaz A. Narrative review: Hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:946-56.
12. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke.* 2000;31:1851-5.
13. Kozakova M, Palombo C, Eng MP, Dekker J, Flyvbjerg A, Mitrou A, et al. Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. *Hepatology.* 2012;55:1406-15.
14. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis.* 2007;191:391-6.
15. Wang CC, Lin SK, Tseng YF, Hsu CS, Tseng TC, Lin HH, et al. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1411-6.