



**HAL**  
open science

# Évaluation non invasive de la fibrose hépatique dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique pédiatrique

Marion Creuzé

► **To cite this version:**

Marion Creuzé. Évaluation non invasive de la fibrose hépatique dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique pédiatrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01905745

**HAL Id: dumas-01905745**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01905745v1>**

Submitted on 26 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2017-2018

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**  
*Diplôme d'État*

Par Marion Creuzé

Née le 11 mars 1988, à Fontenay-Aux-Roses

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2018 à Rouen

**EVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE  
HÉPATIQUE DANS L'HÉPATOPATHIE  
STÉATOSIQUE NON ALCOOLIQUE PÉDIATRIQUE**

*NON INVASIVE EVALUATION OF HEPATIC FIBROSIS IN  
PEDIATRIC NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE*

Directeur de thèse : Professeur Patrick Tounian

Président du Jury : Professeur Pascale Schneider

Membres du Jury : Professeur Patrick Tounian  
Professeur Emmanuel Gonzales  
Docteur Odile Goria

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie

Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique

Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> la santé	Législation pharmaceutique et économie de
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie



### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
M. Jonathan <b>HEDOUIN</b>	Chimie Organique
Mme Barbara <b>LAMY-PELLETER</b>	Pharmacie Galénique

<h2>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</h2>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                  UFR    Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                              UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                          UFR    Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                      UFR    Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**                      UFR    Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal **BOULET**                                      UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**                                UFR    Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ**                                    UFR    Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**                                UFR    Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**                                 UFR    Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*     *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## REMERCIEMENTS

*J'adresse mes plus respectueux remerciements au Professeur Patrick Tounian pour sa disponibilité, son aide et son soutien dans ce travail. Je le remercie également de m'avoir fait partager sa passion pour la nutrition et la gastroentérologie pédiatriques et pour le riche enseignement prodigué au sein de son service.*

*Je remercie le Professeur Béatrice Dubern pour son écoute et ses précieux conseils concernant ma formation en hépato-gastropédiatrie.*

*Je tiens à remercier le Professeur Pascale Schneider pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.*

*Je tiens également à remercier le Professeur Emmanuel Gonzales et le Docteur Odile Gorla pour leur participation au jury de soutenance.*

*A tous mes Maîtres, PU-PH, PH, CCA, Assistants, Co-internes. Qu'ils soient tous assurés de ma sincère gratitude.*

*Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de ces années de formation.*

*A ma famille, mes amis, et en particulier à Antoine pour leur soutien indéfectible. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus sincères remerciements.*

## ABRÉVIATIONS

<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase	<b>IQR</b>	Inter-Quartile
<b>APRI</b>	Asat / Platelet Ratio Index	<b>NAFLD</b>	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
<b>ASAT</b>	Aspartate Aminotransférase	<b>NASH</b>	Non Alcoholic SteatoHepatitis
<b>CAP</b>	<u>Controlled Attenuation Parameter</u>	<b>NFS</b>	NAFLD Fibrosis Score
<b>CRP</b>	Protéine C Réactive	<b>OR</b>	Odd Ratio
<b>FIB4</b>	Fibrosis 4	<b>PAL</b>	Phosphatase Alcaline
<b>GGT</b>	Gamma Glutamyl Transférase	<b>PNFI</b>	Pediatric NAFLD Fibrosis Index
<b>HDL</b>	Hight Density Lipoprotein Cholesterol	<b>PNFS</b>	Pediatric NAFLD Fibrosis Score
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis Model Accessment Of Insuline Resistance	<b>PNPLA3</b>	Patatin-like Phospholipase Domain-Containing
<b>IC</b>	Intervalle De Confiance	<b>TNF-alpha</b>	Tumor Necrosis Factor-alpha
<b>IMC</b>	Indice De Masse Corporelle	<b>UGT1A1</b>	UDP-GlycosylTransferase 1 polypeptide A1
<b>IOTF</b>	International Obesity Task Force		

## RÉSUMÉ

Introduction : L'hépatopathie stéatosique non alcoolique (NAFLD) est une pathologie fréquente chez l'enfant obèse. Son évolution est le plus souvent bénigne, mais la survenue d'une fibrose hépatique est possible et constitue un facteur pronostique important qui demande donc à être dépisté. Cependant, peu d'études pédiatriques se sont intéressées aux facteurs prédictifs de fibrose hépatique. L'objectif de notre travail était de rechercher un score prédictif de fibrose hépatique chez l'enfant obèse à l'aide d'une méthode d'exploration non invasive.

Méthode : Un Fibroscan a été réalisé chez 100 enfants consécutifs de 6 à 19 ans ayant une obésité sévère. Ils ont été séparés en 2 groupes selon la présence ou non de fibrose hépatique. Les paramètres cliniques tels que l'IMC, l'ethnie, le sexe, l'âge, l'âge du rebond d'adiposité, le stade pubertaire, les antécédents familiaux, la tension artérielle, la présence d'acanthosis nigricans, et biologiques, comme la ferritinémie, la CRP, le HOMA, les taux sanguins de plaquettes, d'ASAT, d'ALAT, de GGT, de triglycérides, de cholestérol et de HDL, ont été étudiés. Une régression logistique multivariée avec bootstrap a été réalisée pour déterminer un modèle prédictif de fibrose hépatique.

Résultats : 64% des patients avaient une stéatose hépatique et 16% une fibrose hépatique significative. Après tests univariés, 5 variables étaient significativement différentes dans les 2 groupes : l'ethnie ( $p=0.03$ ), la ferritinémie ( $p=0.01$ ), les ALAT ( $p=0.03$ ), l'IMC ( $p=0.004$ ), et la triglycéridémie ( $p=0.05$ ). Après régression logistique avec bootstrap, le modèle comprenant les variables ethnie et ALAT était le plus significatif. Dans ce modèle, ces 2 variables étaient incluses dans plus de 750 cas sur les 1000 testés. Les odds ratio ajustés pour l'ethnie blanche était à 4.95 (IC95% [1.38-17.84]) et pour les ALAT à 1.05 (IC95% [1.01-1.09]). Le score prédictif établi avec ces 2 variables est cependant peu discriminant en pratique courante.

Conclusion : Notre travail n'est pas parvenu à mettre en évidence un score prédictif pertinent permettant de sélectionner les enfants obèses susceptibles de développer une fibrose hépatique. L'ethnie étant la variable la plus discriminante pour prédire la survenue d'une fibrose hépatique, cela souligne le rôle essentiel de la génétique dans l'évolution défavorable des stéatoses hépatiques chez les enfants obèses.

Mots clés : obésité, pédiatrie, NAFLD, fibrose, non invasif.

## INTRODUCTION

L'hépatopathie stéatosique non alcoolique ou NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) est la plus fréquente des hépatopathies pédiatriques dans les pays industrialisés [1]. Sa prévalence est d'environ 10% chez l'enfant [1-3]. Elle comprend un large spectre d'atteintes hépatiques allant de la simple stéatose (NAFLD non sévère) à la stéatohépatite (NASH) avec ou sans fibrose associée (NAFLD sévère) qui peut évoluer dans de rares cas chez l'enfant vers la cirrhose [4]. Sa définition est histologique, il s'agit d'une accumulation excessive de triglycérides dans plus de 5% des hépatocytes avec ou sans inflammation et en association ou non avec une fibrose hépatique [1, 4].

Alors que la stéatose hépatique est une pathologie bénigne, la NASH et la fibrose hépatique sont responsables d'une morbi-mortalité chez l'adulte [1, 5]. L'histoire naturelle de la NAFLD chez l'enfant reste encore mal caractérisée. La présence de fibrose est un facteur pronostique important de NAFLD et un facteur prédictif de cirrhose [6].

La physiopathologie de la NAFLD est mal établie, faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques [1, 3]. L'obésité est le facteur de risque principal de la NAFLD [2, 7], mais la prédisposition génétique joue un rôle fondamental dans la gravité de l'atteinte [1-3, 6]. En effet, de nombreuses études ont montré que certains variants génétiques sont impliqués dans le développement et la sévérité des NAFLD [1, 3], notamment des gènes de la lipogenèse et de l'inflammation. Le gène PNPLA3 (Patatin-like Phospholipase Domain-Containing) codant pour la protéine adiponutrine intervenant dans le métabolisme des lipides, et les gènes de l'interleukine 6 et du Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha qui interviennent dans l'inflammation [1, 3, 8-9] sont parmi les principaux. Il existe également des gènes protecteurs des NAFLD, comme le gène UGT1A1 (UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1) impliqués dans la maladie de Gilbert [1].

Les scores utilisés chez l'adulte pour prédire la fibrose hépatique à partir de paramètres biologiques et cliniques comme le score non invasif de fibrose de la NAFLD (NFS), le FIB-4 (Fibrosis 4) ou le APRI (ASAT / platelet ratio index) ne sont pas adaptés à l'enfant [6, 10-11]. Peu d'études pédiatriques ont été



menées pour établir des facteurs prédictifs de fibrose hépatique. Néanmoins, quelques études ont montré que l'indice de masse corporelle (IMC) [12], la circonférence abdominale [1, 11], l'hypertriglycéridémie [6], les taux sanguins d'Alanine Aminotransférase (ALAT) [6] et d'Aspartate Aminotransférase (ASAT) [6] étaient corrélés positivement à la fibrose hépatique.

La biopsie hépatique est le gold standard pour diagnostiquer la NAFLD [1, 5] mais elle ne doit pas être utilisée comme outil de dépistage [3, 5]. Pendant longtemps, l'échographie était le principal outil de dépistage de la NAFLD. En 2002, un nouvel outil non invasif, le Fibroscan, a démontré sa supériorité sur l'échographie dans l'évaluation de la stéatose hépatique. En effet, l'échographie ne décèle la stéatose que lorsque plus de 20% des hépatocytes sont atteints, alors que le Fibroscan permet de quantifier la stéatose hépatique et n'a pas de seuil de détection de stéatose [1, 16]. Il permet également de définir l'élasticité du foie, témoin du degré de fibrose hépatique [3-4, 10, 13].

L'objectif de notre étude était de définir des facteurs prédictifs non invasifs de fibrose hépatique dans une cohorte d'enfants atteints d'obésité sévère en utilisant le Fibroscan comme outil de dépistage.

## **MÉTHODE**

### **Population étudiée**

Tous les enfants obèses âgés de 6 à 19 ans ayant bénéficié d'un Fibroscan et d'un bilan biologique lors de la même hospitalisation à l'hôpital Trousseau (Paris, France) entre septembre 2016 et juillet 2018 ont été prospectivement inclus. L'obésité a été définie selon les critères de l'IOTF (International Obesity Task Force) [14]. Les patients avec des hépatopathies non liées à l'obésité ainsi que les patients ayant une obésité syndromique ou ceux ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique ont été exclus de l'étude.

### **Paramètres cliniques**

Les paramètres cliniques (poids, taille, IMC, ethnique, âge, âge du rebond d'adiposité, antécédents familiaux d'obésité au 1<sup>er</sup> degré, sexe, stade pubertaire, tension artérielle, présence d'acanthosis nigricans) ont été collectés lors de la même hospitalisation.

L'IMC correspondait au calcul suivant : poids (kilogrammes) / taille (mètre) au carré et était exprimé en Z score selon les normes françaises. La pression artérielle était considérée comme normale lorsque les pressions artérielles systoliques et diastoliques étaient strictement inférieures au 90<sup>ème</sup> percentile [15]. Le stade pubertaire a été défini par la classification de Tanner. L'ethnie de chaque patient a été définie comme noire si l'un des deux parents était d'origine africaine ou blanche dans les autres cas.

### **Paramètres biologiques**

Les paramètres biologiques (ALAT, ASAT, gamma glutamyl transférase (GGT), ferritinémie, Homeostasis Model Assessment of insuline resistance (HOMA-IR), protéine C réactive (CRP), plaquettes, triglycérides, cholestérol, et High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL)) ont été collectés lors de la même hospitalisation. Le score HOMA-IR était un témoin d'insulinorésistance et correspondait au calcul suivant : insulïnémie à jeun (mmol/L) x glycémie à jeun (mmol/L) /22.5.

### **Mesures de l'élasticité du foie et de l'atténuation ultrasonore ou CAP (Controlled Attenuation**

#### **Parameter)**

Les valeurs de l'élasticité du foie, un marqueur de fibrose hépatique, et de la CAP, un marqueur de stéatose hépatique, ont été obtenues grâce au Fibroscan (Fibroscan 502 Touch, Echosens, Paris, France) selon les instructions du fabricant.

Les mesures de l'élasticité et de la CAP ont été prises simultanément en utilisant une sonde M (diamètre 9 mm) ou XL (diamètre 12 mm) selon les instructions données par l'appareil.

Ces mesures ont été prises au niveau du 11<sup>ème</sup> espace intercostal droit, à l'intersection entre la ligne xiphoïde et la ligne axillaire moyenne, alors que le patient était en décubitus dorsal avec le bras droit en abduction maximale.

La CAP est une mesure de l'atténuation de l'onde ultrasonore dans le foie à 2.5 MHz (sonde XL) ou 3.5 MHz (sonde M) qui a été réalisée en même temps que la mesure de l'élasticité. La mesure finale de CAP, entre 100 et 400 décibels par mètre (dB/m) correspondait à la médiane de CAP de 10 mesures valides. Selon les données de la littérature, plusieurs seuils de CAP ont été proposés [16-18] pour définir la stéatose variant de 243 à 289 dB/m. Nous avons choisi le cut-off de 249 dB/m pour la stéatose, en se basant sur l'étude de Ferraioli et al. réalisée chez 305 enfants obèses [16].

La mesure finale de l'élasticité était exprimée en kilopascals (kPa) et correspondait à la valeur médiane d'élasticité après 10 mesures valides. Selon les données de la littérature [13, 19-20], le seuil d'élasticité a été établi à 7 kPa pour une fibrose significative (F2-F4 selon la classification de Kleiner ; [4, 21]) [19-20], à 8.6 kPa pour une fibrose avancée ( $\geq$ F3) [22] et 11.5 kPa pour une fibrose F4 [22]. Nous avons défini la présence d'une fibrose hépatique par une élasticité supérieure ou égale à 7 kPa.

Pour chaque patient, un taux de succès était calculé et correspondait au ratio du nombre de mesures valides sur le nombre total de mesures (exprimé en pourcentage). Nous avons considéré les mesures de l'élasticité et de la CAP médianes valides lorsque les 10 mesures valides avaient un taux de succès supérieur ou égal à 60% et un rapport intervalle inter-quartile (IQR) sur la médiane (IQR/médiane) inférieur ou égal à 30 % [13, 16]. Les patients qui avaient un ratio supérieur à 30% ont été exclus de l'étude.

### **Analyses statistiques :**

Nous avons réparti nos patients en 2 groupes, l'un présentant une fibrose hépatique (élasticité supérieure ou égale à 7 kPa) et l'autre sans fibrose hépatique (élasticité strictement inférieure à 7 kPa).

Ces 2 groupes ont tout d'abord été comparés par des tests univariés : un test de Wilcoxon Mann-Whitney a été utilisé pour les variables quantitatives et un test de Fischer exact pour les variables

qualitatives (un test du Chi-deux n'a pu être réalisé pour ces variables devant un effectif théorique inférieur à 10).

Afin d'identifier des facteurs prédictifs de fibrose, nous avons réalisé une régression logistique pas à pas à partir de 1000 échantillons bootstrap de 100 observations [5-6]. Quatre modèles de régression logistique multivariés ont été établis pour déterminer la présence ou non d'une corrélation entre nos variables étudiées et la fibrose hépatique. La variable fixe étudiée était la présence ou non de fibrose hépatique (1 = oui ; non = 0).

Pour chacun des modèles, les variables utilisées pour la régression stepwise étaient différentes :

- Le modèle 1 incluait l'IMC (variable continue), le taux sanguin de triglycéride (variable continue), la ferritinémie (variable continue), le taux sanguin d'ALAT (variable continue), et l'ethnie (noire = 1 ; blanche = 0).
- Le modèle 2 différait du premier par la non inclusion de la variable triglycéridémie.
- Le modèle 3 différait du modèle 2 par la non inclusion de la ferritinémie.
- Le modèle 4 différait du modèle 3 par la non inclusion de l'IMC.

Les Odds Ratio (OR) des variables explicatives présentes dans plus de 750 cas sur les 1000 cas testés après bootstrap ont été calculés ainsi que leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Les différences observées ont été considérées significatives lorsque la *p value* était inférieure à 0.05.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS institute, Inc., Cary, NY, USA).

## **RESULTATS**

### **Population étudiée (figure 1)**

Sur les 113 participants de notre étude, 100 répondaient aux critères d'inclusion (âge 0-19 ans, obésité non syndromique et non opérée, ratio IQR/médiane inférieur à 30%, réalisation du Fibroscan et du bilan sanguin lors de la même hospitalisation).

Parmi les 13 patients exclus, 2 avaient un ratio IQR/médiane supérieur à 30% dont un avait également une obésité syndromique (Prader Willi), 1 patient avait subi une chirurgie bariatrique et 10 patients avaient été vus en consultation avec un bilan sanguin réalisé en ville.

### **Prévalences de la stéatose hépatique et de la fibrose hépatique**

Sur les 100 enfants obèses inclus, 64 avaient une stéatose hépatique.

Les enfants de moins de 10 ans (N=9) étaient significativement plus présents dans le groupe sans stéatose que dans le groupe avec stéatose (6/36 dans le groupe sans stéatose versus 3/64 dans le groupe stéatose ;  $p = 0.045$ ).

65.6% des patients ayant une NAFLD avaient un bilan hépatique normal et 80.3% avaient un taux sanguin d'ALAT normal.

16 patients ont présenté une fibrose hépatique significative (F2-F4) (élasticité  $\geq 7$  kPa) soit 25.0% des NAFLD, 7 patients ont présenté une fibrose hépatique avancée (F3-F4) (élasticité  $\geq 8.6$  kPa) soit 10.9% des NAFLD et 1 patient a présenté une élasticité supérieure à 11.5 kPa donc une fibrose F4. Aucun des enfants âgés de moins de 10 ans ne présentait de fibrose hépatique.

### **Caractéristiques des groupes avec fibrose et sans fibrose hépatiques (Tableau I et Tableau II)**

Le **Tableau I** présente les caractéristiques des enfants obèses avec et sans fibrose hépatique. Le Z score de l'IMC de notre population d'obèses était significativement plus élevé dans le groupe avec fibrose

que dans le groupe sans fibrose ( $p = 0.004$ ). La ferritinémie ( $p = 0.01$ ), les taux sanguins de ALAT ( $p = 0.03$ ) et de triglycérides ( $p = 0.05$ ) étaient également significativement plus élevés dans le groupe avec fibrose hépatique que dans le groupe sans fibrose. L'ethnie noire était moins présente dans le groupe avec fibrose que dans le groupe sans fibrose hépatique ( $p = 0.03$ ). La CAP était significativement plus élevée dans le groupe avec fibrose ( $p = 0.01$ ). Les autres caractéristiques n'étaient pas statistiquement différentes entre les 2 groupes.

Après régression logistique à une variable explicative (**Tableau II**), l'IMC (OR 1.28 ;  $p = 0.01$ ), la ferritinémie (OR 1.01,  $p = 0.02$ ), et le taux sanguin de ALAT (OR 1.05,  $p = 0.02$ ) étaient significativement plus élevés, et l'ethnie blanche était plus présente (OR 3.53,  $p = 0.03$ ) dans le groupe avec fibrose hépatique comparativement au groupe sans fibrose.

#### **Facteurs prédictifs de fibrose hépatique (Tableau III et Tableau IV)**

Devant notre effectif de 100 patients, nous avons réalisé secondairement une régression logistique multivariée pas à pas à partir de 1000 échantillons bootstrap de taille 100. L'objectif était de trouver le meilleur modèle pour prédire la fibrose hépatique à partir de nos variables cliniques et biologiques. 4 modèles ont été testés.

Dans le modèle 1, la variable ethnie était incluse pour 634 cas sur les 1000 testés. À contrario, la variable triglycéridémie n'était incluse dans le modèle que dans 89 cas sur 1000. Dans les modèles 2 et 3 la variable ethnie était respectivement incluse dans 659 et 756 cas sur les 1000 testés tandis que la variable ferritinémie dans le modèle 2 n'était incluse que dans 327 cas et la variable IMC dans 470 cas sur 1000.

Dans le modèle 4, les variables ALAT et ethnie ont été incluses dans plus de 75% des cas obtenus avec la régression stepwise.

Le modèle 4 de régression logistique multivariée pour prédire la fibrose hépatique était défini par la formule suivante :

$$Z = -3.7890 + 0.0448xALAT + 1.6000xethnie$$

*Avec :*

*Ethnie noire = 1*

*Ethnie blanche = 0*

La probabilité qu'un individu ait une fibrose significative (F2-F4) était alors définie par la formule

suivante : 
$$p = \frac{e^z}{1+e^z}$$

D'autre part, lorsque l'on a effectué une régression logistique stepwise sur notre échantillon de 100 patients, le modèle contenant ALAT et ethnie était également le plus significatif pour prédire une fibrose ( $p < 0.001$ ). Le test de Mann Whitney entre ALAT et ethnie (ethnie noire = 1 ; ethnie blanche = 0) a montré qu'il n'existait pas de lien entre ces 2 variables ( $p = 0.78$ ).

Nous avons calculé par la suite, à partir de notre échantillon initial, les Odds Ratio ajustés de ces 2 variables. L'ethnie blanche et le taux sanguin d'ALAT étaient associés à la présence de fibrose hépatique avec des Odds Ratio ajustés respectifs à 4.95 (IC 95% [1.38-17.84]) et à 1.05 (IC 95% [1.01-1.09]). Un enfant obèse caucasien avait donc 4.95 fois plus de risque d'avoir une fibrose hépatique qu'un enfant obèse d'origine africaine.

## DISCUSSION

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence chez l'enfant obèse de score prédictif de fibrose hépatique utilisable en pratique courante. Néanmoins, nous avons montré que l'ethnie noire était un facteur protecteur de fibrose hépatique et que le taux sanguin d'ALAT était plus souvent augmenté en présence d'une fibrose.

La prévalence de la stéatose hépatique chez les enfants obèses était de 64% dans notre population. Elle était nettement supérieure à celle retrouvée dans certaines études [2, 23]. Cependant, la

prévalence de NAFLD chez l'enfant obèse varie de 10 à 77% dans la littérature [2, 23-24] selon les pays, le degré d'obésité et la méthode de dépistage utilisée. Certains utilisent le taux sanguin d'ALAT [25], d'autres l'échographie [26], la biopsie hépatique [26], ou plus récemment le Fibroscan pour diagnostiquer une NAFLD [3-4]. La prévalence élevée de la NAFLD dans notre étude s'explique par la méthode de dépistage utilisée qui a une sensibilité supérieure à celle de l'échographie et au taux sanguin d'ALAT, et également par l'obésité sévère de nos patients (Z score moyen à 8.7 DS). Cette prévalence était d'ailleurs similaire à celle retrouvée dans une étude chinoise réalisée chez des enfants présentant également une obésité sévère [24].

Une fibrose hépatique (F2-F4) était mise en évidence chez 16% des enfants obèses (25% des NAFLD) dont seulement 7% (10% des NAFLD) de fibrose avancée (F3-F4) et 1 cas de fibrose F4. Dans la littérature, la prévalence de la fibrose hépatique significative (F2-F4) décrite dans le cadre des NAFLD pédiatriques est de 10 à 25% [6-7, 11], celle de la fibrose avancée ( $\geq$ F3) environ 9% [7] et celle de la cirrhose de 0 à 10% [10]. Il faut différencier la fibrose hépatique modérée (F1-F2) de la fibrose hépatique avancée (F3-F4). En effet, la fibrose modérée a peu de conséquences sur le foie et aucun traitement, en dehors de la réduction pondérale [1, 27], n'a fait la preuve de son efficacité chez l'enfant pour éviter sa progression vers la fibrose avancée. La fibrose avancée est à risque d'évolution vers la cirrhose et vers ses complications comme l'hypertension portale ou le développement du carcinome hépatocellulaire [6]. Il est donc primordial de la dépister afin de mettre en place précocement une prise en charge adaptée. Les scores adultes pour dépister la fibrose tels que le score APRI, FIB4, NFS ne sont pas adaptés pour prédire la fibrose avancée chez l'enfant [6, 10-11]. Nobili et al. ont établi un score prédictif de fibrose hépatique (F1-F4) dans le cadre des NAFLD pédiatriques, appelé PNFI (Pediatric NAFLD fibrosis Index) [5]. Ce score est calculé à partir du taux sanguin de triglycérides, de l'âge des patients et de leur circonférence abdominale. Cependant, une étude coréenne réalisée chez 77 enfants obèses atteints de NAFLD a démontré que le PNFI n'est pas adapté pour prédire une fibrose hépatique significative ( $\geq$ F2) [28]. Par la suite, Nobili et al. ont montré que l'élasticité calculée par le Fibroscan couplée au score PNFI sont fortement corrélés à la fibrose hépatique et permettent de



dépister 98% des fibroses hépatiques chez les NAFLD pédiatriques [11]. Cependant, la majorité des enfants de ces 2 études avaient une fibrose F1-F2 et aucun n'avait de cirrhose. Le PNFI ne permet donc pas de prédire une fibrose hépatique avancée. Récemment, Nobili et al. ont établi un score de fibrose hépatique avancée ( $\geq$ F3) chez l'enfant obèse appelé le PNFS (Pediatric NAFLD fibrosis score) calculé à partir du taux sanguin d'ALAT, des plaquettes, des GGT et des Phosphatase Alcaline (PAL) [6, 10]. Ce score de fibrose hépatique avancée nécessite d'être validé par d'autres études.

Les enfants obèses dont au moins l'un des 2 parents était d'origine africaine, étaient protégés de la fibrose hépatique dans notre étude. Jeffrey et al. ont montré que la prévalence de la NAFLD fluctue selon l'ethnie des patients (asiatique 10.2%, africaine 1.5%, hispanique 11.8%, et caucasienne 8.6%) [2]. Alors que de nombreuses études ont démontré que l'ethnie africaine dans l'obésité est à risque d'insulinorésistance et de diabète sévère, elle semble être moins à risque de développer une NAFLD [1-3, 25]. Cela laisse suggérer un rôle primordial de la génétique dans le développement de la NAFLD et dans celui de la fibrose hépatique. La mutation I148M (rs 738409) de l'adiponutrine (gène PNPLA3) est corrélée positivement aux NAFLD et aux NAFLD sévères chez l'adulte et chez l'enfant [1, 3, 8-9]. Le polymorphisme du gène PNPLA3 varie selon l'ethnie : les hispaniques expriment majoritairement la forme mutée I148M corrélée aux NAFLD sévères, tandis que les africains expriment majoritairement le variant S453I (rs6006460) [1, 9]. L'adiponutrine est une protéine qui appartient à la superfamille des phospholipase A2 et elle est impliquée dans le métabolisme des glycérolipides et des esters de glycérol. Chez l'homme, elle est majoritairement exprimée dans le foie mais elle est également présente dans le tissu adipeux et le muscle [1]. L'expression d'adiponutrine est induite par le glucose et par l'insuline. De par sa localisation au niveau des membranes du réticulum endoplasmique, le site principal de la synthèse des lipides et des gouttelettes lipidiques, et le lieu de stockage des lipides, l'adiponutrine serait impliquée dans le métabolisme des lipides mais sa fonction exacte ainsi que son implication dans la NAFLD sont mal comprises [9]. D'autres gènes de prédisposition aux NAFLD sévères ont été décrits, notamment ceux de l'interleukine 6 et du tumor necrosis factor (TNF) alpha [3]. La génétique semble donc avoir un impact certain dans le développement de la fibrose hépatique chez les NAFLD.

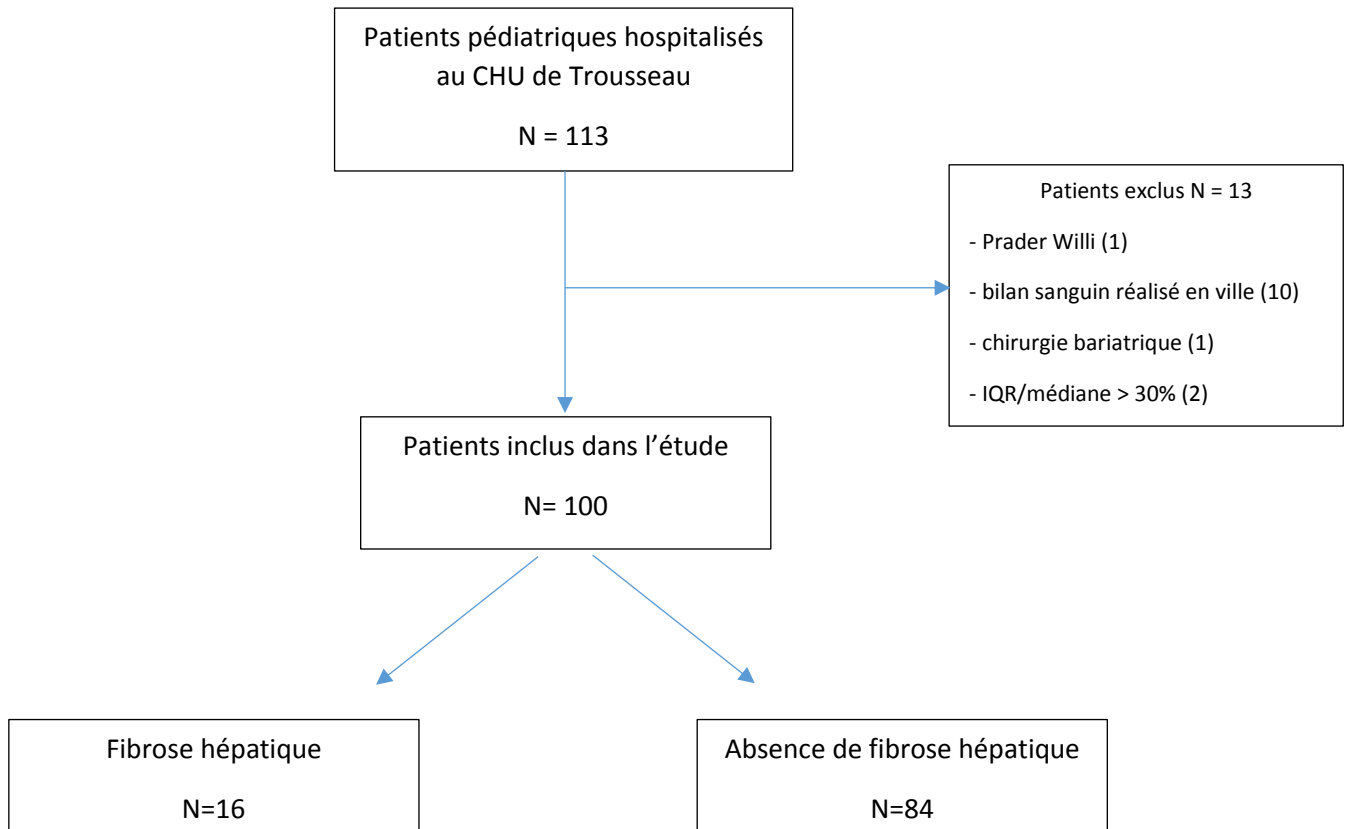
Notre étude a montré qu'un taux sanguin élevé d'ALAT était associé à un risque de fibrose hépatique. L'élévation des ALAT dans le sang des patients est un facteur prédictif de NAFLD [25]. Cependant, la plupart des patients avec NAFLD (80.3% dans notre étude) [1] et 60% des NASH [29] ont un taux d'ALAT normal. Un taux d'ALAT normal ne permet donc pas d'exclure une NAFLD sévère [3]. Ce paramètre ne peut donc pas être retenu comme un facteur prédictif de gravité de la NAFLD.

Dans notre étude, la CAP était plus élevée chez les NAFLD avec fibrose hépatique. L'élasticité hépatique de nos patients a probablement été surestimée par la stéatose. Le Fibroscan est un outil non invasif permettant de donner simultanément la valeur d'élasticité hépatique et de CAP évaluant ainsi rapidement le degré de stéatose et de fibrose hépatique [3-4, 10, 13]. Cependant, cet outil présente des limites dans l'évaluation du degré de fibrose hépatique. D'après les données de la littérature, l'élasticité du foie peut être surestimée en cas de stéatose importante [20] ou en cas de stéato-hépatite [30]. Une étude réalisée chez des adultes atteints de NAFLD [20] a établi qu'en présence de stéatose sévère les cut-off d'élasticité doivent être adaptés. En cas de stéatose modérée (moins de 66% des hépatocytes atteints à l'histologie), les seuils établis pour une fibrose significative (F2-F4) sont de 6.9 kPa et de 7.8 kPa pour une fibrose avancée (F3-F4) et en cas de stéatose sévère (plus de 66% des hépatocytes atteints) ces seuils sont respectivement fixés à 7.9 et 10 kPa. Dans notre étude, le nombre de patients atteints de fibrose hépatique a donc probablement été surestimé par la stéatose.

Dans notre travail, seuls 3 enfants de moins de 10 ans sur 9 avaient une stéatose hépatique et aucun de ces enfants n'avait de fibrose hépatique associée. Chez les enfants de moins de 10 ans avec stéatose hépatique, l'ESPGHAN recommande d'éliminer en premier lieu les diagnostics différentiels des NAFLD et de réaliser si besoin une biopsie hépatique car le diagnostic de NAFLD est peu probable à cet âge [3]. Le dépistage de NAFLD chez les enfants obèses de moins de 10 ans est donc à discuter. Pour les enfants de plus de 10 ans, l'ESPGHAN recommande de réaliser une biopsie hépatique uniquement en cas d'antécédents familiaux de NASH, en cas d'hépatosplénomégalie clinique, en cas de fibrose hépatique significative ou après 6 mois d'un régime diététique bien suivi avec une stéatose hépatique

persistante [3-4]. Cependant, la réalisation d'une biopsie pourrait se discuter en cas de fibrose modérée (F1-F2) chez un enfant obèse de plus de 10 ans, dans la mesure où aucune mesure thérapeutique spécifique, en dehors de la réduction pondérale, n'a pour l'instant fait la preuve de son efficacité chez l'enfant [27].

En conclusion, notre travail montre que si la stéatose hépatique est fréquente chez les enfants obèses, elle n'est que très rarement associée à une fibrose hépatique avancée ( $\geq$ F3). Aucun facteur prédictif fiable de survenue de fibrose hépatique significative ( $\geq$ F2) utilisable en pratique courante n'a pu être mis en évidence. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer les enfants obèses chez lesquels le dépistage d'une fibrose hépatique significative par le Fibroscan serait justifié.



**Figure 1 : Population de l'étude**

Abréviations :

IQR : Intervalle Inter-quartile

	Absence de fibrose hépatique (N=84)	Fibrose hépatique (N=16)	<i>p-value</i>
Ethnie noire	55/81	6/16	0.03
Z score IMC (DS)	8.0 (2.6)	10.7 (2.6)	0.004
Age (années)	13.6 (2.8)	16.3 (2.9)	0.15
Age du rebond d'adiposité (années)	3.0 (1.4)	2 (1.4)	0.54
Antécédents familiaux d'obésité au 1er degré	59/81	10/15	0.76
Sexe (garçon/fille)	33/51	8/8	0.58
Pré-pubère	13/75	1/14	0.46
Acanthosis nigricans	30/83	8/15	0.25
HOMA-IR	2.6 (1.4)	4.0 (3.2)	0.18
Triglycérides (mmol/L)	0.9 (0.6)	1.1 (0.5)	0.05
Cholestérol (mmol/L)	4.1 (0.8)	4.2 (0.8)	0.36
HDL (mmol/L)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	0.66
TA>90 <sup>e</sup> percentile	23/76	3/15	0.75
ASAT (UI/L)	22 (10.4)	23 (19.3)	0.55
ALAT (UI/L)	20 (11.7)	32 (33.5)	0.03
GGT (UI/L)	19 (9.7)	27 (46.6)	0.14
CRP	3.2 (5.9)	3.50 (3.4)	0.84
Plaquettes (G/L)	303 (73.0)	267.5 (77.2)	0.24
Ferritinémie	46 (37.6)	73 (74.2)	0.01
CAP	259.5 (52.1)	298.5 (38.8)	0.01

**Tableau I : caractéristiques des groupes avec fibrose et sans fibrose hépatiques**

Les variables quantitatives continues sont représentées par la médiane (écart-type) et les variables qualitatives sont représentées par le nombre de sujets ayant la caractéristique.

Abréviations :

ALAT	:	ALAnine Transaminase
ASAT	:	ASpArtate Transaminase
DS	:	DéviatiOn Standard
GGT	:	Gamma-Glutamyl-Gransférase
HOMA-IR	:	HOmeostasis Model Assessment index of Insulin Resistance
IMC	:	Indice de Masse Corporelle

<b>Variables explicatives</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC95%</b>	<b>p-value</b>
<b>IMC</b>	1.28	1.05-1.56	0.01
<b>Ferritinémie</b>	1.01	1.00-1.03	0.02
<b>Ethnie blanche</b>	3.53	1.16-20.75	0.03
<b>Triglycéridémie</b>	2.00	0.82-4.73	0.13
<b>ALAT</b>	1.05	1.01-1.09	0.02

**Tableau II : Odds Ratio calculés pour prédire la fibrose hépatique, à partir d'une régression logistique avec une seule variable explicative.**

Abréviations :

ALAT : ALanine Transaminase  
 IC95% : Intervalle de confiance à 95%  
 IMC : Indice de Masse Corporelle

<b>Variables</b>	<b>Modèle 1</b>	<b>Modèle 2</b>	<b>Modèle 3</b>	<b>Modèle 4</b>
<b>Ethnie</b>	634	659	756	762
<b>ALAT</b>	583	558	719	800
<b>IMC</b>	438	481	470	-
<b>Ferritinémie</b>	341	327	-	-
<b>Triglycéridémie</b>	89	-	-	-

**Tableau III : Régression logistique pour prédire la fibrose pas à pas sur 5 variables explicatives à partir d'échantillon bootstrap de taille 1000.**

Abréviations :

ALAT : ALanine Transaminase  
 IMC : Indice de Masse Corporelle

<b>Variables</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC95%</b>	<b><i>p-value</i></b>
<b>Ethnie blanche</b>	4.95	1.38-17.84	<i>0.01</i>
<b>ALAT</b>	1.05	1.01-1.09	<i>0.02</i>

**Tableau IV : Odds Ratio calculés pour prédire la fibrose hépatique, à partir de la régression logistique de notre échantillon ajustée sur l'ethnie et le taux d'ALAT**

Abréviations :

ALAT : ALAnine Transaminase  
 IC95% : Intervalle de confiance à 95%

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Mencin AA, Lavine JE. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Clinics of North America* 2011;58(6):1375-92.
2. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4):1388-93.
3. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012;54(5):700-13
4. Mandelia C, Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Alkhouri N. The search for noninvasive methods to identify liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomarkers in Medicine* 2018;12(3):265-73
5. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* 2009;7(1)
6. Alkhouri N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, Nobili V. The Development of the Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS) to Predict the Presence of Advanced Fibrosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104558.
7. Conjeevaram Selvakumar PK, Kabbany MN, Alkhouri N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Not a Small Matter. *Pediatric Drugs* 2018;20(4):315-29..
8. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics* 2008;40(12):1461-5..
9. Santoro N, Kursawe R, D'Adamo E, Dykas DJ, Zhang CK, Bale AE, et al. A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatology* 2010;52(4):1281-90..
10. Mansoor S, Collyer E, Alkhouri N. A Comprehensive Review of Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Gastroenterology Reports* 2015;17(6).
11. Alkhouri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver International* 2013;33(1):79-85.



12. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito, R et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(48):7821
13. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive and Liver Disease* 2008;40(5):371-8.
14. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-1240.
15. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):555-76
16. Ferraioli G, Calcaterra V, Lissandrin R, Guazzotti M, Maiocchi L, Tinelli C, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. *BMC Gastroenterology* 2017;17(1).
17. Masaki K, Takaki S, Hyogo H, Kobayashi T, Fukuhara T, Naeshiro N et al. Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases: Editorial. *Hepatology Research* 2013;43(11):1125-6..
18. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver International* 2012;32(6):902-10.
19. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient Elastography Is a Useful Noninvasive Tool for the Evaluation of Fibrosis in Paediatric Chronic Liver Disease: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013;56(1):72-6.
20. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease: steatohepatitis/metabolic liver disease. *Hepatology* 2015;62(4):1101-10.
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313-21.

22. Lee CK, Mitchell PD, Raza R, Harney S, Wiggins SM, Jonas MM. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. *The Journal of Pediatrics* 2018;198:84-89.e2.
23. Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006;1(1):33-41.
24. Chan DFY, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *International Journal of Obesity* 2004;28(10):1257-63.
25. Schwimmer JB. Influence of Gender, Race, and Ethnicity on Suspected Fatty Liver in Obese Adolescents. *Pediatrics* 2005;115(5):e561-5.
26. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58(11):1538-44.
27. Fan J-G, Cao H-X. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease: Dietary management in fatty liver. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28:81-7.
28. Yang HR. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 2012;18(13):1525.
29. Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005;42(3):650-6.
30. Mueller S. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(8):966.