

**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**  
**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Etude de la stéatose hépatique  
chez l'enfant en excès de poids**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 mai 2016

Par

**Raphaëlle BLAIS**

Née le 20/01/1986, à TOURS

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M le Professeur Vincent Guigonis, PU-PH .....Président  
M le Professeur Denis Sautereau, PU-PH..... Juge  
M Pierre Jésus, MCU-PH ..... Directeur de thèse et Juge  
M Paul Carrier, PH ..... Juge  
Mme Laure Ponthier, CCA ..... Membre invité



**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**  
**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Etude de la stéatose hépatique  
chez l'enfant en excès de poids.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 mai 2016

Par

**Raphaëlle BLAIS**

Née le 20/01/1986, à TOURS

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M le Professeur Vincent Guignonis, PU-PH .....Président  
M le Professeur Denis Sautereau, PU-PH..... Juge  
M Pierre Jésus, MCU-PH ..... Juge  
M Paul Carrier, PH ..... Juge  
Mme Laure Ponthier, CCA ..... Membre invité

Le 1<sup>er</sup> septembre 2015

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ABOYANS</b> Victor (CS)	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude <b>(SUR. 31.08.2016)</b>	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul <b>(SUR. 31.08.2016)</b> TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
<b>AUBARD</b> Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (CS )	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS )	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE

**CHARISSOUX** Jean-Louis  
TRAUMATOLOGIQUE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET

**CLAVERE** Pierre  
(CS)

RADIOTHERAPIE

**CLEMENT** Jean-Pierre  
(CS)

PSYCHIATRIE D'ADULTES

**COGNE** Michel  
(CS)

IMMUNOLOGIE

**CORNU** Elisabeth  
CARDIO-VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET

**COURATIER** Philippe  
(C.S.)

NEUROLOGIE

**DANTOINE** Thierry  
VIEILLISSEMENT  
(CS)

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU

**DARDE** Marie-Laure  
(C.S.)

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**DAVIET** Jean-Christophe  
READAPTATION

MEDECINE PHYSIQUE et de

**DESCAZEAUD** Aurélien

UROLOGIE

**DES GUETZ** Gaëtan

CANCEROLOGIE

**DESSPORT** Jean-Claude

NUTRITION

**DRUET-CABANAC** Michel  
(CS)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

**DUMAS** Jean-Philippe      **(SUR. 31.08.2018)**  
(C.S.)

UROLOGIE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
DIGESTIVE)

ANATOMIE                      (CHIRURGIE

**ESSIG** Marie  
(CS)

NEPHROLOGIE

**FAUCHAIS** Anne-Laure  
(CS)

MEDECINE INTERNE

<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE Laurent</b> (CS )	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain <b>(SUR. 31.08.2017)</b>	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François PATHOLOGIQUES (CS)	ANATOMIE     et     CYTOLOGIE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre FONDAMENTALE (CS)	PHARMACOLOGIE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques NUCLEAIRE (CS)	BIOPHYSIQUE     ET     MEDECINE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE

<b>MOUNAYER</b> Charbel MEDICALE	RADIOLOGIE et IMAGERIE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie REANIMATION (CS)	ANESTHESIOLOGIE-
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François SANTE (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie LA SANTE ET PREVENTION	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves READAPTATION (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE
<b>SAUTEREAU</b> Denis HEPATOLOGIE (CS )	GASTRO-ENTEROLOGIE ;
<b>STURTZ</b> Franck MOLECULAIRE (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre MALADIES METABOLIQUES	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET
<b>TREVES</b> Richard <b>(SUR. 31.08.2018)</b>	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole <b>(SUR. 31.08.2018)</b> (CS)	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION

**VINCENT** François  
(CS)

PHYSIOLOGIE

**VIROT** Patrice (**SUR. 31.08.2016**)

CARDIOLOGIE

**WEINBRECK** Pierre  
(C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

**YARDIN** Catherine  
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

**BRIE** Joël  
STOMATOLOGIE

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène  
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** Alexandre  
CARDIO-VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET

**LIA** Anne-Sophie  
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**MARIN** Benoît  
SANTE et PREVENTION

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la

**MURAT** Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle  
NUCLEAIRE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE

**TCHALLA** Achille  
VIEILLISSEMENT  
**RIZZO** David

GERIATRIE et BIOLOGIE du  
HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste  
FONDAMENTALE

PHARMACOLOGIE

### **P.R.A.G**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE**

**DUMOITIER** Nathalie

MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**MENARD** Dominique

MEDECINE GENERALE

**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule

MEDECINE GENERALE

### **PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS** Jean-Paul

du 01.09.2015 au 31.08.2017

**MERLE** Louis

du 01.09.2015 au 31.08.2017

**MOULIES** Dominique

du 01.09.2015 au 31.08.2017

**VALLAT** Jean-Michel

du 01.09.2014 au 31.08.2017



Le 1<sup>er</sup> novembre 2015

## ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

<b>BLANC</b> Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CHUFFART</b> Etienne	ANATOMIE
<b>DONISANU</b> Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE
<b>KASPAR</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LEGRAS</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MANCIA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MATHIEU</b> Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
<b>OLOMBEL</b> Guillaume	IMMUNOLOGIE
<b>SERENA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

## CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

<b>ARDOUIN</b> Elodie	RHUMATOLOGIE
<b>ASSIKAR</b> Safaë	DERMATO-VERERELOGIE
<b>BIANCHI</b> Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
<b>BORDES</b> Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>BOURMAULT</b> Loïc	OPHTALMOLOGIE
<b>BUISSON</b> Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CASSON-MASSSELIN</b> Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>CAZAVET</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>CHATAINIER</b> Pauline	NEUROLOGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COSTE-MAZEAU</b> Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ( <b>SURNOMBRE</b> du 1 <sup>er</sup> novembre 2015 au 20 février 2016)

<b>CYPIERRE</b> Anne	MEDECINE INTERNE A
<b>DAIX</b> Thomas	REANIMATION
<b>DIJOUX</b> Pierrick	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOST</b> Laura	OPHTALMOLOGIE
<b>EVENO</b> Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>GANTOIS</b> Clément	NEUROCHIRURGIE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GONZALEZ</b> Céline	REANIMATION
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>HOUMAÏDA</b> Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>KENNEL</b> Céline	HEMATOLOGIE
<b>LACORRE</b> Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAVIGNE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LE BIVIC</b> Louis	CARDIOLOGIE
<b>LE COUSTUMIER</b> Eve	MEDECINE INTERNE A
<b>LEGROS</b> Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>MARTIN</b> Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>MATT</b> Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
<b>MESNARD</b> Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MONTCUQUET</b> Alexis	NEUROLOGIE
<b>PAPON</b> Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>PETITALOT</b> Vincent	CARDIOLOGIE
<b>PONTHIER</b> Laure	PEDIATRIE
<b>ROGER</b> Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE

**SCOMPARIN** Aurélie

O.R.L.

**TAÏBI** Abdelkader

CANCEROLOGIE

**TRIGOLET** Marine

PEDIATRIE

**CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

**CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

(du 1<sup>er</sup> novembre 2015 au 31 octobre 2016)

**LAUCHET** Nadège

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

(du 1<sup>er</sup> mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS** Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

*A mes parents, Rose et Michel,*

*A ma sœur Laurène,*

*A Benjamin.*

## Remerciements

Au Dr Pierre Jésus, tu m'as énormément aidé et soutenu tout le long de ce travail, toujours dans une ambiance très sympathique et constructive. Un très grand merci.

Au Pr Vincent Guignonis, qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Merci pour tous vos enseignements et vos conseils pendant ces quatre années qui m'ont permis d'évoluer en médecine.

Au Pr Anne Lienhardt, pour m'avoir permis d'accéder à la formation de pédiatrie à Limoges et m'avoir permis d'utiliser des données de vos patients pour ce travail.

Au Pr Denis Sautereau, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je garde un très bon souvenir de mon passage en Hépatogastro-entérologie adulte.

Au Dr Paul Carrier, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour tous ces moments très sympathiques dans le service d'Hépatogastro-entérologie adulte, et pour votre aide apportée lors de ces six mois.

Au Dr Laure Ponthier « Pompier », co-interne en début d'internat puis chef de clinique en réanimation pédiatrique. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, une première pour toi ! Merci pour ta bonne humeur, tes enseignements, et d'avoir fait que mon stage tant redouté en réanimation fut l'un de mes préférés !

Au Dr Jane Languépin, pour m'avoir conforté dans le choix de ma spécialisation en hépatogastroentérologie pédiatrique. Vous m'avez beaucoup apporté tant en théorie qu'en pratique. Un grand merci pour m'avoir formé en endoscopie et pour m'avoir aidé à trouver des stages en hors-filière et en inter-CHU.

A chaque senior de pédiatrie de Limoges, pour ces quatre années remplies de travail, de gardes, d'astreintes mais aussi de bonne humeur. Merci pour tous vos conseils et vos enseignements.

A chaque senior de pédiatrie de Brive, pour avoir été les premiers à m'initier à la pédiatrie et m'avoir donné envie de continuer.

A chaque senior d'Hépatogastro-entérologie adulte de Limoges, pour ces six mois denses et quelque peu déroutant initialement pour une interne de pédiatrie. Ce fut une riche expérience, tant au niveau professionnelle qu'humaine.

A chaque senior d'Hépatogastro-entérologie pédiatrique de Toulouse, pour mes six derniers mois d'interne. Vous m'avez apporté un enseignement formidable et m'avez conforté dans cette spécialisation.

Au Dr Redon-Monteiro, au Dr Piguet et au Dr Tuel pour m'avoir permis de remplacer dans vos cabinets respectifs. Merci pour cette expérience formidable.

Mes remerciements vont aussi :

A mes co-internes, vous avez toujours été là dans les bons moments comme dans les plus durs. Merci « aux vieilles », Alexandra L., Alexandra M., Charlotte R., Laure P., Marion V., Elsa L., Amélie M., Anne-Sophie L. de nous avoir fait découvrir cet internat de pédiatrie à Limoges. Merci à Pauline B., Nabil T., Ludivine F., Hadile M. pour tous ces moments partagés. Merci « aux jeunes », Marie-Alexandrine C., Angélique V., Miarisou R., Fanny N., Rachel T., Audrey M., Audrey N., Fanny L., pour cette vie à l'HME. Merci à Olivier B. pour avoir continué sa formation parmi nous.

A mes co-internes et amis d'hépatogastroentérologie adulte de Limoges, Sophie G. et Hugo L. Merci pour tous ces restos, ces cinés, ces soirées, ces discussions et cette bonne humeur.

A mes co-internes de d'Hépatogastroentérologie pédiatrique de Toulouse, Lucille M., Marine D., Cécile L., pour votre accueil et votre amitié.

A tous les internes de différentes spécialités (psychiatrie, chirurgie, médecine générale) rencontrés au cours de leur stage pédiatrique à l'HME.

A Aurélie B., Pierre P., Anne-Laure G., Isabelle H., Cécile B., Claire G. rencontrés au DIU d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique. Merci pour tous ces supers moments, en espérant qu'il y en aura beaucoup d'autres !

A toutes les équipes paramédicales et les secrétaires que j'ai pu rencontrer au cours de mes stages. Merci pour votre confiance et votre travail en équipe.

A ma famille :

A mes parents, Rose et Michel, pour leur soutien inconditionnel tout le long de mes études. Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles. Merci pour votre amour et pour ce cocon familial ressourçant à chaque retour en Touraine.

A ma sœur, Laurène, pour m'avoir toujours soutenu. Merci pour tous ces moments de joie que l'on passe ensemble et toutes ces heures au téléphone ! Miaou !

A Benjamin, qui depuis dix ans est à mes côtés, et a supporté patiemment toutes ces années d'études. Tu as toujours cru en moi et tu as toujours été rassurant dans tous les moments difficiles. Merci pour ton amour sans faille et pour tout ce que tu fais pour moi.

A toute ma famille du côté maternel et paternel, pour m'avoir apporté leur soutien.

A ma belle-famille, Marie-Ange, Jacky, Renée pour leur compréhension.

A Maxime, pour son aide précieuse en formules mathématiques et tableau Excel !

A Charlène et aux petites Anna et Naomi, pour ces retrouvailles familiales toujours attendues avec plaisir.

A mes anciennes co-externes de Tours, Camille R. et Josephine M., avec qui nous avons presque tout partagé pendant l'externat. Merci pour ces retrouvailles souvent rares mais toujours aussi formidables !

## Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

# Table des matières

Remerciements .....	15
Droits d'auteurs .....	18
Introduction.....	24
1. Excès pondéral infantile.....	25
1.1. Définition .....	25
1.2. Epidémiologie .....	26
1.2.1. Surpoids .....	26
1.2.2. Obésité .....	26
1.3. Causes .....	27
1.3.1. Causes endocriniennes .....	27
1.3.2. Causes génétiques .....	27
1.3.2.1. Les obésités syndromiques.....	27
1.3.2.2. Les obésités monogéniques.....	28
1.3.2.3. Les obésités communes polygéniques.....	30
1.3.3. Causes environnementales.....	31
1.3.3.1. L'alimentation.....	31
1.3.3.2. La sédentarité .....	32
1.3.3.3. Les déterminants culturels et sociaux.....	32
1.3.3.4. Antécédents parentaux .....	32
1.3.3.5. Les polluants et perturbateurs endocriniens .....	33
1.3.3.6. L'hypothèse virale .....	34
1.3.4. Causes iatrogènes .....	34
1.3.5. Causes psychologiques .....	34
1.4. Complications .....	35
1.4.1. Complications métaboliques .....	35
1.4.1.1. L'insulinorésistance .....	35
1.4.1.2. Les troubles de la glycémie.....	35
1.4.1.3. Les dyslipidémies.....	36
1.4.1.4. Le syndrome métabolique.....	36
1.4.2. Complications cardiovasculaires .....	37
1.4.3. Complications respiratoires.....	38

1.4.4. Complications orthopédiques .....	38
1.4.5. Complications endocriniennes .....	39
1.4.6. Complications rénales.....	39
1.4.7. Complication neurologique.....	39
1.4.8. Complications hépatiques .....	40
1.4.9. Complications psychosociales .....	40
1.5. Diagnostic.....	41
1.5.1. Anthropométrie .....	41
1.5.2. Composition corporelle .....	41
1.5.3. Recommandations de bilan.....	42
1.6. Prévention .....	42
1.7. Passage à l'âge adulte .....	43
2. Hépatopathies liées à l'excès pondéral.....	44
2.1. Définitions.....	44
2.2. Epidémiologie .....	45
2.2.1. La stéatose hépatique.....	45
2.2.2. Stéatohépatite non alcoolique .....	45
2.2.3. Cirrhose .....	45
2.2.4. Hépatocarcinome.....	46
2.3. Physiopathologie .....	46
2.3.1. Au niveau glucido-lipidique .....	46
2.3.2. Au niveau métabolique .....	48
2.3.3. Au niveau inflammatoire.....	49
2.3.4. Au niveau du stress oxydatif .....	49
2.3.5. Au niveau du système endocannabinoïdes .....	50
2.3.6. Au niveau génétique .....	50
2.3.7. Au niveau du microbiote intestinal.....	51
2.3.8. Evolution de la stéatose .....	51
2.4. Diagnostic.....	53
2.4.1. Biopsie hépatique .....	53
2.4.2. Données cliniques.....	54
2.4.3. Bilan biologique .....	54
2.4.3.1. Les transaminases et gamma-glutamyltranspeptidase .....	54
2.4.3.1. Le bilan glucidique .....	55
2.4.3.2. Le bilan lipidique .....	55

2.4.3.3. Les biomarqueurs .....	55
2.4.3.4. Test respiratoire .....	56
2.4.3.5. Les tests de stéatose et de fibrose .....	56
2.4.3.6. Les scores clinico-biologiques : intérêt diagnostique et pronostic .....	57
2.4.4. Imagerie.....	58
2.4.4.1. L'échographie .....	58
2.4.4.2. Le scanner .....	59
2.4.4.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) .....	59
2.4.4.4. L'élastométrie.....	60
2.5. Prise en charge .....	60
2.5.1. Prise en charge nutritionnelle.....	61
2.5.2. Activité physique .....	61
2.5.3. Prise en charge psychologique .....	62
2.5.4. Prise en charge médicamenteuse.....	62
2.5.4.1. Pour l'excès pondéral.....	62
2.5.4.2. Pour les atteintes hépatiques .....	62
2.5.5. Prise en charge chirurgicale.....	64
2.5.6. Transplantation hépatique.....	65
2.6. Prévention .....	66
2.6.1. Prévention primaire.....	66
2.6.2. Prévention secondaire .....	66
2.7. Passage à l'âge adulte .....	67
3. Objectifs .....	68
4. Etude.....	69
4.1. Matériel et méthodes .....	69
4.1.1. Critères d'inclusion.....	69
4.1.2. Critères de non inclusion.....	69
4.1.3. Questionnaire .....	69
4.1.4. Scores clinico-biologiques.....	71
4.1.4.1. Fatty Liver Index Score (FLI).....	71
4.1.4.2. Hepatic Steatosis Index (HSI) .....	71
4.1.4.3. Pediatric NAFLD Fibrosis Index (PNFI) .....	71
4.1.5. Tests statistiques .....	72
4.2. Résultats .....	72

4.2.1. Description de la population.....	72
4.2.2. Comparaison enfants en surpoids versus obésité.....	75
4.2.3. Comparaison enfants avec une stéatose hépatique versus échographie hépatique normale.....	78
4.2.4. Corrélation entre les données anthropométriques, la durée de prise de poids et les données biologiques et les scores clinico-biologiques.....	82
4.2.5. Analyse de l'aire sous la courbe des scores FLI et HSI.....	83
4.2.6. Sensibilité et spécificité des scores FLI et HSI.....	84
4.2.7. Facteurs associés à la présence d'une stéatose hépatique.....	85
4.3. Discussion.....	85
4.4. Perspectives.....	89
Conclusion.....	91
Table des annexes.....	92
Références bibliographiques.....	112
Serment d'Hippocrate.....	127
Résumé.....	129



# Introduction

L'obésité chez l'enfant est un véritable problème de santé publique. En effet, en 20 ans, la prévalence a augmenté de 20% dans le monde et est devenue la pathologie pédiatrique la plus fréquente dans les pays industrialisés (1). En 2013, une étude menée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait qu'entre 22 et 24% des filles et des garçons de moins de 20 ans étaient en surpoids ou obèses dans les pays industrialisés (2). En France, la prévalence du surpoids et de l'obésité se stabiliserait ces dernières années (3). Bien que la France fasse partie des pays les moins touchés en Europe, les complications de l'excès de poids restent nombreuses. Ces complications peuvent altérer la qualité de vie des enfants en excès pondéral.

La stéatose hépatique fait partie de ces complications. L'obésité et l'insulino-résistance sont les principales causes de la stéatose hépatique (4). Étant donnée la forte prévalence de l'obésité au niveau mondial, la stéatose hépatique est la pathologie hépatique la plus fréquente chez l'enfant (5). Elle semble donc aussi être un vrai problème de santé publique au vu de son risque évolutif. En effet, bien que la stéatose hépatique soit un phénomène bénin courant et réversible, elle peut évoluer d'un point de vue inflammatoire et fibrotique voire néoplasique. Chez l'adulte, une stéatose hépatique non alcoolique associée à des lésions inflammatoires, peut évoluer vers une cirrhose dans 10 à 15% des cas avec un risque d'évolution en hépatocarcinome (6). La stéatose expliquerait aussi 80% des cirrhoses cryptogénétiques (7). De plus, la stéatohépatite non alcoolique et les cirrhoses cryptogénétiques seraient la 3<sup>ème</sup> cause de transplantation hépatique (8).

Qu'en est-il chez l'enfant ? La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande en France, l'évaluation du bilan hépatique chez les enfants en excès pondéral (9). En revanche, les modalités de suivi et de prise en charge de la stéatose hépatique et ses complications ne sont pas claires. Peu de données pédiatriques sont disponibles, principalement dans la population américaine encline à une épidémie d'obésité. Il semble donc indispensable de s'intéresser à cette complication de l'excès pondéral dans une population pédiatrique française.

Nous exposerons dans ce travail une mise au point sur l'excès pondéral des enfants et sur les atteintes hépatiques dans ce contexte. Nous aborderons ensuite notre étude sur le statut hépatique de 76 enfants en excès de poids suivis à l'Hôpital Mère-Enfant (HME) de Limoges (Haute-Vienne).

# 1. Excès pondéral infantile

## 1.1. Définition

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé (10). L'indice de Quételet ou Indice de Masse Corporelle (IMC) permet de définir la corpulence d'un individu. Il se calcule selon la formule :  $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille^2 (m^2)$ . Des courbes adaptées à l'âge et au sexe créées par Rolland-Cachera sont utilisées en France et ont été reprises par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) (11). Elles se rapprochent des courbes américaines de l'International Obesity Task Force (IOTF) (12). En effet le 97<sup>ème</sup> percentile français est pratiquement superposable à l'IOTF 25, qui sépare la zone de corpulence normale et l'excès pondéral (Annexe 1).

Les courbes de Z-score de l'IMC en fonction de l'âge et du sexe peuvent aussi être utilisées. Le Z-score permet d'obtenir une indication chiffrée de la déviation par rapport à la médiane pour le sexe et l'âge (9,13). Il est égal à la différence entre l'IMC observé ( $IMC_O$ ) et la médiane de la population de référence pour l'âge et le sexe ( $IMC_M$ ) divisée par l'écart-type (ET) de la population de référence pour l'âge et le sexe :  $Z\text{-score} = (IMC_O - IMC_M) / ET$ . Il permet une évaluation plus fine et est exprimé en déviation standard (DS). Plus il est élevé, plus l'excès pondéral est important. Il existe des courbes de croissance en fonction du Z-score créées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Annexe 2 et 3) (14).

Le surpoids (anciennement appelé obésité de grade 1) est défini en France chez l'enfant jusqu'à 18 ans par un IMC compris entre le 97<sup>ème</sup> percentile et l'IOTF 30 ou entre +2 et +3 DS du Z-score (Annexe 1 et 2) (9).

L'obésité (anciennement appelé obésité de grade 2) est quant à elle définie par un IMC supérieur à la courbe d'IOTF 30 ou supérieur à +3 DS du Z-score (Annexe 1 et 2) (9). Lorsque l'IMC d'un enfant est situé au-delà de +4 DS du Z-score, on peut parler d'obésité majeure (9).

Ces données sont à interpréter conjointement aux courbes de croissance staturo-pondérale de Sempé et Pedron, présentes dans tous les carnets de santé français (15). Elles permettent d'effectuer un rapport entre le poids mesuré et le poids attendu pour la taille, selon le sexe et l'âge.

Rolland-Cachera a décrit une augmentation de poids pré pubertaire physiologique, vers l'âge de 6 ans, appelé rebond d'adiposité (16). Cette donnée facilement visible en

traçant les courbes de poids et d'IMC permet de surveiller la survenue précoce d'une prise de poids excessive.

## **1.2. Epidémiologie**

### **1.2.1. Surpoids**

En 2010 dans le monde, 43 millions d'enfants en âge préscolaire étaient en surpoids donc 35 millions concernaient les pays industrialisés (17).

Aux Etats-Unis, 31,9% des enfants de 2 à 19 ans sont au-dessus du 85<sup>ème</sup> percentile des courbes américaines (correspondant au 97ème percentile en France), dont un tiers serait en surpoids (17).

En Europe, la prévalence du surpoids des 7 à 11 ans est entre 15 et 20%, et celle des 11-13 ans entre 5 et 25% (18).

En France, l'étude de Cole et al. montrait une augmentation de 11 à 15% de surpoids des enfants entre 1998 et 2002 puis une stabilisation de ce taux après 2002 (19). En 2000, l'enquête ObEpi révélait une prévalence de 13,3% pour l'excès de poids chez les enfants de 2 à 17 ans (20). Dans la tranche d'âge des 5-6 ans, le surpoids est passé de 8,3% à 10,4 % en 15 ans.

Les projections de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) montrent que le taux de surpoids en France augmentera de 10% dans les dix prochaines années (21).

### **1.2.2. Obésité**

Au niveau mondial, comprenant les pays développés et en voie de développement, la prévalence de l'obésité est à environ 8% (2) (Annexe 4).

Aux États-Unis, la prévalence de l'obésité a augmenté de 120% en 12 ans. Chez les moins de 20 ans, 12,4% seraient obèses, 13,4% chez les filles et 12,4% chez les garçons (2).

En Europe, la prévalence de l'obésité irait jusqu'à 10%, principalement dans les pays d'Europe du Sud (Grèce, Espagne, Portugal, Malte, Italie) mais aussi au Royaume-Uni (22).

En France, l'obésité touche 3 à 6% des moins de 20 ans (22). En 2014, le Global Burden of Disease Study estimait que l'obésité touchait 5,8 % des garçons et 4,7 % des filles. Il s'agit de l'un des pays européens les moins touchés (2). Dans la tranche d'âge des 5-6 ans, l'étude ObEpi de 2000 montrait que l'obésité est passée de 2,4 à 3,9% en 15 ans (20). De plus, un enfant sur deux présentant une obésité dans l'enfance le reste à l'adolescence et au début de l'âge adulte (18).

## **1.3. Causes**

L'obésité est une pathologie multifactorielle complexe. Chaque cause détaillée ci-dessous est à mettre en rapport les unes avec les autres (13).

### **1.3.1. Causes endocriniennes**

L'obésité est en générale au second plan, elle apparait le plus souvent après un retard de croissance statural ou parmi de multiples autres symptômes. Elles représentent environ 3% des obésités (13).

L'hypothyroïdie est une cause classique d'excès de poids. L'hypothyroïdie congénitale dont la prévalence est de 1 sur 3500 à 4000 enfants, bénéficie d'un dépistage systématique à la naissance (23). Elle peut être aussi recherchée lorsqu'il existe une hypotonie néonatale, un retard de croissance et de maturation osseuse, une constipation et une asthénie importante. L'hypothyroïdie congénitale peut entraîner une prise de poids rapide. De plus, une hypothyroïdie peut aussi apparaître au cours du développement de l'enfant et être responsable de l'excès de poids (24).

L'hypercorticisme, tel que le syndrome de Cushing, est caractérisé par une obésité de localisation facio-tronculaire d'apparition récente associé à un ralentissement de la croissance (25). Il peut exister des signes d'hyper androgénie, une hypertension artérielle ainsi que des vergetures.

Les lésions hypothalamo-hypophysaires, d'origine tumorale telle que le craniopharyngiome mais aussi lésionnelles peuvent aussi être recherchés quand il existe des troubles du comportement alimentaire avec un défaut de satiété et des compulsions alimentaires (26).

Le syndrome des ovaires polykystiques est à rechercher chez une jeune fille présentant des troubles des règles, de l'acné et un hirsutisme (27).

Ces causes sont souvent orientées par d'autres symptômes, absent dans une obésité commune.

### **1.3.2. Causes génétiques**

#### **1.3.2.1. Les obésités syndromiques**

Dans les obésités syndromiques, l'obésité n'est qu'un symptôme, d'autres symptômes sont souvent au premier plan, tels que des dysmorphies, des troubles

endocriniens, des troubles neurocomportementaux etc. Ces pathologies restent rares (Annexe 5), nous en citons quatre d'entre elles (28) :

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie autosomique dominante avec phénomène d'empreinte paternelle, localisée sur le chromosome 15 dans la région 15q11-q13. Son incidence est de 1 sur 20 000 à 30 000 naissances. Cette pathologie est caractérisée par une hypotonie néonatale, des traits dysmorphiques, des troubles du comportement, un retard mental, un hypogonadisme. Avant 2 ans des troubles de la succion et de la déglutition sont présents entraînant des difficultés à s'alimenter puis une hyperphagie apparaît après 2 ans. La prise pondérale est en rapport avec les troubles du comportement alimentaire de type compulsif et une diminution de la dépense énergétique de repos.

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie principalement autosomique récessive. Au moins 10 gènes responsables ont été identifiés, les mutations de BBs1 et BBs10 sont les plus fréquentes (29,30). Il s'agit d'une ciliopathie entraînant une atteinte multi-viscérale. Sa prévalence en Europe est estimée entre 1 pour 125 000 à 175 000 naissances. Il se caractérise par une dystrophie rétinienne, des anomalies rénales, une polydactylie, des troubles d'apprentissages et parfois un hypogonadisme. La prise pondérale excessive peut apparaître dès les six premiers mois de vie dans un contexte d'hyperphagie. L'obésité est retrouvée dans 75 à 90% des cas.

La pseudo hypoparathyroïdie de type IA ou l'ostéodystrophie d'Albright est une maladie autosomique dominante à pénétrance variable, due à des mutations du gène de la protéine Gs alpha (GNAS) localisée sur le chromosome 20 dans la région 20q13.2-q13.3. Sa prévalence est inconnue. Elle est caractérisée par une petite taille, des malformations cranio faciales, une brachydactylie, une résistance rénale à la parathormone entraînant une hypocalcémie, une hyperphosphorémie et une augmentation de la PTH. L'obésité est présente dans 90% des cas (28).

Le syndrome de Cohen est rare et lié à une mutation du gène COH1, situé sur le chromosome 8 en localisation 8q22-8q23. Il se caractérise par une obésité précoce (face et abdomen) avant l'âge de 10 ans. Il associe un retard mental modéré, une dysmorphie faciale, une microcéphalie postnatale, des anomalies ophtalmologiques et une neutropénie.

### **1.3.2.2. Les obésités monogéniques**

Les obésités monogéniques sont rares, majoritairement autosomiques récessives et concernent des mutations de la voie leptine / mélanocortine (Figure 1)(31,32).

La leptine est une hormone peptique synthétisée par le tissu adipeux périphérique et participe au contrôle de la prise alimentaire (Figure 2). Elle transmet un signal de réplétion à

l'hypothalamus, centre de contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. En cas d'anomalie du signal ou de sa réception, la régulation de la prise alimentaire n'est plus assurée. La voie anorexigène des mélanocortines est la cible essentielle de la leptine dans l'hypothalamus. La leptine stimule la Pro-OpiomélanoCortine (POMC) précurseur de l' $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH), qui elle-même active un des récepteurs mélanocytaires, le Mélanocortine-4 Receptor (MC4R). Le MC4R a comme action l'inhibition de la prise alimentaire. La leptine diminue la synthèse et la libération du Neuropeptide Y (NPY) qui est orexigène. La leptine inhibe l'expression du gène de l'Agouti Related protein (AgRP), protéine antagoniste du MC4R. De nombreux neuropeptides interviennent aussi dans la régulation complexe de la prise alimentaire sous le contrôle de la leptine (Glucagon-Like Peptide 1 [GLP1], Mélanine-Consentrating Hormone [MCH], Corticotropin Releasing Factor [CRF], hypocrétines, orexines, adiponectine).

La Ghréline synthétisée par la grosse tubérosité de l'estomac a quant à elle un rôle orexigène antagoniste de la leptine par l'intermédiaire du NPY.

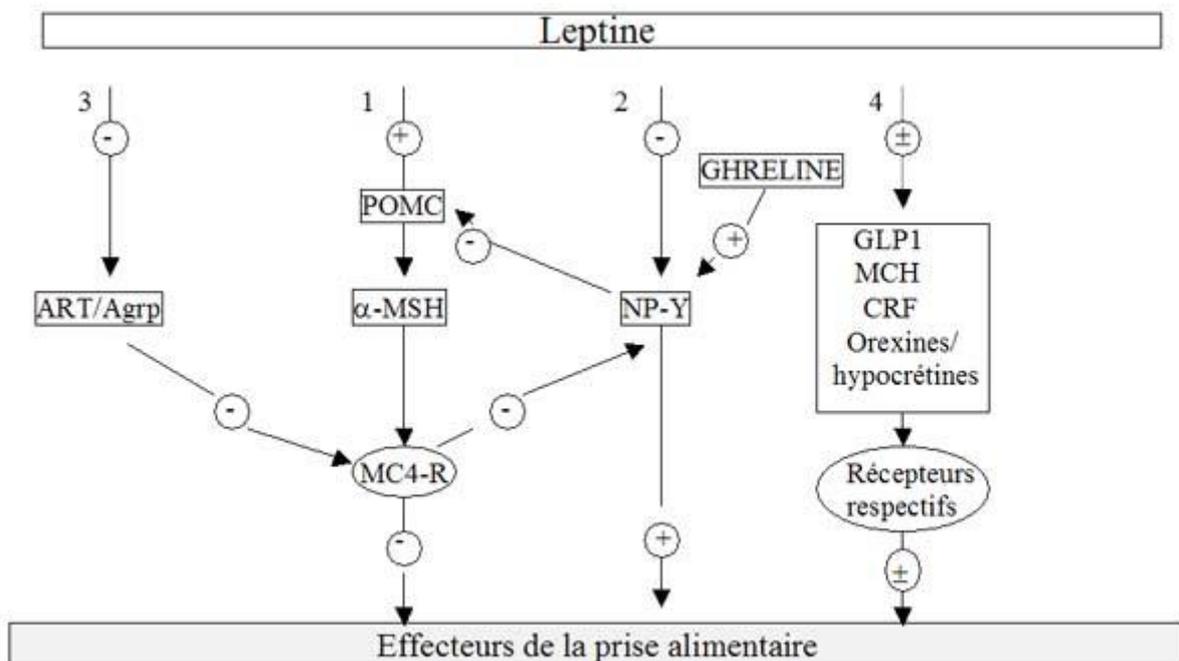


Figure 1 : Voie leptine / mélanocortine : effets sur la prise alimentaire (31).

POMC : proopiomélancortine ;  $\alpha$ -MSH : alpha melanocyte stimulating hormone ; AgRP : Agouti Related Protein ; MC4R : récepteur de type 4 aux mélanocortines ; PC1 : proconvertase 1 ; NP-Y : Neuropeptide Y ; GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1 ; MCH : Mélanine-Consentrating Hormone ; CRF : Corticotropin Releasing Factor

Des mutations de la leptine, de son récepteur et de POMC sont décrites. Une centaine de mutations concernant le récepteur MC4R ont pu être mises en évidence, leurs transmissions étant plutôt autosomiques dominantes (Annexe 5 bis). La fréquence de ces mutations pourrait représenter 0,5 à 2% des obésités. Elles sont responsables d'une obésité précoce et sévère, d'anomalies endocriniennes pouvant toucher plusieurs voies. Ces pathologies sont majoritairement recherchées s'il existe un terrain de consanguinité ou des anomalies endocriniennes associées.

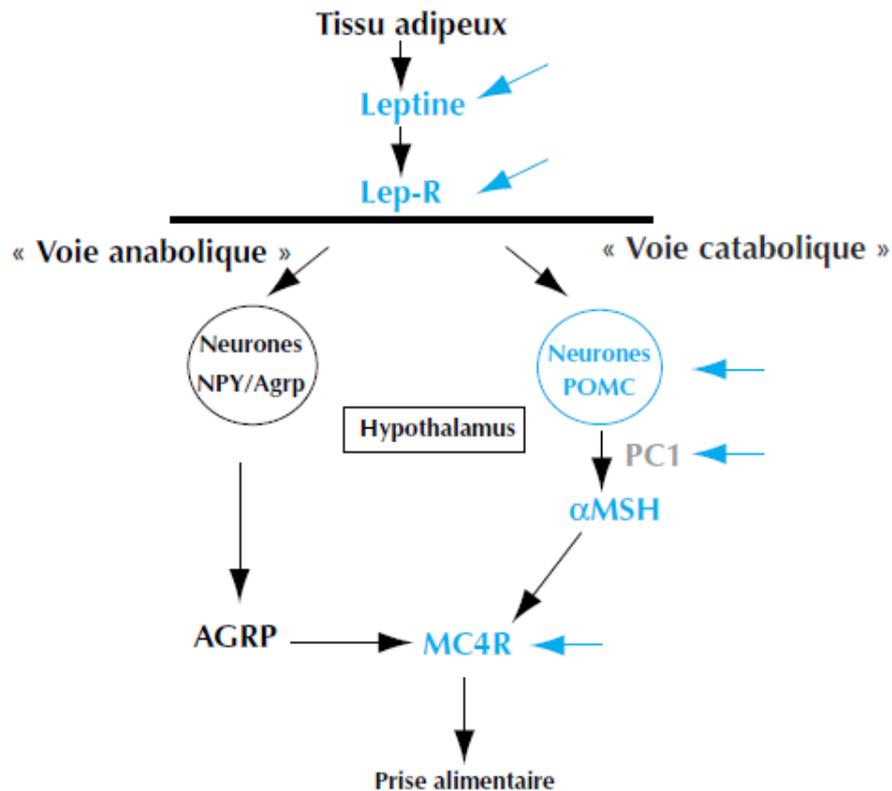


Figure 2 : Obésités monogéniques : voies de la leptine et des mélanocortines (11).

→ : Localisation des mutations responsables d'obésité monogénique chez l'homme ; LepR : récepteur de la leptine ; POMC : proopiomélanocortine ;  $\alpha$ -MSH : alpha melanocyte stimulating hormone ; AgRP : Agouti Related Protein, MC4R : récepteur de type 4 aux mélanocortines ; PC1 : proconvertase 1.

### 1.3.2.3. Les obésités communes polygéniques

Elles représentent 95% des obésités (13). Les gènes impliqués dans le phénomène de satiété, de dépense énergétique, dans le métabolisme glucido-lipidique semblent concernés. L'expression de ces gènes est en interaction avec les facteurs environnementaux, ils jouent un rôle essentiel d'installation et de pérennisation d'une obésité commune. La théorie épigénétique est la modification de l'expression des gènes héritée par des mécanismes d'empreintes, grâce à des méthylations, sans impliquer de changements

dans la séquence d'ADN (33). Ces méthylations se manifesteraient selon différents facteurs environnementaux et se transmettraient de génération en génération. Ainsi, l'environnement pourrait plus ou moins inciter l'expression du patrimoine génétique. Ces polymorphismes génétiques ne s'expriment donc que dans un environnement « obésogène ». Cette hypothèse pourrait expliquer l'obésité familiale avec des facteurs environnementaux communs. De multiples études sont en cours, à la recherche d'autres « gènes de l'obésité » ainsi que leur corrélation avec différents facteurs environnementaux (34).

La théorie méta-génétique consiste en l'influence de la génétique du microbiote intestinal sur l'apparition d'une obésité. En effet, plusieurs études effectuées chez l'adulte et chez l'enfant trouvent une proportion différente de certaines bactéries entre les personnes obèses et les minces (35). Selon le type majoritaire de bactéries, le stockage de l'énergie est différent et certains phénomènes inflammatoires seraient déclenchés. Ces phénomènes pourraient donc avoir un impact dans le déclenchement de l'obésité.

### **1.3.3. Causes environnementales**

#### **1.3.3.1. L'alimentation**

L'allaitement maternel est controversé quant à son effet préventif sur l'excès de pondéral infantile (36). Il aurait un rôle protecteur vis-à-vis du surpoids et de l'obésité de l'enfant. Mais les études sont le plus souvent observationnelles, rapportant des durées d'allaitement très variables. Ces études sont aussi peu précises sur le type d'allaitement et sa durée, et n'ont pas toujours tenu compte de facteurs confondants, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. L'allaitement maternel semble tout de même avoir un effet protecteur significatif mais de faible importance (37).

Les modes de consommation, la disponibilité alimentaire et la communication autour de l'alimentation ont réellement changé ces dernières décennies (38). Un déséquilibre entre les apports caloriques, les besoins et les dépenses énergétiques peut donc apparaître. De plus, la palatabilité change selon la composition, les textures, les goûts, et peut favoriser une surconsommation énergétique. Par exemple, la densité énergétique d'un gramme de lipides est la plus dense (9kcal) mais sa structure même augmente la palatabilité (39). Etant donné un pouvoir de stockage important, et une lipolyse variable d'un individu à l'autre, un apport excessif en lipides peut favoriser la prise de poids. De plus, certains aliments sont plus satiétogènes que d'autres (lipides < glucides < protéines), ce qui joue un rôle dans la régulation de la prise alimentaire (13).

L'augmentation de l'offre alimentaire et le changement de nos modes de consommation ont aussi un rôle important dans notre comportement alimentaire. La disponibilité des aliments et la déstructuration des temps de repas peuvent avoir pour

conséquence une surconsommation alimentaire. Le marketing alimentaire à destination des enfants est très répandu dans le monde et concerne principalement des aliments à haute teneur en lipides, en glucides et/ou en sel. Ceci aurait un impact sur les goûts, les préférences alimentaires, les demandes d'achat et les comportements alimentaires des enfants et des adolescents (40,41).

### **1.3.3.2. La sédentarité**

L'inactivité varie selon l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle. Cependant, de par les avancées technologiques, les déplacements, les activités de travail et de loisirs sont de plus en plus faibles en dépenses énergétiques. En effet, l'augmentation de l'utilisation des écrans (télévision, ordinateur, smartphone, tablette tactile) dans la vie courante et professionnelle diminue considérablement l'activité physique (42). Cet environnement de plus en plus sédentaire rentre dans les facteurs de risque « obésogènes » (43). Au-delà de la prise de poids, il a été retrouvé chez l'adulte que la sédentarité augmente la mortalité cardiovasculaire et le syndrome métabolique (44). Devant ces données et en accord avec l'OMS (45), le PNNS en France a rédigé en 2002 des recommandations d'activité physique afin de promouvoir l'activité physique quotidienne et de loisir (46) (annexe 7).

### **1.3.3.3. Les déterminants culturels et sociaux**

Les déterminants culturels et sociaux peuvent aussi jouer un rôle dans l'excès pondéral. En effet, dans certaines cultures, le surpoids voire l'obésité est signe de bonne santé et de richesse (47). Les enfants sont donc incités à prendre du poids, et permettent une intégration sociale dans certaines communautés.

Le niveau socio-économique paraît avoir un lien avec l'apparition du surpoids. En effet, une étude de la Direction de la Recherche des Etudes et Evaluation et Statistiques (DREES) en janvier 2004, menée sur 6590 adolescents en classe de 3<sup>ème</sup>, a montré que l'obésité était dix fois moins fréquente chez les enfants ayant un père cadre qu'un père ouvrier non qualifié (20).

### **1.3.3.4. Antécédents parentaux**

Dès la période prénatale, l'obésité parentale semblerait jouer un rôle. En effet, le risque d'obésité infantile, serait multiplié par plus de deux chez les enfants âgés de 2 et 4 ans dont la mère était obèse en début de grossesse (48). L'exposition prénatale au tabac entraînerait une augmentation du risque de surpoids dans l'enfance (49). Chez les enfants

nés macrosome, la présence d'un diabète gestationnel chez une mère obèse serait un facteur de risque d'obésité infantile ultérieure, mais aussi d'hypertension artérielle, de dyslipidémie ou d'intolérance glucidique (50). La présence d'une obésité parentale (père et/ou mère) augmenterait de 2 à 3 fois le risque d'obésité chez l'enfant de plus de 10 ans, quel que soit le sexe ou le statut pondéral de l'enfant (51).

### 1.3.3.5. Les polluants et perturbateurs endocriniens

Ces hypothèses en pleins essors concernent essentiellement certains polluants présents dans les pesticides ainsi que l'utilisation de bisphénol ou de xéno œstrogènes dans les produits du quotidien. Les Perturbateurs Endocriniens (PE) et les Polluants Organiques Persistants (POP) sont stockés dans le tissu adipeux. Certains polluants, tel que la dioxine, pourraient altérer la sécrétion et l'action de l'insuline mais aussi interférer avec l'adipogénèse, et ce dès la vie prénatale (52). Ils pourraient aussi être relargués régulièrement dans le sang via le tissu adipeux (figure 3), et pourraient perturber certaines voies de signalisation, de différenciation et d'inflammation.

En dehors des alarmes médiatiques, des études sont actuellement en cours pour déterminer leurs « effets-doses » (53).

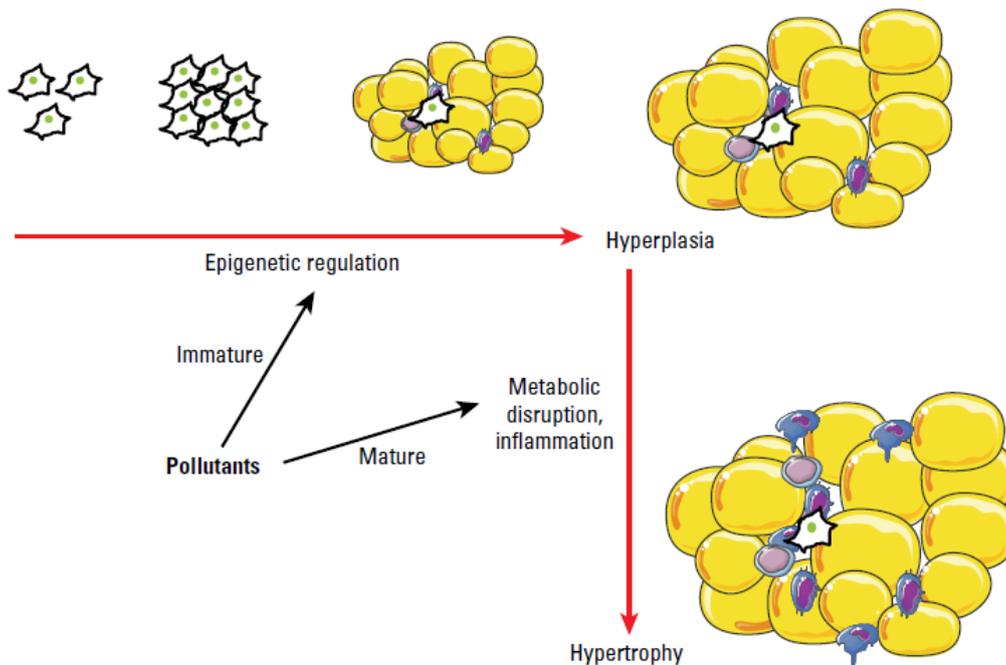


Figure 3 : Action des polluants sur le tissu adipeux (53)

### **1.3.3.6. L'hypothèse virale**

Cette hypothèse est en pleine émergence, elle suppose que certains virus (principalement des adénovirus) pourraient avoir une influence sur l'hypothalamus et sur l'adipogénèse, pouvant donc entraîner un excès pondéral. Cette hypothèse émise par Richard L. Atkinson est actuellement en cours d'étude (54).

### **1.3.4. Causes iatrogènes**

Certaines thérapeutiques pouvant être mises en place au cours de l'enfance et de l'adolescence ont pour effet secondaire une prise de poids. Ces traitements peuvent avoir un rôle sur la prise alimentaire ou sur l'augmentation de l'adipogénèse (13).

Les médicaments psychotropes tels que les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les neuroleptiques atypiques, certains antiépileptiques et antimigraineux peuvent induire une prise de poids.

Les antidiabétiques oraux de type sulfamides hypoglycémiant stimulent l'insulino-sécrétion. Ils peuvent par ce biais induire une prise pondérale. De même, l'insulinothérapie peut influencer sur la prise pondérale.

Les glucocorticoïdes ont un effet sur la prise de poids selon la dose et la durée de leur utilisation. Les mécanismes imputables sont une augmentation de l'appétit mais aussi une rétention hydro sodée.

Certains oestroprogestatifs, en général chez des jeunes filles déjà en surpoids, augmenteraient la prise de poids par augmentation de l'appétit.

Certains hypertenseurs tels que les bêtabloquants, peuvent avoir comme conséquence une prise de poids modérée dans les premiers mois de traitements.

Certains antihistaminiques peuvent favoriser la prise pondérale par un effet orexigène et une diminution du métabolisme basal.

Le choix des molécules, l'information et le suivi du patient sont indispensables pour une bonne observance de la thérapeutique ainsi qu'une surveillance et une prise en charge rapprochée de cet effet secondaire.

### **1.3.5. Causes psychologiques**

Un évènement de vie tel qu'un déménagement, un divorce, un décès, des problèmes scolaires ou n'importe quel évènement traumatique pour l'enfant (de la perte d'un animal de compagnie jusqu'à un accident ou bien un abus sexuel) peuvent être des facteurs déclenchant ou aggravant un excès pondérale. L'obésité est alors une conséquence psychosomatique. La nourriture et le repli sur soi deviennent une barrière de protection. Cet

aspect est à rechercher chez les enfants en excès de poids présentant des troubles anxio-dépressifs, des troubles du comportement alimentaire ou ayant changé brutalement de comportement global (13).

## **1.4. Complications**

Même si les complications sont moins courantes que chez l'adulte, des complications chez l'enfant en excès de poids sont bien réelles, tant au niveau métabolique, cardiovasculaire, respiratoire, orthopédique, endocrinien, mais aussi hépatique (55). Ces complications bien connues chez l'adulte existent au préalable chez l'enfant obèse. Elles peuvent s'installer très progressivement pendant l'enfance et ne se révéler qu'à l'âge adulte. Une surmortalité par accident cardiovasculaire et cancer du côlon a été retrouvé chez les adultes ayant débuté une obésité dans l'enfance (18,56,57). De plus, des signes d'athérosclérose semblent exister en cas d'obésité infantile sévère (58).

### **1.4.1. Complications métaboliques**

#### **1.4.1.1. L'insulinorésistance**

Elle attendrait 60% des enfants obèses (59). Il s'agit d'un taux d'insuline élevé afin de maintenir une glycémie correcte. L'augmentation de la masse grasse viscérale en est le principal facteur et peut être relié avec la mesure du tour de taille. L'indice Homeostatis Model Assessment (HOMA) définit par la formule :  $\text{glycémie (mmol/L)} \times \text{insulinémie (mUI/L)} / 22,5$  ; peut être utilisé en pratique courante (60). Une valeur d'HOMA supérieure au 75ème percentile pour le sexe et l'âge permet d'évoquer un état d'insulinorésistance (61). Certains signes cliniques tels que l'acanthosis nigricans ou les vergetures en sont des signes évocateurs.

#### **1.4.1.2. Les troubles de la glycémie**

L'intolérance au glucose concernerait 14% des enfants obèses (62). Elle est définie par une glycémie à jeun comprise entre 100 et 125 mg/dL ou une glycémie 2h après une charge en glucose (75 g) comprise entre 140 à 200 mg/dL ou une hémoglobine glyquée (HbA1c) comprise entre 5,7% et 6,4%.

Le diabète de type 2 (non insulino-requérant) existerait chez 0,5% des enfants souffrant d'obésité (62). Il consiste en un déséquilibre entre la sécrétion d'insuline et la sensibilité à cette dernière, et serait déterminée génétiquement. Il est défini cliniquement et biologiquement par un surpoids ou une obésité ; des antécédents familiaux de diabète de

type 2 au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré ; une capacité résiduelle substantielle de sécrétion d'insuline au moment du diagnostic de l'hyperglycémie (concentrations d'insuline et de peptide C normales ou élevées) ; des signes d'insulinorésistance ; l'absence d'auto-immunité diabétique ; une glycémie à jeun supérieur à 126 mg/dL ou une glycémie 2h après une charge de glucose (75 g) supérieure 200 mg/dL ou une glycémie supérieure à 200 mg/dL avec des symptômes d'hyperglycémie ou une HbA1c supérieure à 6,5%.

### 1.4.1.3. Les dyslipidémies

Elles seraient aussi une conséquence de l'hyperinsulinisme et seraient présentes chez un enfant obèse sur cinq (59). Il peut s'agir de taux élevés de Low-Density Lipoprotein (LDL) cholestérol ou de triglycérides et de taux bas de High-Density Lipoprotein (HDL) cholestérol (63,64). Les valeurs de référence pour l'enfant sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Valeurs normales et pathologiques (en mg/dL) des lipides plasmatiques chez l'enfant (64).

	Souhaitables	Limites	Elevés
<b>Cholestérol total</b>	< 170	170-199	> 200
<b>LDL-cholestérol</b>	< 110	110-129	> 130
<b>HDL-cholestérol</b>	> 45	40-45	-
<b>Triglycérides</b>			
<b>0-9 ans</b>	< 75	75-99	> 100
<b>10-18 ans</b>	< 90	90-129	> 130

*LDL : Low density lipoprotein ; HDL : High density lipoprotein.*

### 1.4.1.4. Le syndrome métabolique

Il regroupe les facteurs cardiovasculaires liés à l'hyperinsulinisme. Cette entité regroupe l'hypertension artérielle, l'intolérance au glucose, un hypo HDL-cholestérol, une hypertriglycéridémie, un tour de taille augmenté. En Europe, le syndrome métabolique serait présent dans 16 à 36% des enfants obèses (65), et entre 12% et 30% au niveau mondial (66). Il existe plusieurs définitions mais la plus utilisée est celle du National

Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (tableau 2) (67,68). Il s'agit d'une définition pour l'adulte mais qui a été transposée chez l'enfant. Cependant, la définition pédiatrique de l'American Heart Association (AHA) peut aussi être utilisée (69) :

- obésité abdominale : tour de taille supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile, selon l'âge, le sexe et l'ethnie ;
- HDL-cholestérol inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, selon l'âge et le sexe ;
- triglycérides plasmatiques supérieurs à 110 mg/dL ;
- pression artérielle systolique (PAS) ou diastolique (PAD) supérieures au 90<sup>ème</sup> percentile selon l'âge, le sexe et la taille ;
- glycémie à jeun supérieure à 100 mg/dL.

Trois critères sur 5 doivent être présents pour parler d'un syndrome métabolique.

Les résultats des études sont donc à prendre avec précaution car la définition modifiée pédiatrique est souvent peu utilisée. En effet, le tour de taille et la pression artérielle sont des données dépendantes de l'âge et de la taille.

Tableau 2 : Définition du syndrome métabolique chez l'adulte NCEP ATP III (68).

<b>Obésité abdominale (tour de taille)</b>	
Homme	≥ 102 cm
Femme	≥ 88 cm
<b>HDL-cholestérol</b>	
Homme	< 1,04 mmol/L
Femme	< 1,29 mmol/L
<b>Triglycérides</b>	≥ 1,7 mmol/L
<b>Pression artérielle</b>	
Systolique	≥ 130 mmHg
ou diastolique	≥ 85 mmHg
<b>Glycémie à jeun</b>	≥ 6,1 mmol/L

HDL : High density lipoprotein.

#### 1.4.2. Complications cardiovasculaires

Des lésions d'athérosclérose existent précocement chez l'enfant en excès de poids (58). Il a été retrouvé une rigidité des parois artérielles augmentée et un dysfonctionnement endothélial chez les enfants avec une obésité sévère (Z-score > 3). La fonction ventriculaire gauche peut être aussi diminuée, tant au niveau systolique que diastolique, avec une hypertrophie et une dilatation de celui-ci (70,71). Les chiffres tensionnels chez l'enfant sont à interpréter en fonction de l'âge et du sexe, différentes abaques existent à ce niveau (63).

L'hypertension artérielle semble peu fréquente chez l'enfant et elle est en général secondaire. Cependant, dans 60% des cas, sa persistance tout au long de l'enfance et à l'âge adulte a été retrouvée pour des poids supérieurs à 120% de la médiane (selon l'âge et la taille) (55).

### **1.4.3. Complications respiratoires**

Le retentissement respiratoire chez l'enfant obèse est probablement sous-estimé. Une dyspnée à l'effort voire un véritable asthme peut apparaître. Les mécanismes sembleraient en rapport avec l'activité inflammatoire présente chez les enfants obèses ayant des conséquences sur le tissu pulmonaire, associée à des contraintes mécaniques diminuant la capacité résiduelle fonctionnelle et les volumes pulmonaires (72).

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) serait présent lors d'obésités sévères. Il toucherait entre 10 et 20% des enfants obèses (73). Ce syndrome est diagnostiqué à l'interrogatoire sur des ronflements nocturnes avec reprise inspiratoire bruyante, associés à des sueurs nocturnes, un sommeil agité et une respiration buccale. En polysomnographie, on retient ce diagnostic quand l'index d'apnée/hypopnée est supérieur à 1/heure de sommeil. Un index supérieur à 10/h de sommeil avec une hypercapnie sévère et des épisodes répétés de désaturations en oxygène en dessous de 80%, sont des facteurs de gravité (30). Les conséquences sont une asthénie diurne avec des difficultés d'attention et d'apprentissage.

### **1.4.4. Complications orthopédiques**

L'épiphysiolyse de la tête fémorale est bien connue, elle est 8 fois plus fréquente chez l'enfant obèse (74). C'est une complication grave, à rechercher lors de la poussée de croissance pubertaire. Il s'agit d'un glissement du noyau épiphysaire fémoral supérieur dû à la contrainte pondérale. Elle se manifeste par une boiterie et des douleurs. Ces conséquences sont dramatiques avec un risque de nécrose de la tête fémorale, de déformation de membre puis de coxarthrose précoce. Un traitement orthopédique est donc toujours indiqué.

La maladie de Blount, bien que d'origine plurifactorielle, est nettement liée à l'excès pondéral (74). Il s'agit d'un dysfonctionnement de la partie médiale du cartilage de croissance de l'extrémité supérieure du tibia qui est à l'origine de la déformation en tibia vara. Cette pathologie complexe nécessite une prise en charge chirurgicale.

Un genu valgum est très souvent constaté chez ces enfants (74). L'excès de poids augmente la charge supportée par les genoux et accentue le valgus physiologique. Il n'a pas été démontré d'augmentation d'arthrose à l'âge adulte même s'il est suspecté.

L'hyperlordose, la scoliose et les douleurs rachidiennes sont aussi fréquentes, et nécessitent un suivi et une prise en charge adéquate lors des périodes d'aggravation, essentiellement à la puberté (74).

#### **1.4.5. Complications endocriniennes**

L'avancement de la puberté chez les filles obèses a été constaté chez 10 à 20% d'entre elles, par un relargage oestrogénique des adipocytes (13). Il n'y a pas obligatoirement de conséquence s'il ne s'agit pas d'une puberté précoce, qui se définit par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans. La concentration adipeuse au niveau mammaire peut parfois imiter une prématurité thélarche, cependant la glande mammaire n'est pas palpable.

L'accélération de la croissance staturale peut aussi être observée, elle serait une des conséquences de l'hyperinsulinisme, par augmentation de la biodisponibilité de l'Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) (1).

Une élévation isolée de la TSH non pathologique peut aussi être retrouvée dans 10 à 15% des cas (75). Celle-ci est réversible après une perte de poids.

#### **1.4.6. Complications rénales**

Une microalbuminurie sans atteinte rénale est retrouvée dans 10% des cas chez l'enfant obèse, notamment chez ceux ayant une intolérance au glucose (13). Une augmentation de la bêta-2-microglobulinurie est aussi décrite. Ces deux complications sont réversibles après une perte de poids.

#### **1.4.7. Complication neurologique**

Une hypertension intracrânienne peut parfois être retrouvée (13). L'augmentation de la pression abdominale aurait pour conséquence une augmentation de la pression intra thoracique puis de la pression intracrânienne. Des céphalées matinales peuvent être présentes avec des troubles visuels.

### 1.4.8. Complications hépatiques

L'hyperinsulinisme joue aussi un rôle important dans la survenue de l'atteinte hépatique au cours de l'obésité. Nous aborderons cette thématique de façon plus approfondie au cours de ce travail à la suite de ce premier chapitre.

### 1.4.9. Complications psychosociales

Chez certains enfants, le regard des autres peut être difficile, du fait des moqueries et des dévalorisations possibles. Une récente étude suisse retrouvait que 40% des enfants en excès de poids subiraient des moqueries et des persécutions tant à l'école que dans le cercle familial, indépendamment de l'âge et de l'IMC (76). Une honte et un repli sur soi peuvent même engendrer de véritables syndromes anxio-dépressifs (77). De plus, l'effet négatif de multiples prises en charge peut aussi être considéré comme une source de stress, d'échec pour l'enfant avec une baisse de l'estime de soi. Ceci peut aussi alimenter l'anxiété, avec une lutte perpétuelle entre les désirs de perte de poids et le plaisir de l'alimentation (Figure 4).

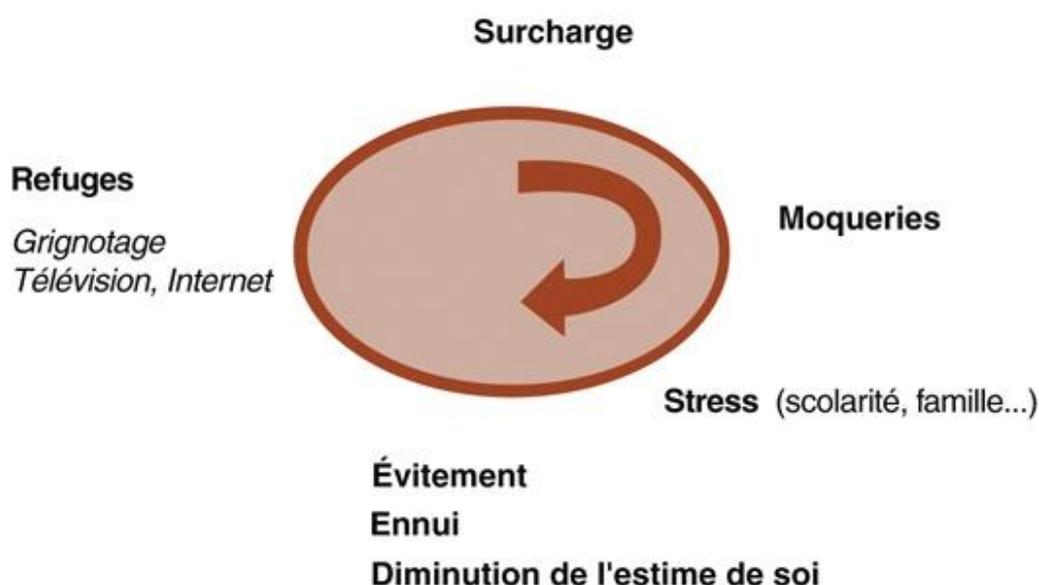


Figure 4 : Le cercle vicieux des complications psychosociales de l'obésité (1)

## 1.5. Diagnostic

### 1.5.1. Anthropométrie

Comme décrite précédemment, les mesures du poids, de la taille et de l'IMC reportées sur les courbes en fonction de l'âge et du sexe permettent d'évaluer le degré de la surcharge pondérale. De plus, le Z-score peut être utilisé mais cette méthode est surtout utilisée dans les études et très peu dans la pratique clinique courante.

La mesure du tour de taille est utilisée pour évaluer la masse grasse abdominale. Chez l'enfant, cette mesure est surtout utilisée pour le suivi car les seuils pathologiques ne sont pas clairement définis, à la différence de l'adulte. Taylor et al. ont cependant proposé des valeurs seuils (Annexe 6). Le rapport tour de taille sur taille est aussi intéressant, un rapport supérieur à 0,5 témoigne d'un excès de masse grasse abdominale (33).

Les plis cutanés reflètent de la masse grasse peuvent aussi être mesurés (bicipital, tricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque) (1). Il existe des courbes de références créées par l'OMS pour les plis tricipital et sous scapulaire, selon le sexe et l'âge, soit en percentile ou en Z-score. Ces mesures sont opérateurs dépendant mais peuvent être utiles dans le suivi d'un même patient.

### 1.5.2. Composition corporelle

L'utilisation de formules impliquant la mesure des plis cutanés peuvent être utilisées pour évaluer la composition corporelle d'un enfant (masse grasse et masse maigre) (78). Il existe de multiples formules chez l'enfant, en utilisant différents plis et différentes abaques. Son utilisation est rare en pratique clinique.

L'impédancemétrie est une technique utilisant la résistance des tissus au passage d'un courant alternatif sinusoïdal (impédance). Elle est basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire l'électricité. La masse grasse a donc une conductivité différente de la masse maigre. Cependant, l'augmentation du liquide extracellulaire chez l'obèse fait obstacle à la validité des mesures. Elle permet malgré tout un suivi fiable chez un même patient (1). La Haute Autorité de Santé (HAS) ne la considère néanmoins pas comme une méthode valide pour évaluer la composition corporelle (9).

L'absorption biphotonique par rayon X ou Dual X-Rays Absorptiometry (DEXA) est la mesure d'absorption différentielle de photons émis à deux niveaux d'énergie fournissant un modèle en trois compartiments de la composition corporelle (masse grasse, masse maigre, masse minérale osseuse). L'irradiation est proche de l'irradiation naturelle, (5 à 20 microsievert soit 5 à 20 fois moins qu'une radiographie pulmonaire). La DEXA peut donc tout

à fait être utilisée chez l'enfant. Des équations spécifiques existent pour la population pédiatrique (79).

### **1.5.3. Recommandations de bilan**

Aux Etats-Unis, plusieurs recommandations existent pour la prévention et la prise en charge des enfants en surpoids et obèses. Deux recommandations de 2007 et 2008 ont été effectuées par les sociétés d'endocrinologie et de pédiatrie aux USA (80,81). Ces recommandations préconisent, pour les enfants obèses ou en surpoids avec comorbidités, une évaluation de l'IMC, un dosage biannuel des Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Alanine Aminotransférase (ALAT), une glycémie, la recherche d'une anomalie lipidique, ainsi qu'une échographie hépatique. Dans une étude américaine récente, ces recommandations seraient insuffisantes, car elles ne seraient ni assez sensibles ni assez spécifiques, et que d'autres facteurs cliniques et biologiques devraient être pris en compte (82). Par exemple, deux études américaines de 2011 et 2013 proposent des scores clinico-biologiques ayant une meilleure sensibilité et spécificité pour le dépistage de la stéatose hépatique (83,84). Nous détaillerons ces scores ultérieurement.

En France, il existe les recommandations de bonne pratique de l'HAS de 2011 sur le surpoids et l'obésité de l'enfant et de l'adolescent (9). Les signes cliniques à évaluer sont le poids, la taille, le calcul de l'IMC avec reconstitution des courbes, la recherche d'antécédents familiaux et personnels, la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, l'évaluation du stade pubertaire, la recherche de signes de pathologies endocriniennes ou de comorbidités. Les examens complémentaires sont préconisés pour les enfants avec un surpoids avec des antécédents familiaux de diabète et/ou de dyslipidémie ou pour ceux présentant une obésité. Ils comportent un dosage du cholestérol total, de l'HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol, des triglycérides plasmatiques, de la glycémie à jeun, des ASAT et des ALAT. Un avis spécialisé est ensuite recommandé pour d'éventuels autres examens complémentaires.

## **1.6. Prévention**

En France, le plan obésité 2010/2013 puis le PNNS 2011/2015 ont pour but de prévenir l'excès de poids infantile et s'articule autour de 3 axes principaux : la nutrition, l'activité physique et le dépistage précoce (tableau 3 et annexe 7).

Tableau 3 : Recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS) (46).

Repères PNNS
30 minutes ou plus d'activité physique par jour
1 à 2 fois par jour viandes, poissons ou œufs
au moins 5 fruits et légumes par jour
3 produits laitiers par jour
3 féculents par jour

Dans le cadre du PNNS, des réseaux ville-hôpital, les Réseaux pour la Prévention et la Prise en charge de l'Obésité Pédiatrique (RéPPOPs) ont été mis en place dans plusieurs grandes villes de France. Cela permet, sur un même secteur, une prise en charge multidisciplinaire avec la présence de médecins, de paramédicaux, d'enseignants et d'éducateurs (85).

## 1.7. Passage à l'âge adulte

Le degré d'obésité infantile a une influence certaine sur la persistance de l'obésité à l'âge adulte. L'obésité de l'enfant elle-même ainsi que sa survenue précoce devient déterminante pour son évolution à l'âge adulte. A 6 ans, 50% des enfants obèses le resteront à l'âge adulte alors que 10% des enfants non obèses le deviennent (51). L'existence d'une obésité dans l'enfance serait responsable d'une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue à l'âge adulte (58). En effet, des lésions d'athérosclérose apparaîtraient dès l'enfance même si celles-ci ne s'expriment qu'à l'âge adulte. Il a aussi été montré que l'IMC de l'enfant était corrélé à la survenue d'un syndrome métabolique chez l'adulte (86). Les risques de cancer colorectal chez l'homme et d'arthrose chez la femme seraient aussi multipliés par 6 et par 2 respectivement, s'il existait une obésité durant l'adolescence, indépendamment de l'évolution ultérieure du poids (87). Une récente étude danoise de 2014 a montré une association significative entre l'IMC pendant l'enfance et la survenue d'un hépatocarcinome à l'âge adulte (88). Ce risque est corrélé à la valeur de l'IMC et à l'âge.

L'excès de poids infantile est une pathologie chronique, dont la prévention et la prise en charge est donc essentiel pour éviter toute complication dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte (89).

## 2. Hépatopathies liées à l'excès pondéral

L'augmentation de l'incidence et de la prévalence de l'obésité infantile semblerait en partie responsable d'un accroissement des atteintes hépatiques chez l'enfant et chez l'adulte (5).

### 2.1. Définitions

La stéatose hépatique pédiatrique a été décrite à partir de 1983, et est devenue la maladie hépatique la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent (90). Sa définition est essentiellement histologique.

La stéatose hépatique ou Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) est définie par une quantité de graisse hépatique supérieure à 5% du volume hépatique total. La stéatose est composée de macro ou microvésicules lipidiques. Cette entité regroupe plusieurs stades histologiques, la NAFLD de type I où seul la graisse est présente et NAFLD de type II quand il existe une inflammation ajoutée (annexe 8 et 8 bis).

Lorsque les hépatocytes ont un aspect ballonné (corps apoptotiques, nécrose hépatocytaire) associée à une inflammation portale il s'agit de NAFLD de type III (91). Le passage au stade de NAFLD de type IV apparaît lorsqu'une fibrose voire des corps hyalins de Mallory-Denk apparaissent. Les NAFLD de type III et IV sont regroupées dans une entité dénommée la stéatohépatite non alcoolique ou Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH). La NASH comprend donc une ballonnisation des hépatocytes, des corps de Mallory, des mégamitochondries, des lipogranulomes, de la fibrose périsinusoidale, de l'inflammation et de la fibrose portale, ce stade est aussi appelé NASH de type 1. Cependant, chez la majorité des enfants, il y a peu d'aspects dégénératifs et beaucoup plus de caractères d'infiltrat inflammatoire, en général lymphocytaire et de localisation périportale, elle est dénommée NASH de type 2. La NASH de type 1 est plus courante chez les caucasiens et chez filles et celle de type 2 chez des enfants plus jeunes, plutôt des garçons et dans d'autres origines ethniques (92). La fibrose est ensuite corrélée à l'âge et à l'IMC.

Alors qu'une stéatose simple semble n'avoir que des conséquences bénignes, au stade NASH la fibrose peut évoluer progressivement, avec un risque de transformation en cirrhose. Il s'agit d'une fibrose cicatricielle irréversible, diffuse, annulaire, entourant des micro ou macro nodules de régénération associée à des modifications de la vascularisation bouleversant l'organisation lobulaire hépatique habituelle.

L'évolution terminale de l'atteinte hépatique peut être la prolifération néoplasique avec apparition d'un hépatocarcinome.

## 2.2. Epidémiologie

Les prévalences réelles des différentes formes d'atteintes hépatiques sont difficilement connues car les modalités diagnostiques ne sont pas standardisées.

### 2.2.1. La stéatose hépatique

Il s'agit de la pathologie hépatique la plus courante chez l'enfant (5). Dans le monde, l'incidence de la stéatose serait de 2 à 10% chez l'enfant.

Aux Etats-Unis, la prévalence de la stéatose hépatique augmenterait avec l'âge : 1% chez les moins de 4 ans contre 17% chez les adolescents. Selon les différentes études, entre 10 et 70% des enfants obèses présenteraient une stéatose et entre 80 et 100% des enfants ayant une stéatose seraient obèses (93). De plus, les enfants en excès de poids aurait 4 à 5 fois plus de risque d'avoir une stéatose (94). L'origine ethnique semble aussi jouer un rôle, la stéatose hépatique serait plus fréquente chez les latino-américains par rapport aux afro-américains (12% vs 1,5%) (93,95). Une des hypothèse serait une plus grande insulino-résistance dans cette population (92).

En Europe, la prévalence pédiatrique serait de 2,6 à 10% (6). Les études se contredisent quant à la prédominance féminine ou masculine de la stéatose hépatique, même si la tendance semble être pour les garçons (92). Une hypothèse hormonale est avancée, mais les rôles aggravants ou protecteurs des androgènes et œstrogènes ne sont pas prouvés (96).

A notre connaissance, en France, aucune étude ne s'est intéressée à la prévalence de la stéatose hépatique chez les enfants.

### 2.2.2. Stéatohépatite non alcoolique

Sa prévalence est difficile à définir. Une étude portant sur l'étude histologique hépatique lors d'autopsies pédiatriques a retrouvé 23% de NASH chez les enfants ayant une stéatose (93). Dans une étude américaine, 10 à 20% des enfants obèses ayant subi une chirurgie bariatrique auraient une NASH (97).

### 2.2.3. Cirrhose

Même si cette évolution paraît rare chez l'enfant, quelques cas pédiatriques ont été décrits : 2 garçons de 10 et 14 ans aux Etats-Unis et une fille de 10 ans au Canada (98,99). De plus, plusieurs études américaines menées chez des enfants ayant une stéatose hépatique retrouvaient dans 10 à 25% des cas un stade avancé de fibrose (94,95). Devant

une prévalence élevée de l'obésité pédiatrique, ce risque ne peut pas être négligé. Une étude effectuée chez des adultes ayant une stéatose hépatique a montré que 5% d'entre eux développaient une cirrhose après 8 ans d'évolution (102).

#### **2.2.4. Hépatocarcinome**

Cette complication est extrêmement rare en pédiatrie. Il existe cependant des cas adulte d'hépatocarcinome sur cirrhose secondaire à une NASH dont certains avaient déjà une stéatose dans l'enfance (102). Nobili et al. ont récemment rapporté un cas d'hépatocarcinome chez un enfant de 7 ans qui présentait initialement une NASH (103). Une étude allemande prospective a récemment rapporté une augmentation de 33% de risque de déclarer un hépatocarcinome à l'âge adulte chez les enfants ayant les plus hautes valeurs d'IMC entre 7 et 13 ans (88).

### **2.3. Physiopathologie**

Plusieurs voies semblent impliquées et intriquées dans la survenue de la stéatose (104) (annexe 9). Cependant, toute la physiopathologie n'est pas encore comprise.

#### **2.3.1. Au niveau glucido-lipidique**

La stéatose est constituée d'une accumulation de triglycérides. La consommation en excès de glucides et triglycérides transformés en acides gras (AG) libres passeront ensuite par le foie grâce au système porte (figure 5). Une infime partie est utilisée par les muscles, le reste est stocké dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. De plus, il existe une néosynthèse hépatique de triglycérides. En cas d'une réduction de la bêta-oxydation des acides gras et d'une diminution du transport des triglycérides par des lipoprotéines, la surcharge hépatique en triglycérides augmente (105) (figure 6).

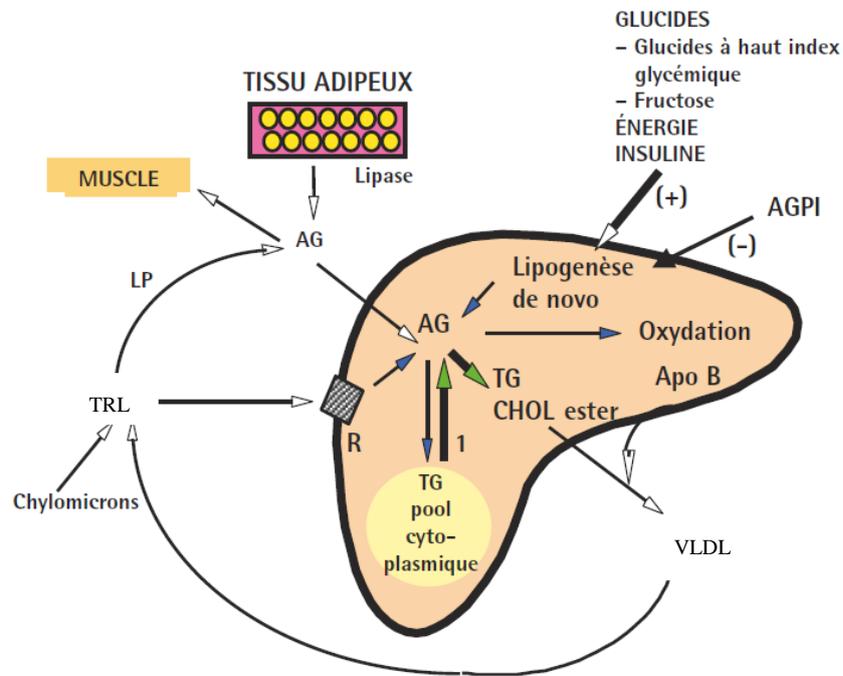


Figure 5 : Métabolisme hépatique des acides gras (106).

AG : Acides Gras ; TG : Triglycérides ; CHOL : Cholestérol ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; ApoB : Apolipoprotéine B ; TRL : Lipoprotéines Riches en Triglycérides ; AGPI : Acides Gras Polyinsaturés

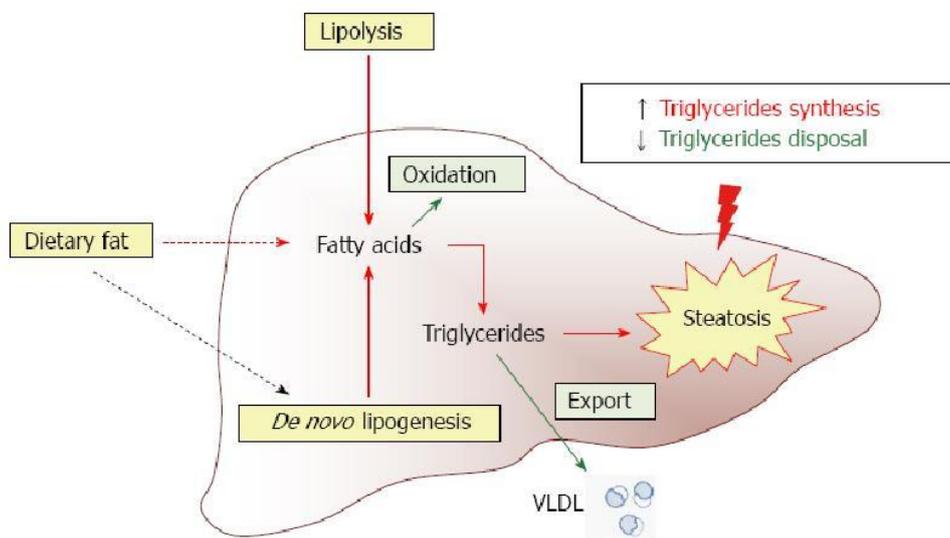


Figure 6 : Physiopathologie lipidique de la formation de la stéatose

VLDL : Very Low Density Lipoproteins

### 2.3.2. Au niveau métabolique

L'insulinorésistance semble avoir un rôle primordial dans l'apparition de la stéatose (figure 7). Elle est fortement influencée par la masse de tissu graisseux viscéral. Elle va augmenter la lipolyse et intervient donc dans l'augmentation du flux sanguin d'AG. Elle diminue aussi l'oxydation des AG ainsi que leur exportation via le VLDL, ce qui va pouvoir participer à la surcharge lipidique des hépatocytes. La sévérité de l'insulinorésistance pourrait être corrélée au degré de stéatose et de fibrose. L'indice HOMA pourrait donc être intéressant dans ce contexte. Schwimmer et al. a montré que 75% des enfants qui présentaient une stéatose hépatique avaient un hyperinsulinisme (107).

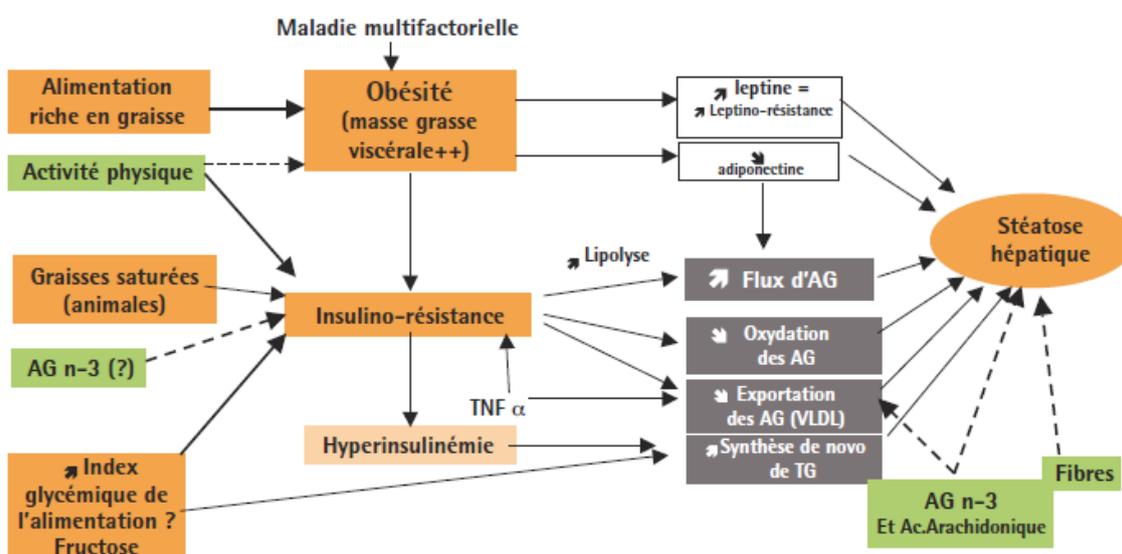


Figure 7 : Alimentation et insulinorésistance : conséquences hépatiques (106).

AG : Acides Gras ; VLDL : Very Low Density Lipoproteins ; TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor-alpha.

Le syndrome métabolique jouerait aussi un rôle. En effet, une autre étude de Schwimmer et al. a montré que les enfants en excès de poids ayant un syndrome métabolique avaient plus de risque de développer une stéatose hépatique contrairement à ceux qui n'en avaient pas (OR = 5,0 [IC95% : 2,6-9,7] ;  $p < 0,001$ ) (108). Une autre étude, retrouvait que 65,8% des enfants qui avaient une stéatose hépatique histologiquement prouvée présentaient un syndrome métabolique (109).

Dans une récente étude, il a été montré qu'un taux faible de 25-OH vitamine D était corrélé à la sévérité de la stéatose hépatique chez les adultes et les enfants (110).

### **2.3.3. Au niveau inflammatoire**

Dans la stéatose, une inflammation histologique de bas grade est présente (104). Des hormones telles que la leptine et l'adiponectine synthétisées par les adipocytes pourraient aussi être associées à l'insulinorésistance et avoir un rôle dans la circulation de cytokines pro-inflammatoire (111). De plus, l'interleukine-6 (IL-6) produite par les adipocytes, induit la synthèse hépatique de la Protéine C Réactive (CRP) (112). La participation du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) pourrait aussi être impliquée dans le développement et la sévérité des lésions histologiques ainsi que dans la diminution de l'exportation des acides gras hors du foie (113).

### **2.3.4. Au niveau du stress oxydatif**

Il pourrait exister des dysfonctionnements mitochondriaux hépatocytaires dus à un afflux important d'acides gras au niveau hépatique. Les capacités d'oxydation peuvent être alors dépassées et des radicaux libres formés en excès (114). Ce mécanisme pourrait être responsable des phénomènes de nécrose cellulaire hépatique présents dans la NASH (figure 8). Cette hypothèse est toujours en cours d'étude (115). L'excès de fer intra-hépatique pourrait aussi majorer le stress oxydatif et la peroxydation des acides gras polyinsaturés à longues chaînes (AGPLC) de par son action pro-oxydante (106). Il pourrait donc augmenter la production de radicaux libres et diminuer la capacité anti-inflammatoire des AGPLC.

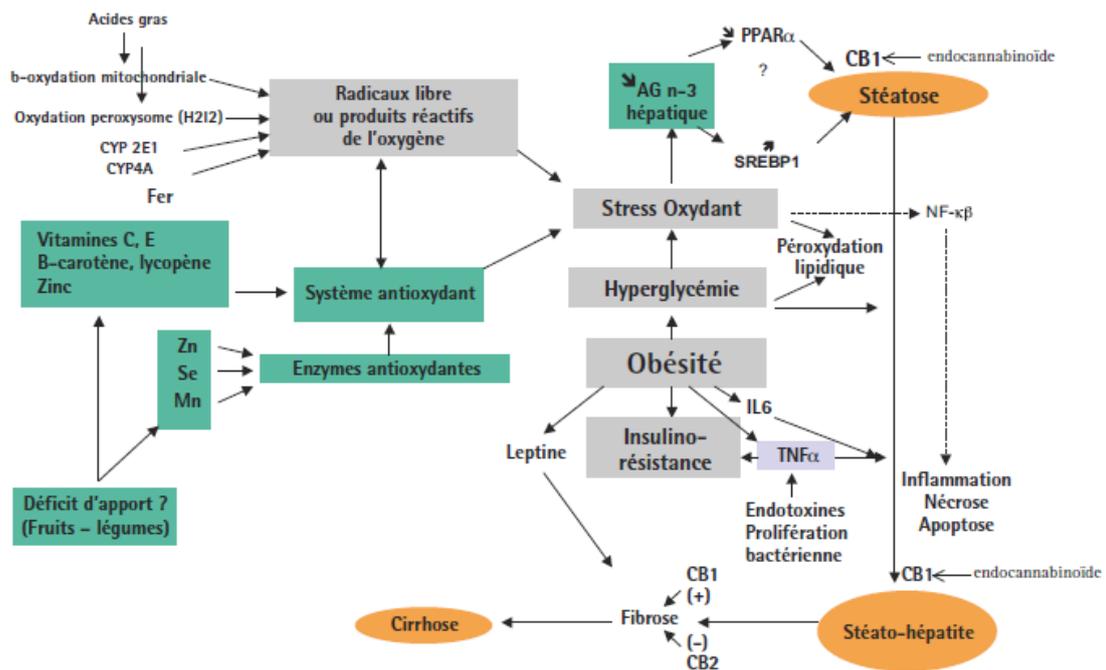


Figure 8 : Implication du stress oxydatif dans l'atteinte hépatique (106).

AG : Acide Gras ; CYP : Cytochrome P ; Zn : Zinc ; Se : Sélénium ; CB : récepteurs endocannabinoïdes ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptors ; SREBP : Sterol regulatory element-binding proteins ; IL : Interleukine ; TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor-alpha.

### 2.3.5. Au niveau du système endocannabinoïdes

Les récepteurs endocannabinoïdes (CB1 et CB2) sont peu exprimés dans le foie. Au cours de la NASH, le récepteur CB1 est surexprimé et entrainerait une augmentation de la fibrose, à l'inverse du récepteur CB2 (106).

### 2.3.6. Au niveau génétique

Cette hypothèse est actuellement étudiée pour définir si une cause génétique existe dans l'apparition de la stéatose hépatique et de la NASH dans certaines familles et certaines ethnies, mais aussi dans la transition stéatose hépatique-NASH-cirrhose chez certains patients plutôt que d'autres (116).

Le gène PNLPA3 (Patatin-like phospholipase 3) sur le chromosome 22 est exprimé dans les hépatocytes et les cellules étoilées du foie. Il permet l'hydrolyse des triglycérides et des esters de rétinol. Une diminution de sa fonction entraîne une rétention de lipides hépatiques. Une mutation d'un nucléotide au sein de PNPLA3 semblerait être associée à la survenue d'une stéatose hépatique, mais aurait aussi un rôle vers l'évolution en NASH, cirrhose et hépatocarcinome (117,118). Ces études effectuées chez l'adulte sembleraient être en accord avec une étude récente effectuée chez des enfants obèses taiwanais (119).

Une récente étude a étudié différents polymorphismes de gènes impliqués dans la voie des lipides, de l'insulinorésistance, du stress oxydatif et de la fibrose. Un score de risque génétique a été créé. Il reprend 4 facteurs génétiques (PNPLA3, Superoxide Dismutase 2 [SOD2], Kruppel-like Factor 6 [KLF6], Lipin 1 [LPIN1]) en vue de la prédiction de la NASH chez des enfants obèses (120). Malgré des résultats non significatifs, la piste génétique continue à être fortement explorée.

### 2.3.7. Au niveau du microbiote intestinal

Il semblerait que l'altération du microbiote puisse avoir un rôle dans la perméabilité de la barrière intestinale et activer des voies de signalisation inflammatoire, nécrotique et fibrotique hépatique, par le biais des lipopolysaccharides (LPS) (121). Ces différents mécanismes pourraient avoir une influence sur le passage de la stéatose hépatique à la NASH (122).

### 2.3.8. Evolution de la stéatose

La théorie des « two hits » pourrait expliquer cette évolution. Le « first hit » serait une étape de sensibilisation où les lipides, type acides gras libres, s'accumuleraient dans les hépatocytes, sur un terrain d'insulinorésistance, et aboutiraient à la formation d'une stéatose. Le « second hit » serait l'étape d'inflammation cellulaire et d'agression hépatique (par le biais de la peroxydation lipidique, du stress oxydant, des cytokines) qui conduirait à une dégénérescence progressive (figure 9) (123,124).

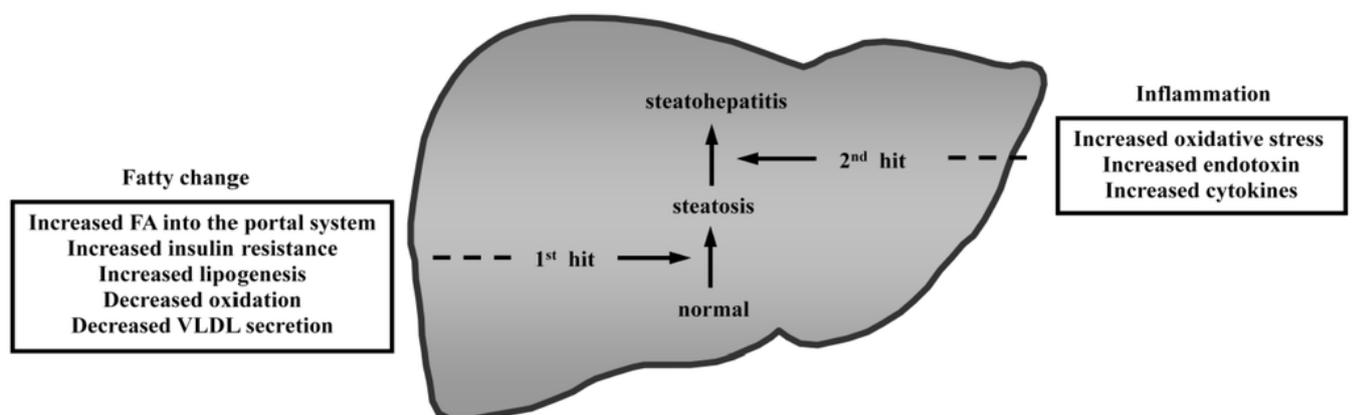


Figure 9 : La théorie des « two hits » (123).

La théorie des « multiple-hits » est de plus en plus utilisée (figure 10, 11). En effet, cette théorie supposerait la mise en jeu de plus de mécanismes que la théorie des « two-hits » (125,126).

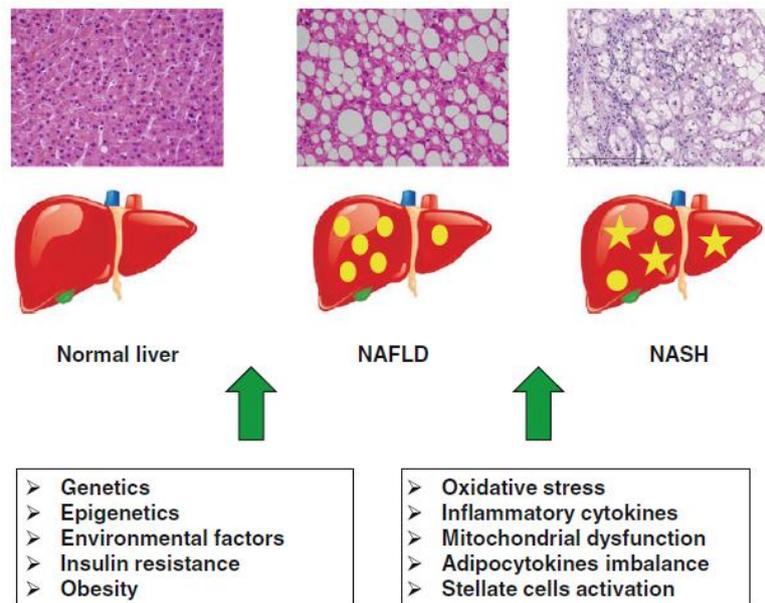


Figure 10 : la théorie des « multiples –hits »(125)

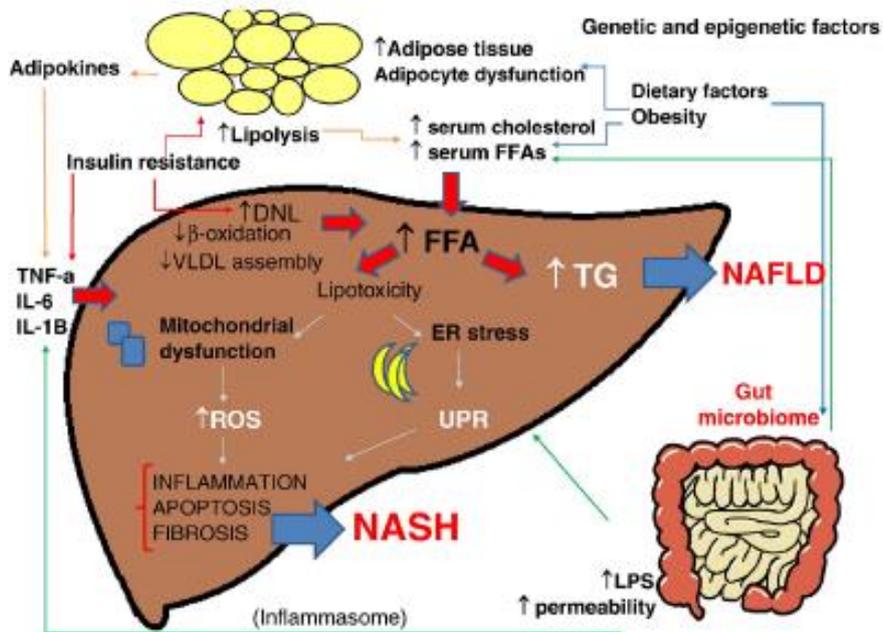


Figure 11 : Mécanismes de la « théorie des multiples-hits »(126)

FFAs : Free Fatty Acids ; DNL : De novo lipogenesis; VLDL : Very Low Density Lipoproteins ; TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha ; IL-6 :Interleukin 6 ; IL-1B :Interleukin 1B ; TG : Triglycerides ; ROS : Reactive Oxygen Species ; ER : Endoplasmic Reticulum ; UPR : Unfolded Protein Response ; LPS : Lipopolysaccharide

Chez l'adulte et suite à un rapport du World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines (106), la prévalence de progression de la NAFLD vers la NASH est entre 10 et 35%, de la NASH (au stade de NAFLD III) vers la fibrose (NAFLD IV) d'environ 25% et enfin de la NASH vers la cirrhose entre 3 et 15%. L'évolution vers un hépato carcinome serait alors de 1 à 2%. En revanche, nous ne connaissons pas l'évolution chez l'enfant. Une seule étude de Feldstein et al. a énoncé que 6% des enfants avec une NAFLD développaient une cirrhose (127).

## **2.4. Diagnostic**

Une étude rétrospective sur 20 ans aux USA a montré que la présence d'une stéatose hépatique chez l'enfant augmentait significativement la mortalité à l'âge adulte ou la nécessité d'une transplantation hépatique, par rapport à la population générale de même sexe et âge (127). Devant ces données, il semble donc important d'identifier les patients avec une stéatose hépatique à risque de progresser rapidement vers d'autres stades de l'atteinte hépatique.

### **2.4.1. Biopsie hépatique**

Il s'agit du gold standard, seul examen qui peut donner un diagnostic histologique de certitude. Elle permet de quantifier l'atteinte selon le pourcentage d'hépatocytes contenant des macro vacuoles lipidiques : une stéatose est diagnostiquée quand 5% des hépatocytes au moins sont atteints. De plus, elle établit le degré d'inflammation et de fibrose. Cependant, la distribution des lésions peut être hétérogène dans le tissu hépatique, il peut donc exister malgré tout des erreurs d'évaluation (104).

Comme il s'agit d'un examen est hautement invasif, il est rarement utilisé en routine en pédiatrie. Malgré la dernière mise au point de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) en 2015, il n'existe pas de recommandations claires quant à son utilisation dans le cadre de la stéatose hépatique ou de la NASH contrairement à d'autres pathologies hépatiques (128). Les recommandations de l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) de 2012 sont elles aussi pauvres et préconisent la biopsie hépatique en cas de diagnostic est incertain.

La stéatose hépatique serait histologiquement plus sévère chez l'enfant que chez l'adulte avec des répartitions différentes au niveau du foie, zone 1 (centro-lobulaire) et plus d'atteinte portale (129). Plusieurs scores histologiques pédiatriques existent à ce niveau (91,130,131).

## 2.4.2. Données cliniques

Le diagnostic est généralement paraclinique, en effet, la stéatose hépatique ou la NASH sont en général asymptomatique (104). Il peut exister des douleurs abdominales non spécifiques ou une hépatomégalie à l'examen. Une irritabilité, une fatigue, des céphalées, des troubles de la concentration et des douleurs musculaires ont été décrits (132).

Certains signes cliniques peuvent être associés à une atteinte hépatique chez l'enfant :

- Un IMC supérieur à 26,3 kg/m<sup>2</sup> est un facteur indépendant prédictif de fibrose d'après une étude en analyse multivariée (OR = 5,85 [IC95% : 1,6-21,0] ; p = 0,01) (133).
- Le périmètre abdominal serait un facteur prédictif de fibrose chez des enfants ayant une stéatose hépatique (OR = 2,07 [IC95% : 1,43-2,98] ; p<0,0001) (134).
- La présence d'un syndrome métabolique, serait aussi corrélé positivement à la sévérité de l'atteinte hépatique (ex : fibrose et indice HOMA : 3.06 +/-1.70 vs 2.66 +/- 1.5 ; p<0.001) (109).
- Les signes tel qu'un acanthosis nigricans oriente vers une insulino-résistance mais ne permettent pas d'affirmer une atteinte hépatique. Cependant, dans une étude, la moitié des enfants ayant une NASH avaient un acanthosis nigricans (135).

## 2.4.3. Bilan biologique

### 2.4.3.1. Les transaminases et gamma-glutamyltranspeptidase

Des taux élevés de transaminases chez un enfant asymptomatique sembleraient être un lien avec la présence d'une stéatose. En effet, dans une population d'enfants obèses, la moitié présentait une stéatose (136). Chez ceux qui avaient une atteinte hépatique, la moitié avait des transaminases élevées. De multiples études ont montrés un lien entre leur taux et l'IMC, 20% des enfants obèses avaient des ALAT élevées (137). Cependant d'autres travaux ont retrouvés des taux normaux malgré la présence une stéatose échographique. De plus, ces dosages ne permettent pas de faire la différence entre une stéatose ou une NASH. Néanmoins, une étude montrait que l'augmentation des ASAT et des Gamma-Glutamyltranspeptidases (GGT) était un facteur de risque indépendant associé à la sévérité de la NASH (137).

L'American Academy of Pediatrics (AAP) recommande 2 dosages par an chez les enfants en surpoids et obèses. Elle propose un seuil pathologique des valeurs des ALAT supérieure à 50 U/L et à 44 U/L, pour les garçons et les filles respectivement (80). Dans l'étude SAFETY, les valeurs étaient plus basses, supérieure à 25 U/L pour les garçons et à 22 U/L pour les filles (138).

En France, les recommandations de l'HAS préconisent la réalisation systématique d'un dosage des ALAT et ASAT chez l'enfant en cas d'obésité ou de surpoids avec antécédents familiaux de diabète ou de dyslipidémie (9). Il n'est en revanche pas indiqué le rythme de la surveillance ni la démarche à réaliser en cas de perturbation de ce bilan.

#### **2.4.3.1. Le bilan glucidique**

Une insulino-résistance est recherchée grâce à une élévation de la glycémie à jeun ou par l'Homeostatic Model Assessment (HOMA).

L'HOMA seraient corrélés à la présence d'une NASH chez les enfants obèses dans 80% des cas (107). Il se calcule facilement,  $HOMA = \text{glycémie (mmol/L)} \times \text{insulinémie (mUI/L)} / 22,5$ . La valeur de l'HOMA dépend de l'âge et du sexe, on considère qu'il existe une insulino-résistance quand l'HOMA est supérieure au 75ème percentile pour le sexe et l'âge (61). Cependant, il ne semble pas exister de recommandation quant à son utilisation dans le dépistage et le bilan de la stéatose ou de la NASH.

#### **2.4.3.2. Le bilan lipidique**

Une hypertriglycéridémie seraient plus souvent retrouvées chez l'enfant en excès de poids en cas de stéatose hépatique et serait un facteur prédictif indépendant de la fibrose hépatique (139). De plus, dans plusieurs études, une diminution du HDL-cholestérol était significativement retrouvée chez des enfants obèses avec stéatose par rapport à des enfants obèses sans stéatose (127,139,140).

En France, les recommandations de l'HAS préconisent, comme pour le bilan hépatique, la réalisation d'un dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol et des triglycérides chez l'enfant en cas d'obésité ou de surpoids avec antécédents familiaux de diabète ou de dyslipidémie (9). Au vu des résultats précédents, ce bilan semble donc légitime dans le cadre de l'exploration d'une atteinte hépatique métabolique.

#### **2.4.3.3. Les biomarqueurs**

Ils étudient des marqueurs présents dans les différentes voies concernées :

- Stress oxydatif : cytochrome P450 (diminution d'activité si NASH) (141), myéloperoxydase (142).
- Inflammation : TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP (augmentation dans la NASH), adiponectine (diminution dans la stéatose hépatique) (143).
- Apoptose : IL-18 (augmentation selon la présence et la sévérité de la NASH) (144).

- Fibrose : acide hyaluronique, métalloprotéinases (145).

Ces dosages ne sont pas actuellement réalisés en pratique clinique courante mais plutôt dans le cadre de la recherche biomédicale.

#### **2.4.3.4. Test respiratoire**

Une étude pilote récente a étudié un test respiratoire réagissant à l'isoprène, à l'acétone, au triméthylamine, à l'acétaldéhyde et au pentane. Les premiers résultats montraient que ces molécules étaient significativement augmentées chez les enfants obèses ayant une stéatose hépatique contrairement à ceux qui n'avaient pas d'atteinte hépatique (146).

#### **2.4.3.5. Les tests de stéatose et de fibrose**

Le Stéatotest<sup>®</sup> permet l'évaluation de la présence et de l'intensité des lésions de stéatose (147). Il regroupe le dosage de l' $\alpha$ 2-macroglobuline, de l'haptoglobine, de l'apolipoprotéine A1, de la bilirubine totale, des GGT, de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol total et des ALAT. Les paramètres sont ajustés sur l'âge, le sexe, le poids et la taille du patient. Il s'agit d'un score à 4 stades (S0 : pas de stéatose, S1 : stéatose minimale [moins de 5 % des hépatocytes contenant de la stéatose], S2 : stéatose modérée [6 à 32 % des hépatocytes contenant de la stéatose], S3-S4 : stéatose marquée ou sévère [33 à 100 % des hépatocytes contenant de la stéatose]). Ce test n'a pas été encore validé dans la recherche de stéatose chez l'enfant.

Le Fibrotest<sup>®</sup> est un test biologique, corrélé au score METAVIR (score de fibrose histologique), qui évalue le degré de fibrose hépatique (148). Il combine plusieurs dosages ( $\alpha$ 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, GGT, bilirubine totale, ALAT). Les paramètres sont ajustés sur l'âge et le sexe du patient. Plus le score (de F0 à F4) est haut plus nous pouvons nous orienter vers une fibrose hépatique importante. Initialement conçu pour l'adulte atteint d'hépatite C chronique, il a été utilisé dans quelques études chez l'enfant ayant une hépatopathie chronique (148–151). Ce test n'est pas encore validé chez l'enfant.

Le Nashtest<sup>®</sup> est aussi un test biologique qui combine plusieurs dosages ( $\alpha$ 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT, ASAT, ALAT, glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total) (147). Il détecte la survenue d'une NASH sur un terrain de stéatose hépatique. Les paramètres sont ajustés sur l'âge, le sexe, le poids et la taille du patient. Ce test possède trois niveaux de score (N0 : pas de NASH, N1 : NASH

possible, N2 : NASH). Ce test n'a pas été encore validé dans la recherche de stéatose chez l'enfant.

#### **2.4.3.6. Les scores clinico-biologiques : intérêt diagnostique et pronostic**

Des scores combinant des données cliniques et biologiques ont été créés pour essayer de diagnostiquer une stéatose hépatique ou une NASH, dont certains sont spécifiquement pédiatriques (Annexe 8).

- Le Pediatric NAFLD score intègre le périmètre abdominal, le taux d'ALAT, l'indice HOMA, le dosage de l'adiponectine (83). Il permet de prédire une stéatose si le score est inférieur à 0,59, avec une aire sous la courbe (ASC) de 0,94 (IC95% 0,89 – 0,99 ;  $p < 0,00005$ ), avec une sensibilité de 85%, une spécificité de 89,5%, une valeur prédictive positive (VPP) de 88,5% et une valeur prédictive négative (VPN) de 86,5%.
- Le NAFLD liver fat score comprend le dosage de l'insulinémie, du rapport ASAT/ALAT, de la présence ou non d'un diabète de type 1 ou 2 et/ou d'un syndrome métabolique. Il permet de prédire une stéatose si le score est inférieur à 0,64, avec une ASC à 0,87 (IC95% : 0,83 – 0,90), avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 70% (152).
- Le Fatty Liver Index (FLI) est un score qui réunit le dosage des triglycérides, de l'IMC, des GGT et du périmètre abdominal, et permet aussi de prédire une stéatose (153). Si le score FLI est inférieur à 30, il n'y a pas de stéatose hépatique (sensibilité de 90%, rapport de vraisemblance négatif de 0,2). Si FLI est supérieur ou égal à 60, il prédit la présence d'une stéatose hépatique (spécificité de 90%, rapport de vraisemblance positif de 4,3).
- L'Hepatic Steatosis Index (HSI) est un score qui intègre le rapport ALAT/ASAT, l'IMC, le sexe, la présence d'un diabète de type 2, score qui est corrélé significativement à la présence d'une stéatose hépatique échographique ( $p < 0,001$ ) (154). Si le HSI est inférieur à 30, il n'y a pas de stéatose hépatique (sensibilité 93,1%, rapport de vraisemblance négatif de 0,2). Si le HSI est supérieur à 36, il prédit la présence d'une stéatose hépatique (spécificité 93,1%, rapport de vraisemblance positif de 6,5).

- Le Pediatric NAFLD Fibrosis Index (PNFI) est un index de prédiction de fibrose chez les enfants ayant une stéatose hépatique (155). Il prend en compte l'âge, le périmètre abdominal et le taux de triglycérides. Si PNFI est supérieur à 9, il prédit la présence d'une fibrose (spécificité de 98,4%, rapport de vraisemblance positif de 28,6, valeur prédictive positive de 98,5%). Si PNFI est inférieur à 3, il n'y a pas de fibrose (sensibilité de 95,7%, rapport de vraisemblance négatif de 0,2, valeur prédictive négative de 75%).
- L'Aspartate amino transferase to Platelet Ratio Index (APRI) combine le taux d'ASAT et de plaquettes, pour la prédiction d'une fibrose (156). Il permet de prédire une fibrose hépatique pour un score inférieur à 0,467 avec une ASC à 0,875, une sensibilité à 94%, une spécificité à 66%, une VVP à 94% et une VPN à 64% (157)
- L'Enhanced Liver Fibrosis (ELF) associe la mesure de l'acide hyaluronique, du collagène de type III, et du Tissue Inhibitor Metalloproteinase 1 (TIMP), pour la prédiction de fibrose hépatique (158). Il permet de prédire une fibrose hépatique pour un score supérieur à 9,28, avec une sensibilité de 88%, une spécificité de 81%, une VPP de 90% et une VPN de 77% (159).

Malgré tous ces tests, il est encore difficile d'identifier les enfants à haut risque de développer une NASH ou une cirrhose sur un terrain de stéatose hépatique.

#### **2.4.4. Imagerie**

##### **2.4.4.1. L'échographie**

La stéatose hépatique est définie par une hyperéchogénicité par rapport au parenchyme du rein ou de la rate. Elle est due aux inclusions lipidiques intracellulaires. Il existe une atténuation des ultrasons en zone hépatique profonde et une perte de détails architecturaux comme les branches de la veine porte (160). Cette technique rapide, non invasive, indolore et peu coûteuse est la plus utilisée pour le diagnostic de stéatose. Cependant, une stéatose est diagnostiquée quand l'infiltration lipidique est supérieure à 20-30% (104). Cette sensibilité basse augmente avec le degré de stéatose. Sa spécificité est d'environ 90% et augmente à 96% quand il existe une cytolyse associée. L'utilisation du doppler pour étudier le flux portal est utile car il est corrélé à l'infiltration lipidique hépatique et recherche des signes d'hypertension portale.

Une gradation échographique de la stéatose peut être utilisée (USS : Ultrasonographique Steatosis Score) (161) : score 0 : absence de stéatose, échostructure hépatique normale ; score 1 : peu de stéatose, hyperéchogénéité faible avec conservation de la visualisation normale des parois de la veine porte et du diaphragme ; score 2 : stéatose modérée, hyperéchogénéité modérée avec altération de la visualisation des parois de la veine porte et du diaphragme ; score 3 : stéatose importante avec hyperéchogénéité hépatique et disparition de la visualisation des parois de la veine porte, du diaphragme et de la partie postérieure du lobe droit hépatique. Cette classification a une bonne corrélation avec l'histologie (0.8 [ IC95% :0.71-0.88 ] ;  $p < 0.001$ ).

Cet examen utile reste malgré tout opérateur dépendant et ne permet pas de détecter la présence de fibrose (162). Cinquante à 70% des enfants obèses auraient un foie hyperéchogène (163).

#### **2.4.4.2. Le scanner**

Il s'agit d'un examen irradiant. Au scanner, le foie stéatosique paraît hypo dense par rapport à la rate (104). L'atténuation de la densité hépatique doit être au moins de 40UH (Units Hounsfield), avec une densité de la rate supérieure à plus de 10UH de celle du foie (164). Cela permet de calculer un ratio des valeurs atténuées entre le parenchyme de la rate et du rein. Sa performance diagnostique serait la meilleure qualitativement si la stéatose hépatique est supérieure à 30%, avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 82% (165). Cependant, la quantification de cette stéatose est difficile. Devant les limites de cet examen, il n'est pas utilisé dans cette indication.

#### **2.4.4.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**

L'IRM est un examen non irradiant qui mesure la stéatose grâce à l'augmentation de l'intensité de signal (hyper signal) en séquence T1 (104). A partir de 10% de surcharge lipidique hépatique, sa sensibilité est de plus de 80%, sa spécificité de 90%, sa VPP de 50% et sa VPN de 50% (166). De plus, cet examen permet de faire la différence entre stéatose et fibrose (167) . Il s'agit donc d'un examen de choix pour le diagnostic et le suivi de la stéatose, la limite reste sa disponibilité.

La spectroscopie par résonance magnétique (SMR) est une autre technique d'IRM, plus précise, qui permet de mesurer quantitativement la surcharge en graisse du parenchyme hépatique, grâce aux protons présentes in vivo dans les tissus. (168). Cependant, cette technique est peu disponible de par son coût élevé.

#### 2.4.4.4. L'élastométrie

Elle peut être associée aux techniques échographiques et d'IRM. Elle consiste à étudier la propagation d'une onde de cisaillement selon la dureté du tissu (169). Le Fibroscan® permet d'étudier l'élasticité du foie. Cet outil est performant pour détecter des fibroses sévères (sensibilité et spécificité : 85%) et des cirrhoses (sensibilité et spécificité : 92%) (170). En revanche, il semble beaucoup moins performant pour évaluer les fibroses débutantes (sensibilité : 79%, spécificité : 75%). Cette technique peut être utilisée dans le suivi hépatique des enfants atteints d'une hépatopathie chronique à haut risque de fibrose (171–173). Ses performances sont limitées pour les IMC supérieurs à 40 kg/m<sup>2</sup> et pour les enfants de moins de 6 ans.

Deux techniques plus récentes d'élastométrie ultrasonore sont l'Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) et la Real-Time Shear Wave Elastography (174). La Real-Time SWE a été étudiée chez l'enfant et semble performante pour détecter l'absence de fibrose ou une fibrose débutante (sensibilité : 60%, spécificité : 90%) (175).

### 2.5. Prise en charge

Il n'existe à notre connaissance pas de recommandation spécifique à la prise en charge de la stéatose et de la NASH en pédiatrie. Il est néanmoins recommandé par l'HAS chez l'enfant en surpoids ou obèse une réduction de l'IMC en cas de complications hépatiques sévères (9). Les recommandations pour l'adulte ciblent la modification du style de vie avec une réduction de l'excès pondéral (169). Chez l'adulte une perte pondérale progressive de 5 à 10% permettrait à une amélioration histologique et biologique, mais pas sur la fibrose. Une étude prospective de 2006 menée sur 84 enfants obèses ayant une stéatose a montré qu'après un régime hypocalorique associé à une activité physique, a été obtenu une réduction significative de l'IMC, du cholestérol total, des triglycérides mais aussi des transaminases, ainsi que de l'hyperéchogénicité hépatique (176). Une autre étude de 2008, menée pendant 2 ans, a montré une réduction du stade histologique avec diminution des signes d'inflammation histologique et diminution du NAFLD score, grâce à un régime iso ou hypocalorique et une activité de 45 minutes par jour (177).

Au vu des résultats précédents la prise en charge de l'excès pondéral, première cause de stéatose et de NASH, semble donc indispensable. L'objectif est de lutter contre l'insulino-résistance. Cette prise en charge doit s'articuler autour du trépied : alimentation, activité physique et prise en charge psychologique. Elle doit donc être multidisciplinaire et sur le long cours comme pour toutes pathologies chroniques. Elle concerne l'enfant mais

aussi la famille, et doit être personnalisée pour une modification efficace et durable dans leur mode de vie (9).

### **2.5.1. Prise en charge nutritionnelle**

Il existe souvent une augmentation des ingesta tant au niveau quantitatif que qualitatif avec des préférences pour certaines classes d'aliments. La conséquence est un excès d'apports énergétiques quotidiens. Le relevé des ingesta sur rappel des 24h ou sur une semaine, bien que source d'erreur, permet tout de même d'évaluer l'équilibre alimentaire général ainsi que le nombre et le lieu des repas (cantine, self, domicile, grand-parents...). L'analyse du comportement alimentaire (présence ou non d'une hyperphagie, d'une tachyphagie et de grignotages) est aussi indispensable. Il faut aussi rechercher des troubles du comportement alimentaire (compulsions alimentaires, hyperphagie boulimique, hyperphagie nocturne, restriction cognitive...).

Le but est l'obtention progressive d'une rééquilibration de l'alimentation, avec des objectifs progressifs et adaptés à la motivation de l'enfant mais aussi aux habitudes alimentaires (sociale et culturelle) des familles (9). Il est recommandé de se référer aux repères PNNS de l'enfant et de l'adolescent. Pour cela a été créé le site internet [www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr). Les interdits alimentaires sont à proscrire afin de ne pas renforcer le phénomène de restriction cognitive. Les aliments à forte teneur énergétique riches en lipides et en sucres simples doivent être adaptés en quantités. La prise en charge diététique doit s'intégrer à la prise en charge globale. Elle peut se faire en externe (pédiatre, nutritionniste, diététicien), dans le cadre d'ateliers d'Education Thérapeutique (ETP), mais aussi en hospitalisation de jour, de semaine ou dans des centres adaptés.

### **2.5.2. Activité physique**

Chez les enfants en excès pondéral, la pratique régulière d'une activité physique a des effets significatifs sur les aptitudes physiques et la composition corporelle (9). L'effet de l'activité physique seule sur l'IMC ne semble pas démontrée. En revanche, elle permet de réduire la masse grasse totale et abdominale, et intervient dans le maintien de la masse musculaire. Par ailleurs, elle est un moyen efficace de lutter contre la sédentarité. En complément d'une prise en charge hygiéno-diététique, l'intensification de l'activité physique et la réduction de la sédentarité représentent les meilleures stratégies de prise en charge. Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent, il est recommandé de parvenir à cumuler quotidiennement plus de 60 min d'activité physique modérée à intense. Les activités sont nombreuses : loisir, jeux, sport, vie quotidienne, déplacement. Les différentes activités sont à

adapter aux goûts de l'enfant, à ses envies et à sa motivation. La notion de plaisir doit être mise en avant. Il est recommandé de limiter les activités sédentaires par exemple le temps passé devant les écrans (178). Ce temps d'écran est déconseillé chez les enfants de moins de 3 ans (179).

### **2.5.3. Prise en charge psychologique**

La prise en charge psychologique fait partie intégrante de la prise en charge de l'enfant en excès de poids. Une alliance thérapeutique doit se mettre en place initialement puis tout au long du suivi de l'enfant et avec sa famille (9). L'écoute active, la valorisation et le soutien avec empathie sont indispensables. L'objectif est de stimuler la motivation avec du renforcement positif, de la déculpabilisation. Il faut aussi lutter contre la stigmatisation intra et extra familiale et renforcer les compétences des parents. Ce temps permet aussi de soulever certains problèmes scolaires, familiaux ou d'interaction sociale. Il permet aussi de rechercher les facteurs psychiques associés au comportement alimentaire (anxiété, stress...) mais aussi les freins à la prise en charge (manque de motivation, ambivalence...). L'orientation vers un psychologue et/ou un pédopsychiatre peut être indiquée en cas de souffrance psychique, de troubles psychopathologiques, de stress familiaux ou sociaux.

### **2.5.4. Prise en charge médicamenteuse**

#### **2.5.4.1. Pour l'excès pondéral**

La seule molécule disponible chez l'adulte est l'Orlistat (XENICAL<sup>®</sup>), un inhibiteur de la lipase gastro-intestinal (180). Il est indiqué chez l'adulte en cas d'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ou supérieur à 28 kg/m<sup>2</sup> associé à des complications. La mise en place de médicaments pour lutter contre l'excès pondéral des enfants en échec de prise en charge n'est actuellement pas indiquée, car peu d'études pédiatriques existent à ce niveau (9). Il n'existe actuellement pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du XENICAL<sup>®</sup> pour l'enfant en France.

#### **2.5.4.2. Pour les atteintes hépatiques**

Il n'existe actuellement aucune recommandation à ce niveau pour l'enfant mais des études se sont intéressées à différentes thérapeutiques.

L'utilisation de probiotiques a été étudiée. Une étude pédiatrique a montré que l'utilisation de Lactobacillus GG pendant 8 semaines chez des enfants obèses avec une

stéatose hépatique diminuait significativement le taux d'ALAT, indépendamment du taux d'IMC (181).

L'utilisation d'acides gras polyinsaturés tels que les Omega 3 a aussi été proposée pour leurs capacités anti-inflammatoires et insulinosensibles. Dans l'étude de Nobili et al., chez des enfants atteints de NAFLD, l'acide 3-docosahexaénoïque (DHA) diminuait la stéatose échographique à 6 mois de traitement. Il n'existait pas de différence significative entre les posologies de 250 et 500 mg/j (182).

La vitamine E (tocophérol) est une vitamine liposoluble anti-oxydante. Une étude de Nobili et al. ne retrouvait qu'une faible efficacité sur le taux d'ALAT et sur l'histologie hépatique (183). Une étude récente chez des enfants obèses montrait un effet échographique avec une réduction de la stéatose à deux mois avec une dose de 800 U/j (184). Chez l'adulte, son utilisation est suggérée par l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL) (185).

La metformine n'a pas montré d'effet significatif sur le taux d'ALAT ni sur l'histologie hépatique (186). Cependant, une étude récente retrouvait une réponse échographique avec une réduction de la stéatose chez des enfants obèses au bout de 2 mois de traitement à la posologie d'1 g/j (184).

Bien que l'acide ursodesoxycholique ait des propriétés immunomodulatrices et cytoprotectrices, son utilisation dans l'étude de Vajro et al. ne semblait pas efficace chez des enfants obèses atteints de stéatose hépatique (187). Aucun effet n'était retrouvé que ce soit sur les taux d'ALAT et sur l'aspect hyperéchogène. Chez l'adulte, son utilisation est suggérée par l'Association Européenne pour l'étude du foie (EASL) (185).

Certaines thérapeutiques sont en cours d'étude chez l'adulte :

- L'acide obéticholique est un acide biliaire synthétique qui réduirait la stéatose dans 60% des cas, la fibrose dans 35% des cas et diminuerait la ballonnisation des hépatocytes dans 46% des cas. Cependant il existe des effets secondaires tels qu'un prurit et une augmentation du cholestérol total. L'étude est actuellement en phase II (188).
- Le GFT505 est un double agoniste des récepteurs activés par les Peroxysome Proliferator-activated Receptors (PPAR) alpha et delta impliqués dans le métabolisme des lipides. Il permettrait une réversion de la NASH, ainsi qu'une baisse des transaminases et des gammaGT sériques. Son efficacité serait dose

dépendante, et quelques effets secondaires gastro-intestinaux mineurs auraient été rapportés. L'étude est en phase II (189).

- L'antioxydant cysteamine bitartre aurait un effet sur les taux d'adinopectine et pourrait avoir un bénéfice dans la stéatose hépatique (76).
- Les Farnesoid X receptors (FXRs) sont des récepteurs engagés dans les voies métaboliques des lipides et des glucides. Les agonistes FXRs sont actuellement étudiés (ex : l'acide obéticholique) (190).
- Les Toll-like Receptors (TLRs) sont des groupes de récepteurs reconnaissant des lipopolysaccharides de l'épithélium intestinal (Pathogen-associated Molecular Patterns [PAMPs], Damage-associated Molecular Pattern [DAMPs]). Ils pourraient jouer un rôle dans la stéatose par le biais du microbiote intestinal (191). Les antagonistes TLRs sont en cours d'étude.
- La liraglutide (analogue du glucagon peptide like GLP-1) et la rémigliflozine (inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose) sont deux antidiabétiques oraux. Le premier permettrait une résolution histologique de la NASH dans un tiers des cas (192). Le deuxième, en plus d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, diminuerait le taux des ALAT de 30 à 40% (193). Les études sont actuellement en phase II.

### 2.5.5. Prise en charge chirurgicale

En France, la chirurgie bariatrique ou chirurgie de l'obésité (anneau gastrique, sleeve gastrectomy ou gastrectomie longitudinal, Roux-en-Y gastric bypass ou bypass gastrique) chez les enfants et adolescents n'est actuellement pas indiquée. (9). Néanmoins, l'HAS a émis de nouvelles recommandations, sous certaines conditions strictes (194) :

- après l'échec d'une prise en charge pluri professionnelle suivie et adaptée, d'au moins un an ;
- être âgé d'au moins 15 ans au minimum (et au cas par cas entre 13 et 15 ans) ;
- avoir atteint un stade de croissance osseuse et de puberté suffisant (âge osseux supérieur ou égal à 13 ans chez les filles et à 15 ans chez les garçons et de développement pubertaire de stade IV sur l'échelle de Tanner) ;
- présenter un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> avec au moins une comorbidité sévère (diabète, syndrome d'apnées du sommeil sévère, hypertension intracrânienne idiopathique, stéatohépatite sévère) ou un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> avec une altération majeure de la qualité de vie (physique ou psychologique) ;
- avoir une maturité psychologique assurant une compréhension (ainsi que celle de son entourage) des risques d'une telle chirurgie et de son engagement à vie dans

des changements diététiques et de mode de vie avec des mesures thérapeutiques et un suivi médical régulier.

Cette chirurgie ne pourra avoir lieu que dans un Centre Spécialisé de l'Obésité (CSO)

Aux Etats-Unis, des recommandations existent depuis 2012. L'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) pediatric committee et la North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) indiquent que les adolescent obèses avec un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> présentant des comorbidités tels qu'un diabète de type 2, un SAOS modéré ou sévère, une NASH, une hypertension intracrânienne ou un syndrome métabolique peuvent bénéficier d'une chirurgie bariatrique (195). Ces recommandations ciblent aussi les enfants ayant un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> avec des comorbidités telles qu'une hypertension artérielle, une insulino-résistance, des dyslipidémies, un SAOS ou une mauvaise qualité de vie. Des nouvelles recommandations de l'ESPGHAN parues en 2015 reprennent la majorité des recommandations américaines. Cependant, elles n'indiquent la chirurgie bariatrique qu'en cas d'IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> avec des comorbidités (196).

Une récente étude américaine a évalué cliniquement et biologiquement 242 adolescents 3 ans après une chirurgie bariatrique (197). Le pourcentage moyen de perte de poids était de 27%, avec une réduction d'IMC de 10% en moyenne. Soixante-quatorze pour cent des patients ayant une hypertension artérielle avant chirurgie ont normalisé leurs chiffres tensionnels, de même pour 66% des patients ayant une dyslipidémie et 95% des patients ayant un diabète de type 2, avant chirurgie. Il était aussi constaté une amélioration de la qualité de vie.

Aux Etats-Unis, des études menées chez des adultes obèses ont montrées une diminution du degré de fibrose et de stéatohépatite après une chirurgie bariatrique (198,199). A notre connaissance, une seule étude américaine a étudié les effets de la chirurgie bariatrique sur la stéatose hépatique chez des enfant obèses (200). A un an et deux ans post-opératoire, le NAFLD score avait diminué respectivement de 68% et 38% (p<0,01).

### **2.5.6. Transplantation hépatique**

Les enfants avec une stéatose hépatique auraient 14 fois plus de risque de recourir à une transplantation hépatique par rapport à la population générale de même sexe et même âge (127). Selon le registre américain de transplantation, le nombre d'adultes transplantés suite à une cirrhose secondaire à une NASH a augmenté de 0,1% entre 1995 et 2000 et de 3,5% en 2005 et serait la 3ème indication la plus fréquente à une transplantation (13). Peu de données sont actuellement disponibles au niveau pédiatrique. Une étude américaine

récente d'Alkhoury et al. portait sur 330 enfants, adolescents et jeunes adultes ayant bénéficié d'une transplantation hépatique. Une NASH était présente dans 33,6% des cas et une cirrhose cryptogénique associée à un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> était retrouvée dans 66,4% des cas. Quatorze patients soit 4% étaient âgés de moins de 18 ans dont le plus jeune de 4 ans. Treize patients ont nécessité une nouvelle transplantation pour récurrence de NASH ou de cirrhose, dont 2 enfants. Devant l'augmentation de prévalence de l'obésité et de la stéatose hépatique chez les enfants, la NASH risque de devenir une indication de transplantation hépatique de plus en plus courante (201).

## **2.6. Prévention**

Devant une pathologie à fort potentiel évolutif, la prévention primaire et secondaire semble donc indispensable. De plus d'autres problèmes peuvent être associés à la stéatose hépatique. En effet, les enfants en excès de poids avec une stéatose hépatique ont significativement plus de déminéralisation osseuse que les enfants en excès de poids sans stéatose hépatique. Cette déminéralisation est encore plus importante si l'enfant est au stade de NASH (202). Enfin, une étude américaine a retrouvé un risque de mortalité plus important chez les enfants ayant une stéatose hépatique par rapport à la population générale (127).

### **2.6.1. Prévention primaire**

La prévention de l'obésité infantile est l'action principale à mener. Dans une récente étude a été soulevé que la nutrition postnatale pourrait avoir une influence sur le développement d'une stéatose hépatique et d'un syndrome métabolique (203). Elle conclut qu'un allaitement maternel protégerait de l'évolution d'une stéatose vers une NASH voire une cirrhose.

### **2.6.2. Prévention secondaire**

Il s'agit principalement des modifications de l'hygiène de vie, prise en charge alimentaire et augmentation de l'activité physique. Le but est d'agir au tout début de l'apparition de l'atteinte, de s'opposer à son évolution et de faire disparaître les facteurs de risque. Une étude récente menée chez des adultes a étudié l'influence de la caféine sur l'évolution de la stéatose hépatique (87). Les patients qui présentaient une stéatose sans NASH versus ceux avec une NASH et fibrose limitée consommaient significativement plus de caféine ( $p=0,005$ ). De même, les patients avec une NASH et fibrose limitée versus ceux avec une NASH et fibrose marquée, avaient eux aussi une consommation significativement

plus importante de caféine ( $p=0,0016$ ). Il existait une corrélation négative entre la consommation de caféine et le degré de la fibrose ( $r=-0,215$  ;  $p=0,035$ ).

## 2.7. Passage à l'âge adulte

La stéatose hépatique est une conséquence de l'insulinorésistance mais peut aussi aggraver celle-ci. De ce fait, il s'agit d'un facteur de risque supplémentaire à l'apparition de complication métabolique et cardiovasculaire (108). Il a été montré que les enfants en excès de poids ayant une stéatose hépatique avaient six fois plus de risque d'avoir de l'athérosclérose (204). Une autre étude montrait que les enfants en excès de poids avec une stéatose hépatique avaient une diminution de la compliance de l'artère brachiale et une augmentation de l'épaisseur de l'intima carotidienne (205). L'hypertension artérielle est aussi plus fréquente chez des enfants ayant une NASH (206). Enfin, les enfants obèses asymptomatiques avec une stéatose hépatique auraient plus d'hypertrophie du ventricule gauche avec plus de dysfonctions de celui-ci (207). Ces atteintes vasculaires peuvent donc avoir des conséquences importantes sur le long terme à l'âge adulte.

Nous ne connaissons pas les marges de progression de la stéatose hépatique en NASH puis cirrhose. Cependant, dans de rares cas cette évolution peut être rapide et nécessiter une transplantation hépatique, avec un risque de récurrence (208). Chez l'adulte, la NASH augmente la mortalité d'environ 40% et la mortalité d'origine hépatique est 9 fois plus fréquente en cas de cirrhose post-stéatohépatite (13). Le passage à l'âge adulte signifie aussi de nouveaux facteurs de risque hépatique tel que la consommation d'alcool, l'utilisation de médicaments hépatotoxiques, le risque de rencontrer des virus à tropisme hépatique. Par exemple, l'association de la stéatose hépatique avec l'hépatite C ou le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) aggrave le pronostic et diminue les réponses au traitement (6). De plus, la prise d'alcool à environ 20 g/j chez un adulte avec une stéatose augmente la mortalité de 10% (83).

### 3. Objectifs

Le but de ce travail était d'évaluer la présence d'une stéatose hépatique chez des enfants souffrant d'un excès pondéral ainsi que les facteurs associés à cette atteinte hépatique.

## 4. Etude

### 4.1. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de Mai à Octobre 2015 inclus et rétrospective d'Août 2011 à Octobre 2015, menée à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME) de Limoges.

#### 4.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Des enfants de 3 à 18 ans ;
- Patients hospitalisés ou vus en consultation ;
- Un surpoids ou obésité de grade 1 (IMC entre le 97<sup>ème</sup> percentile et l'IOTF 30) avec un antécédent familial de diabète ou de dyslipidémie ;
- Une obésité ou obésité de grade 2 (IMC supérieur à l'IOTF>30).

#### 4.1.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient :

- Une obésité syndromique ;
- Un surpoids ou obésité de grade 1 sans antécédents familiaux de diabète ou de dyslipidémie ;
- Les patients atteints de pathologies carcinologiques et/ou hématologiques, traités ou non.

#### 4.1.3. Questionnaire

Après information de la famille sur l'étude des complications hépatiques liées à l'excès de poids de leur enfant selon les recommandations de l'HAS, un questionnaire était rempli (Annexe 11). Ce recueil de données est réalisé par les médecins, internes et externes de l'HME de Limoges, dans les services de Pédiatrie et de Chirurgie Pédiatrique, lors de consultation ou d'hospitalisation. Le questionnaire comprenait les données suivantes :

- L'identité du patient avec son nom, prénom, date de naissance, âge (en années), sexe (fille/garçon) ;
- La date et le motif de consultation ou d'hospitalisation ;
- L'existence ou non d'une prise en charge antérieure de l'excès pondéral, avec son âge de début (en années);
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels ;

- L'existence d'un traitement médicamenteux en cours ;
- Le poids (en kg) était mesuré sur des balances électroniques tarées (TANITA<sup>®</sup>, Neuilly sur Seine, France) ;
- La taille (en m) était mesurée en position debout le long d'une surface plane à l'aide de toises standardisées ;
- L'IMC était calculé selon la formule :  $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille^2 (m)$ . L'IMC était reporté sur les courbes HAS selon l'âge et le sexe afin de définir le surpoids et l'obésité. Le surpoids est défini par un IMC compris entre le 97<sup>ème</sup> percentile et l'IOTF 30. L'obésité est définie par un IMC supérieur à la courbe d'IOTF 30 (Annexe 1 et 2) (11) ;
- L'âge (en années) du rebond d'adiposité (début normal à 6 ans) ;
- L'âge de début de sortie du couloir de la courbe d'IMC, retrouvé grâce au carnet de santé, à la courbe d'IMC réalisé en consultation ou hospitalisation ;
- Le périmètre abdominal (PA, en cm) était mesuré grâce à un mètre ruban placé à l'horizontal, à mi-distance entre le bord inférieur de la dernière cote palpable et le sommet de la crête iliaque. Le rapport PA sur taille :  $PA (cm) / Taille (cm)$  était calculé, définissant une obésité abdominale si supérieur à 0,5 (9) ;
- Les pressions artérielles systolique (PAS, en mmHg) et diastolique (PAD, en mmHg) étaient prises avec des tensiomètres automatiques standardisés VS 800 (MINDRAY<sup>®</sup>, Créteil, France) ;
- Le syndrome métabolique était défini si 3 critères sur 5 étaient présents (69) :
  - o obésité abdominale : tour de taille supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile, selon l'âge, le sexe et l'ethnie ;
  - o HDL-cholestérol inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, selon l'âge et le sexe ;
  - o triglycérides plasmatiques supérieurs à 110 mg/dL ;
  - o PAS ou PAD supérieures au 90<sup>ème</sup> percentile selon l'âge, le sexe et la taille ;
  - o glycémie à jeun supérieure à 100 mg/dL.
- Les signes d'insulino-résistance retrouvés à l'examen clinique étaient notés : vergetures (oui/non), acanthosis nigricans (oui/non)
- Du point de vue familial :
  - o Le poids (en kg) et la taille (en m) déclarés des deux parents ;
  - o Les antécédents des deux parents : diabète de type 1 (oui/non), diabète de type 2 (oui/non), hypercholestérolémie (oui/non), hypertriglycéridémie (oui/non), stéatose hépatique (oui/non) et NASH (oui/non) ;
  - o Les antécédents de la fratrie ;
  - o Les antécédents des parents au 2<sup>ème</sup> degré ;

- Un bilan biologique à jeun était réalisé au laboratoire de biochimie du CHU de Limoges : Glycémie (en g/L), cholestérol total, HDL-cholestérol (en g/L), LDL-cholestérol (en g/L), triglycérides (en g/l), ASAT (en UI/L), ALAT (en UI/L), GGT (en UI/L)
- Une échographie hépatique était réalisée au CHU de Limoges ou dans un autre centre d'imagerie, à la recherche d'une stéatose hépatique (oui/non), d'une hépatomégalie (oui/non).

#### 4.1.4. Scores clinico-biologiques

A partir des données recueillies, des scores clinico-biologiques ont pu être calculés.

Le FLI et le HSI permettent de prédire la présence d'une stéatose hépatique. Il s'agit de scores initialement construit pour l'adulte mais déjà étudiés sur une population pédiatrique (84).

Le PNFI sert à prédire la présence d'une fibrose hépatique chez des patients ayant une stéatose hépatique. Il est spécifique de la population pédiatrique (155).

##### 4.1.4.1. Fatty Liver Index Score (FLI)

$$FLI = \frac{e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides (mg/dL)}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(\gamma GT(u/L)) + 0.053 \times \text{waist (cm)} - 15.745}}{1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides (mg/dL)}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(\gamma GT(u/L)) + 0.053 \times \text{waist (cm)} - 15.745}} \times 100$$

Si le score FLI est inférieur à 30, il n'y a pas de stéatose hépatique. Si FLI est supérieur ou égal à 60, il existe une suspicion de stéatose hépatique.

##### 4.1.4.2. Hepatic Steatosis Index (HSI)

$$HSI = 8 \times ALAT (UI) / ASAT (UI) + IMC (kg/m^2) + 2 \text{ si diabète} + 2 \text{ si sexe féminin}$$

Si le HSI est inférieur à 30, il n'y a pas de NAFLD. Si le HSI est supérieur à 36, il prédit la présence d'une stéatose hépatique

##### 4.1.4.3. Pediatric NAFLD Fibrosis Index (PNFI)

$$PNFI = \frac{1}{1 + e^{-lp}} \times 10$$

avec  $lp = -6.539 \times \log_e[\text{age (years)}] + 0.207 \times \text{waist (cm)} + 1.957 \times \log_e[\text{triglycerides (mg/dl)}] - 10.074$

Si PNFI est supérieur à 9, il prédit la présence d'une fibrose (spécificité de 98,4%, rapport de vraisemblance positif de 28,6, valeur prédictive positive de 98,5%).

Si PNFI est inférieur à 3, il n'y a pas de fibrose (sensibilité de 95,7%, rapport de vraisemblance négatif de 0,2, valeur prédictive négative de 75%).

#### **4.1.5. Tests statistiques**

Les données ont été collectées dans un tableau Excel® (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). Les valeurs quantitatives étaient exprimées en moyenne  $\pm$  écart type. Les valeurs qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage. Les comparaisons des variables quantitatives étaient réalisées à l'aide du test paramétrique t de Student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney. Les comparaisons des variables qualitatives étaient réalisées à l'aide des tests du Chi<sup>2</sup> ou de Fischer si moins de 5 patients dans un groupe. La sensibilité et spécificité des scores FLI et HSI ont été calculées par tableau de contingence. L'aire sous la courbe (ASC) a aussi été analysée pour ces scores à l'aide des courbes Receiver Operating Characteristic (ROC). Le test de corrélation utilisé était le test non paramétrique de Spearman. Après analyse univariée, les covariables avec un seuil de significativité de  $p < 0,25$  étaient sélectionnées pour l'analyse multivariée par régression logistique afin de rechercher les facteurs associés à la présence de la stéatose hépatique (variable d'intérêt). Une procédure de sélection pas à pas descendante a été utilisée lors de la régression. La normalité entre les groupes était étudiée à l'aide du test de D'Agostino-Pearson. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA) et Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA), avec l'aide de Mr Dalmay du Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) du CHU de Limoges. Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques était fixé à  $p < 0,05$ .

## **4.2. Résultats**

### **4.2.1. Description de la population**

Soixante-seize patients ont été inclus, dont 29,7% vus en hospitalisation. Les caractéristiques cliniques et biologiques de notre population sont décrites dans le tableau 5. Quarante-six pour cent était de sexe masculin, l'âge moyen était de  $11,3 \pm 3,4$  ans. L'âge moyen de rebond d'adiposité était de  $3,7 \pm 1,8$  ans. L'IMC moyen était de  $29,1 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> et

77,6% étaient obèses. Le tour de taille moyen était de  $91,4 \pm 18,0$  cm. Il existait un syndrome métabolique dans 34,2% des cas, avec un acanthosis nigricans dans 32,0% des cas.

Le statut hépatique de notre population est présenté dans le tableau 6. L'échographie abdominale retrouvait une stéatose hépatique dans 38,2% des cas et une hépatomégalie dans 32,4% des cas. Les scores clinico-biologiques étaient positifs dans 24,3% des cas pour le FLI, dans 57,5 % des cas pour le HSI et dans 37,5% des cas pour le PNFI.

Le tableau 7 reprend les antécédents personnels et familiaux de notre population. Dans les antécédents personnels des enfants, nous avons retrouvé une épilepsie sous antiépileptique, deux hypothyroïdies sous traitement substitutif et une maladie psychiatrique sous inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Concernant les pères, l'IMC déclaré moyen était de  $27,1 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> et 54,9% des pères étaient en surpoids et obèses. Concernant les mères, l'IMC déclaré moyen était de  $28,4 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup> et 71,4% des mères étaient en surpoids et obèses.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et biologiques de notre population d'étude.

	Moyenne $\pm$ ET / n (%) (n=76)	Données manquantes
Garçon	35 (46,1)	0
Age (an)	$11,3 \pm 3,4$	0
Age 1 <sup>ère</sup> prise en charge (an)	$5,1 \pm 5,9$	0
Age rebond adiposité (an)	$3,7 \pm 1,8$	16
Age prise pondérale (an)	$4,5 \pm 2,3$	20
Durée prise pondérale (an)	$6,6 \pm 4,2$	20
Poids (kg)	$67,1 \pm 24,5$	0
Taille (m)	$1,49 \pm 0,17$	0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$29,1 \pm 5,9$	0
Etat nutritionnel		
- Surpoids	17 (22,4)	0
- Obésité	59 (77,6)	0
Tour de taille (cm)	$91,4 \pm 18,0$	2
Tour de taille/taille	$0,6 \pm 0,09$	2
PAS (mmHg)	$116,2 \pm 15,0$	0
PAD (mmHg)	$70,3 \pm 9,3$	0
Vergetures	19 (25,0)	0
Acanthosis nigricans	24 (32,0)	1

Syndrome métabolique	26 (34,2)	0
Biologie		
- Glycémie (g/L)	0,85 ± 0,10	4
- Cholestérol total (g/L)	1,61 ± 0,48	2
- HDL-cholestérol (g/L)	0,48 ± 0,13	4
- LDL-cholestérol (g/L)	0,91 ± 0,32	4
- Triglycérides (g/L)	0,83 ± 0,43	2

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein.

Tableau 6 : Statut hépatique de notre population d'étude.

	Moyenne ± ET / n (%) (n=76)	Données manquantes
Biologie		
- ASAT (UI/L)	25,2 ± 7,7	3
- ALAT (UI/L)	25,0 ± 15,1	3
- ALAT/ASAT	0,96 ± 0,36	3
- GGT (UI/L)	20,3 ± 31,7	3
Echographie hépatique		
- Normale	40 ; 58,8	8
- Stéatose	26 ; 38,2	8
- Hépatomégalie	22 ; 32,4	8
Scores		
- FLI	37,8 ± 31,1	6
- HSI	37,8 ± 8,0	3
- PNFI	6,5 ± 3,5	4
Scores positifs		
- FLI ≥ 60	17 (24,3)	6
- HSI > 36	42 (57,5)	3
- PNFI ≥ 9	27 (37,5)	4

ET : écart type ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gammaglutamyl- transférase ; FLI : fatty liver index ; HSI : hepatic steatosis index ; PNFI : pediatric NAFLD fibrosis index.

Tableau 7 : Antécédents personnels et familiaux de notre population d'étude.

	Moyenne $\pm$ ET / n (%) (n=76)	Données manquantes
Pas d'antécédent personnel	52 (69,3)	1
Père		
- Poids (kg)	83,1 $\pm$ 16,4	25
- Taille (m)	1,75 $\pm$ 0,07	16
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 $\pm$ 5,2	25
- Surpoids	18 (35,3)	25
- Obésité	10 (19,6)	25
- Surpoids et obésité	28 (54,9)	25
- Diabète	3 (3,9)	0
- Dyslipidémie	5 (6,7)	0
- HTA	2 (2,6)	0
- Maladies CV	2 (2,6)	0
Mère		
- Poids (kg)	75,4 $\pm$ 18,2	20
- Taille (m)	1,63 $\pm$ 0,07	14
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 $\pm$ 7,1	20
- Surpoids	22 (39,3)	20
- Obésité	18 (32,1)	20
- Surpoids et obésité	40 (71,4)	20
- Diabète	4 (5,3)	0
- Dyslipidémie	4 (5,3)	0
- HTA	1 (1,3)	0
- Maladies CV	0 (0,0)	0
Famille 2 <sup>nd</sup> degré		
- Diabète	21 (27,6)	0
- Dyslipidémie	11 (15,8)	0
- Maladies CV	3 (3,9)	0

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; CV : cardiovasculaires.

#### 4.2.2. Comparaison enfants en surpoids versus obésité

Les caractéristiques cliniques et biologiques des enfants avec un surpoids comparées à ceux avec une obésité sont présentées dans le tableau 8. L'acanthosis nigricans était significativement plus présent chez les enfants souffrants d'obésité ( $p=0,009$ ) et la présence de vergetures étaient à la limite de la significativité ( $p=0,055$ ). Les enfants obèses avaient

tendance à être des garçons, et avaient une PAS et un cholestérol total à la limite de la significativité (p=0,052, p=0,072 et p=0,055, respectivement).

Le statut hépatique des enfants avec un surpoids comparé à ceux avec une obésité est présenté dans le tableau 9. Le rapport ALAT/ASAT était significativement plus important chez les enfants obèses (p=0,02). Les valeurs moyennes des scores clinico-biologiques FLI, HSI et PNFI étaient significativement plus importantes chez les enfants obèses (p=0,0004, p<0,0001 et p=0,004, respectivement). L'HSI et le PNFI étaient plus souvent positifs chez les obèses (p=0,0004 et p=0,02, respectivement).

Les antécédents personnels et familiaux des enfants avec un surpoids comparés à ceux avec une obésité sont présentés dans le tableau 10.

*Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants avec un surpoids comparées à ceux avec une obésité.*

	<b>Surpoids Moyenne ± ET / n (%) (n=17)</b>	<b>Obésité Moyenne ± ET / n (%) (n=59)</b>	<b>p</b>	<b>Données manquantes</b>
Garçon	4 (23,5)	31 (52,5)	0,052	0
Age (an)	10,3 ± 3,1	11,7 ± 3,3	<b>0,049</b>	0
Age 1 <sup>ère</sup> prise en charge (an)	2,8 ± 4,6	5,2 ± 6,2	0,073	0
Age rebond adiposité (an)	4,0 ± 1,9	3,6 ± 1,8	ns	16
Age prise pondérale (an)	5,3 ± 2,3	4,3 ± 2,2	ns	20
Durée prise pondérale (an)	4,8 ± 4,3	7,2 ± 4,4	<b>0,01</b>	20
Poids (kg)	67,1 ± 24,5	72,5 ± 23,5	<b>0,0002</b>	0
Taille (m)	1,42 ± 0,16	1,51 ± 0,16	<b>0,044</b>	0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,0 ± 2,8	30,9 ± 5,3	<b>&lt;0,0001</b>	0
Tour de taille (cm)	78,9 ± 11,8	95,1 ± 17,9	<b>0,0005</b>	2
Tour de taille/taille	0,56 ± 0,05	0,63 ± 0,09	<b>0,002</b>	2
PAS (mmHg)	110,5 ± 12,7	117,8 ± 15,3	0,072	0
PAD (mmHg)	67,9 ± 6,8	70,9 ± 9,8	ns	0
Vergetures	1 (5,9)	18 (30,5)	0,055	0
Acanthosis nigricans	1 (5,9)	23 (39,0)	<b>0,009</b>	1
Syndrome métabolique	4 (23,5)	22 (37,3)	ns	0
Biologie				
- Glycémie (g/L)	0,85 ± 0,06	0,86 ± 0,11	ns	4
- Cholestérol total (g/L)	1,86 ± 0,75	1,54 ± 0,34	0,055	2
- HDL-cholestérol (g/L)	0,53 ± 0,13	0,47 ± 0,13	ns	4

- LDL-cholestérol (g/L)	1,02 ± 0,27	0,88 ± 0,33	ns	4
- Triglycérides (g/L)	0,85 ± 0,38	0,83 ± 0,44	ns	2

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; ns : non significatif.

Tableau 9 : Statut hépatique des enfants avec un surpoids comparé à ceux avec une obésité.

	Surpoids Moyenne ± ET / n (%) (n=17)	Obésité Moyenne ± ET / n (%) (n=59)	p	Données manquantes
Biologie				
- ASAT (UI/L)	25,0 ± 7,1	25,3 ± 7,9	ns	3
- ALAT (UI/L)	20,4 ± 11,1	26,2 ± 15,9	0,092	3
- ALAT/ASAT	0,80 ± 0,31	1,01 ± 0,36	<b>0,02</b>	3
- GGT (UI/L)	29,9 ± 66,7	17,6 ± 8,3	0,063	3
Echographie hépatique				
- Normale	12 (80,0)	28 (52,8)	ns	8
- Stéatose	3 (20,0)	23 (43,4)	ns	8
- Hépatomégalie	3 (20,0)	19 (35,8)	ns	8
Scores				
- FLI	17,1 ± 20,8	44,0 ± 31,1	<b>0,0004</b>	6
- HSI	30,2 ± 6,8	40,0 ± 7,0	<b>&lt;0,0001</b>	3
- PNFI	4,4 ± 3,6	7,2 ± 3,2	<b>0,004</b>	4
Scores positifs				
- FLI ≥ 60	2 (12,5)	15 (27,8)	ns	6
- HSI > 36	3 (18,8)	39 (68,4)	<b>0,0004</b>	3
- PNFI ≥ 9	2 (11,8)	25 (45,5)	<b>0,02</b>	4

ET : écart type ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gammaglutamyl- transférase ; FLI : fatty liver index ; HSI : hepatic steatosis index ; PNFI : pediatric NAFLD fibrosis index ; ns : non significatif.

Tableau 10 : Antécédents personnels et familiaux des enfants avec un surpoids comparés à ceux avec une obésité.

	<b>Surpoids</b> Moyenne ± ET / n (%) (n=17)	<b>Obésité</b> Moyenne ± ET / n (%) (n=59)	<b>p</b>	<b>Données manquantes</b>
Pas d'antécédent personnel	12 (70,6)	40 (67,8)	ns	1
<b>Père</b>				
- Poids (kg)	83,2 ± 16,1	83,0 ± 16,7	ns	25
- Taille (m)	1,74 ± 0,05	1,75 ± 0,08	ns	16
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 4,3	27,0 ± 5,6	ns	25
- Surpoids	6 (46,2)	12 (31,6)	ns	25
- Obésité	1 (7,7)	9 (23,7)	ns	25
- Surpoids et obésité	7 (53,9)	21 (55,3)	ns	25
- Diabète	1 (5,9)	2 (3,4)	ns	0
- Dyslipidémie	1 (5,9)	5 (8,5)	ns	0
- HTA	1 (5,9)	1 (1,7)	ns	0
- Maladies CV	0 (0,0)	2 (3,4)	ns	0
<b>Mère</b>				
- Poids (kg)	73,1 ± 12,9	76,2 ± 19,9	ns	20
- Taille (m)	1,65 ± 0,08	1,62 ± 0,07	ns	14
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 4,2	28,9 ± 7,8	ns	20
- Surpoids	6 (40,0)	16 (40,0)	ns	20
- Obésité	4 (26,7)	14 (35,0)	ns	20
- Surpoids et obésité	10 (66,7)	30 (75,0)	ns	20
- Diabète	1 (5,9)	3 (5,1)	ns	0
- Dyslipidémie	2 (11,8)	2 (3,4)	ns	0
- HTA	0 (0,0)	1 (1,7)	ns	0
- Maladies CV	0 (0,0)	0 (0,0)	ns	0
<b>Famille 2<sup>nd</sup> degré</b>				
- Diabète	7 (41,2)	16 (27,1)	ns	0
- Dyslipidémie	3 (17,6)	8 (13,6)	ns	0
- Maladies CV	1 (5,9)	2 (3,4)	ns	0

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; CV : cardiovasculaires ; ns : non significatif.

#### 4.2.3. Comparaison enfants avec une stéatose hépatique versus échographie hépatique normale

Le tableau 11 présente les caractéristiques cliniques et biologiques des enfants avec une stéatose hépatique échographique comparées à ceux dont l'échographie hépatique était

normale. Les enfants avec une stéatose étaient significativement plus âgés ( $p=0,046$ ). Ils avaient aussi un IMC, un tour de taille et une PAS significativement plus élevés ( $p=0,0001$ ,  $p=0,0004$  et  $p=0,028$ , respectivement).

Le statut hépatique des enfants avec une stéatose hépatique comparés à ceux avec une échographie hépatique normale est présenté dans le tableau 13. Les ALAT et les GGT étaient significativement plus élevées en présence d'une stéatose ( $p=0,0008$  et  $p=0,0013$  respectivement). Les scores de stéatose et de fibrose étaient plus souvent positifs chez les enfants avec une stéatose hépatique confirmée par échographie.

Le tableau 13 présente les antécédents personnels et familiaux des enfants avec une stéatose hépatique comparés à ceux avec une échographie hépatique normale. La seule donnée significativement différente était le poids maternel plus important chez les enfants avec une stéatose hépatique ( $p=0,013$ ).

Les caractéristiques cliniques des 14 patients avec une stéatose hépatique et un score de fibrose PNFI positif sont présentées dans le tableau 14. Ils étaient obèses dans 85,7% des cas et avaient un syndrome métabolique dans 71,4% des cas.

*Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et biologiques des enfants avec une stéatose hépatique comparées à ceux avec une échographie hépatique normale.*

	<b>Stéatose Moyenne <math>\pm</math> ET / n (%) (n=26)</b>	<b>Echographie Normale Moyenne <math>\pm</math> ET / n (%) (n=40)</b>	<b>p</b>	<b>Données manquantes</b>
Garçon	15 (57,7)	14 (35,0)	0,070	0
Age (an)	12,6 $\pm$ 3,0	11,0 $\pm$ 3,2	<b>0,046</b>	0
Age 1 <sup>ère</sup> prise en charge (an)	6,6 $\pm$ 6,8	3,6 $\pm$ 5,5	0,067	6
Age rebond adiposité (an)	4,0 $\pm$ 2,2	3,5 $\pm$ 1,7	ns	15
Age prise pondérale (an)	4,4 $\pm$ 2,8	4,6 $\pm$ 1,9	ns	17
Durée prise pondérale (an)	8,4 $\pm$ 4,3	6,2 $\pm$ 3,6	0,059	17
Poids (kg)	80,8 $\pm$ 22,9	59,5 $\pm$ 19,7	<b>0,0003</b>	0
Taille (m)	1,56 $\pm$ 0,15	1,47 $\pm$ 0,14	<b>0,014</b>	0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,5 $\pm$ 5,8	27,1 $\pm$ 4,9	<b>0,0001</b>	0
Tour de taille (cm)	101,1 $\pm$ 17,0	86,8 $\pm$ 14,9	<b>0,0004</b>	2
Tour de taille/taille	0,65 $\pm$ 0,08	0,59 $\pm$ 0,08	<b>0,003</b>	2
PAS (mmHg)	121,9 $\pm$ 13,7	113,7 $\pm$ 14,9	<b>0,028</b>	0
PAD (mmHg)	72,9 $\pm$ 10,3	69,1 $\pm$ 8,4	ns	0
Excès pondéral				

- Surpoids	3 (11,5)	12 (30,0)	0,080	0
- Obésité	23 (88,5)	28 (70,0)		0
Vergetures	5 (19,2)	11 (27,5)	ns	0
Acanthosis nigricans	11 (42,3)	11 (27,5)	ns	1
Syndrome métabolique	13 (50,0)	10 (25,0)	<b>0,037</b>	0
<b>Biologie</b>				
- Glycémie (g/L)	0,88 ± 0,14	0,83 ± 0,07	ns	3
- Cholestérol total (g/L)	1,49 ± 0,34	1,69 ± 0,58	ns	2
- HDL cholestérol (g/L)	0,47 ± 0,14	0,50 ± 0,12	ns	4
- LDL cholestérol (g/L)	0,83 ± 0,32	0,95 ± 0,34	ns	4
- Triglycérides (g/L)	0,92 ± 0,43	0,72 ± 0,33	<b>0,041</b>	2

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; ns : non significatif.

Tableau 12 : Statut hépatique des enfants avec une stéatose hépatique comparé à ceux avec une échographie hépatique normale.

	<b>Stéatose</b> <b>Moyenne ± ET</b> <b>/ n (%)</b> <b>(n=26)</b>	<b>Echographie</b> <b>Normale</b> <b>Moyenne ± ET</b> <b>/ n (%)</b> <b>(n=40)</b>	<b>p</b>	<b>Données</b> <b>manquantes</b>
<b>Biologie</b>				
- ASAT (UI/L)	26,0 ± 8,5	24,1 ± 6,9	ns	3
- ALAT (UI/L)	31,8 ± 18,7	19,8 ± 9,2	<b>0,0008</b>	3
- ALAT/ASAT	1,18 ± 0,37	0,82 ± 0,28	<b>&lt;0,0001</b>	3
- GGT (UI/L)	19,4 ± 7,5	15,1 ± 7,5	<b>0,0013</b>	3
<b>Scores</b>				
- FLI	57,1 ± 28,6	24,7 ± 22,9	<b>&lt;0,0001</b>	18
- HSI	43,1 ± 7,1	34,6 ± 6,8	<b>&lt;0,0001</b>	15
- PNFI	8,2 ± 2,8	5,3 ± 3,4	<b>0,0006</b>	16
<b>Scores positifs</b>				
- FLI ≥ 60	11 (45,8)	2 (5,6)	<b>0,0003</b>	18
- HSI > 36	23 (92,0)	15 (40,5)	<b>&lt;0,0001</b>	15
- PNFI ≥ 9	14 (58,3)	7 (18,4)	<b>0,003</b>	16

ET : écart type ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gammaglutamyl- transférases ; FLI : fatty liver index ; HSI : hepatic steatosis index ; PNFI : pediatric NAFLD fibrosis index ; ns : non significatif.

Tableau 13 : Antécédents personnels et familiaux des enfants avec une stéatose hépatique comparés à ceux avec une échographie hépatique normale.

	<b>Stéatose Moyenne ± ET / n (%) (n=26)</b>	<b>Echographie Normale Moyenne ± ET / n (%) (n=40)</b>	<b>p</b>	<b>Données manquantes</b>
Pas d'antécédent personnel	17 (65,4)	29 (72,5)	ns	1
<b>Père</b>				
- Poids (kg)	84,6 ± 21,2	81,5 ± 13,6	ns	21
- Taille (m)	1,74 ± 0,07	1,74 ± 0,08	ns	13
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 5,8	26,5 ± 4,7	ns	21
- Surpoids	5 (31,3)	11 (40,7)	ns	23
- Obésité	4 (25,0)	4 (14,8)	ns	23
- Surpoids et obésité	9 (56,3)	15 (55,6)	ns	23
- Diabète	3 (11,5)	0 (0,0)	0,062	12
- Dyslipidémie	1 (3,8)	2 (5,3)	ns	12
- HTA	1 (3,8)	0 (0,0)	ns	12
- Maladies CV	1 (3,8)	1 (2,6)	ns	12
<b>Mère</b>				
- Poids (kg)	85,7 ± 25,6	71,4 ± 12,3	<b>0,013</b>	17
- Taille (m)	1,65 ± 0,07	1,63 ± 0,07	ns	12
- IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,0 ± 10,2	26,6 ± 4,5	0,055	17
- Surpoids	7 (41,2)	12 (41,3)	ns	20
- Obésité	8 (47,1)	8 (27,6)	ns	20
- Surpoids et obésité	15 (88,3)	20 (68,9)	ns	20
- Diabète	1 (3,8)	2 (5,0)	ns	12
- Dyslipidémie	0 (0,0)	3 (7,5)	ns	12
- HTA	1 (3,8)	0 (0,0)	ns	12
- Maladies CV	0 (0,0)	0 (0,0)	ns	12
<b>Famille 2<sup>nd</sup> degré</b>				
- Diabète	7 (26,9)	7 (18,4)	ns	12
- Dyslipidémie	2 (7,7)	7 (18,4)	ns	12
- Maladies CV	2 (7,7)	1 (2,6)	ns	12

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; CV : cardiovasculaires ; ns : non significatif.

Tableau 14 : Caractéristiques des patients avec une stéatose et un score PNFI positif.

	<b>Stéatose et PNFI ≥ 9</b> <b>Moyenne ± ET</b> <b>/ n (%)</b> <b>(n=14)</b>
Garçon	7 (50,0)
Age (an)	12,9 ± 2,9
Age rebond adiposité (an)	4,1 ± 2,7
Age prise pondérale (an)	4,1 ± 2,7
Durée prise pondérale (an)	8,4 ± 3,3
Poids (kg)	88,6 ± 22,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	34,9 ± 6,3
Tour de taille (cm)	109,8 ± 15,0
Tour de taille/taille	0,69 ± 0,07
PAS (mmHg)	124,0 ± 12,8
PAD (mmHg)	72,2 ± 9,6
Obésité	12 (85,7)
Syndrome métabolique	10 (71,4)

ET : écart type ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PNFI : pediatric NAFLD fibrosis index.

#### 4.2.4. Corrélation entre les données anthropométriques, la durée de prise de poids et les données biologiques et les scores clinico-biologiques

Les corrélations sont présentées dans le tableau 15. L'IMC étaient positivement corrélé au taux d'ALAT ( $r=0,33$ ,  $p=0,004$ ), au rapport ALAT/ASAT ( $r=0,55$ ,  $p<0,0001$ ), au taux de GGT ( $r=0,52$ ,  $p<0,0001$ ) et au score PNFI ( $r=0,52$ ,  $p<0,0001$ ). Le tour de taille était positivement corrélé au taux d'ALAT ( $r=0,38$ ,  $p=0,001$ ), au rapport ALAT/ASAT ( $r=0,52$ ,  $p<0,0001$ ), au taux de GGT ( $r=0,58$ ,  $p<0,0001$ ), au score HSI ( $r=0,77$ ,  $p<0,0001$ ).

La durée de prise de poids était positivement corrélée au rapport ALAT/ASAT ( $r=0,33$ ,  $p=0,017$ ), au taux de GGT ( $r=0,43$ ,  $p=0,001$ ), au score FLI ( $r=0,62$ ,  $p<0,0001$ ) et au score HSI ( $r=0,55$ ,  $p<0,0001$ ).

Tableau 15 : Les corrélations entre les données anthropométriques, la durée de prise de poids et les données biologiques et les scores clinico-biologiques de notre population.

	Poids (kg)		IMC (kg/m <sup>2</sup> )		Tour de taille (cm)		Tour de taille / taille		Durée de prise de poids (an)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Glycémie (g/l)	0,20	0,085	0,21	0,076	-0,19	ns	0,21	0,078	0,08	ns
Cholestérol total (g/l)	-0,27	<b>0,02</b>	-0,23	<b>0,047</b>	-0,17	ns	-0,09	ns	-0,38	<b>0,0045</b>
HDL-cholestérol (g/l)	-0,29	<b>0,01</b>	-0,23	0,053	-0,18	ns	-0,08	ns	-0,18	ns
LDL-cholestérol (g/l)	-0,24	<b>0,041</b>	-0,23	<b>0,048</b>	-0,26	<b>0,03</b>	-0,17	ns	-0,40	<b>0,003</b>
Triglycérides (g/l)	0,23	<b>0,045</b>	0,10	ns	0,15	ns	-0,02	ns	-0,03	ns
ASAT (UI/l)	-0,14	ns	-0,10	ns	-0,05	ns	0,06	ns	-0,13	ns
ALAT (UI/l)	0,29	<b>0,01</b>	0,33	<b>0,004</b>	0,38	<b>0,001</b>	0,37	<b>0,001</b>	0,10	ns
ALAT/ASAT (UI/l)	0,51	<b>&lt;0,0001</b>	0,55	<b>&lt;0,0001</b>	0,52	<b>&lt;0,0001</b>	0,41	<b>0,0004</b>	0,33	<b>0,017</b>
GGT (UI/l)	0,55	<b>&lt;0,0001</b>	0,52	<b>&lt;0,0001</b>	0,58	<b>&lt;0,0001</b>	0,39	<b>0,0008</b>	0,43	<b>0,001</b>
FLI									0,62	<b>&lt;0,0001</b>
HSI					0,77	<b>&lt;0,0001</b>	0,58	<b>&lt;0,0001</b>	0,55	<b>&lt;0,0001</b>
PNFI	0,46	<b>&lt;0,0001</b>	0,52	<b>&lt;0,0001</b>					0,25	0,076

IMC : indice de masse corporelle ; HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gammaglutamyl- transférase ; FLI : fatty liver index ; HSI : hepatic steatosis index ; PNFI : pediatric NAFLD fibrosis index ; r : coefficient de corrélation ; ns : non significatif.

#### 4.2.5. Analyse de l'aire sous la courbe des scores FLI et HSI

Les ASC pour les scores de FLI et HSI était respectivement de 0,8 (IC95% : 0,68-0,92 ; p=0,0001) et 0,81 (IC95% : 0,69-0,92 ; p<0,0001). Les courbes ROC sont présentées dans les figures 12 et 13.

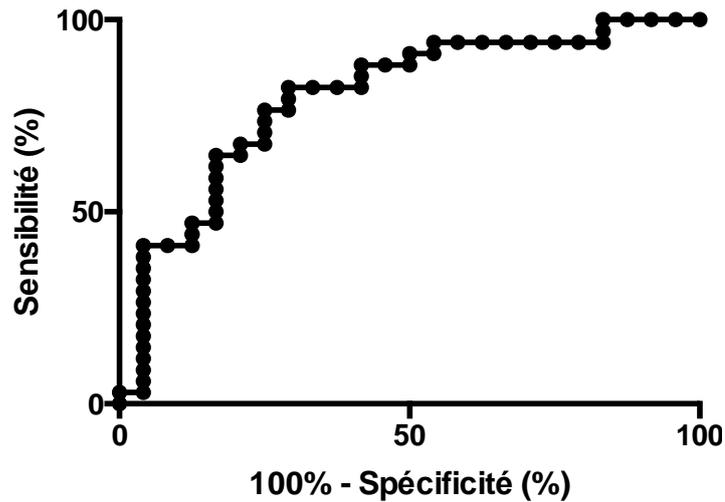


Figure 12 : Courbe ROC du score fatty liver index (FLI).

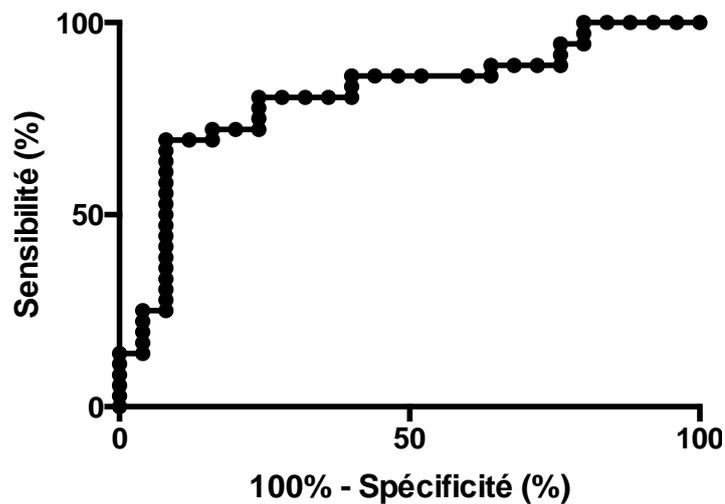


Figure 13 : Courbe ROC du score hepatic steatosis index (HSI).

#### 4.2.6. Sensibilité et spécificité des scores FLI et HSI

Les données sont détaillées dans le tableau 16. Le score FLI  $\geq 60$  avait une bonne spécificité de 94,1% (IC95% : 80,3-99,3 ;  $p=0,0008$ ) et une bonne VPP de 84,6% (IC95% : 54,6-98,1 ;  $p=0,0008$ ). Le score HSI  $> 36$  avait une bonne sensibilité de 92,0% (IC95% : 74,0-99,0 ;  $p<0,0001$ ) et une bonne VPN de 91,3% (IC95% : 72,0-99,0 ;  $p<0,0001$ ) (Tableau 16).

Tableau 16 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) des scores FLI et HSI.

	Sensibilité % (IC95%)	Spécificité % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)	p
FLI ≥ 60 (positif)	45,8 (25,6-67,2)	<b>94,1</b> (80,3-99,3)	<b>84,6</b> (54,6-98,1)	<b>70,1</b> (55,7-83,6)	<b>0,0008</b>
FLI < 30 (négatif)	20,8 (7,1-42,1)	35,3 (19,8-53,5)	18,5 (6,3-38,1)	38,7 (21,9-57,8)	<b>0,0013</b>
HSI > 36 (positif)	<b>92,0</b> (74,0-99,0)	58,3 (40,8-74,5)	<b>60,5</b> (43,4-76,0)	<b>91,3</b> (72,0-99,0)	<b>&lt;0,0001</b>
HSI < 30 (négatif)	4,0 (0,1-20,4)	<b>75,0</b> (57,8-87,9)	10,0 (0,3-44,5)	<b>52,9</b> (38,5-67,1)	<b>0,037</b>

FLI : fatty liver index ; HSI : hepatic steatosis index ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative, IC : intervalle de confiance.

#### 4.2.7. Facteurs associés à la présence d'une stéatose hépatique

En analyse multivariée, le tour de taille, la pression artérielle systolique et le taux de triglycérides étaient positivement associés à la présence de la stéatose hépatique après ajustement sur l'âge (tableau 17).

Tableau 17 : facteurs associés à la présence d'une stéatose hépatique.

	OR	IC 95%	p
Tour de taille (cm)	<b>1,09</b>	1,09-1,16	<b>0,0034</b>
PAS (mmHg)	<b>1,06</b>	1,01-1,12	<b>0,03</b>
Triglycérides (g/L)	<b>1,03</b>	1,001-1,05	<b>0,016</b>

PAS : pression artérielle systolique ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance.

### 4.3. Discussion

Notre population comptait 76 enfants dont 46% de garçons avec un âge moyen de  $11,3 \pm 3,4$  ans. Notre population était cohérente avec plusieurs études utilisant les mêmes critères clinico-biologique, ainsi que des scores de stéatose ou fibrose chez les enfants en excès de poids (133,209,210). L'âge du rebond d'adiposité était à  $3,7 \pm 1,8$  ans, soit nettement avant l'âge de 6 ans (âge de rebond d'adiposité physiologie) (16). L'âge précoce du rebond d'adiposité est associé à une obésité dans l'enfance et sa persistance à l'âge adulte (211). L'IMC moyen de  $29,1 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> était similaire aux données de la littérature (139,212,213). Dans notre étude, 77,6% des enfants étaient obèses dont 52,5% de garçons,

en accord avec la littérature (2). Les antécédents parentaux de surpoids ou d'obésité n'étaient pas différents entre les enfants en surpoids et obèses, mais nous avons de nombreuses données manquantes, de plus les données anthropométriques des parents étaient recueillies de façon déclarative. En effet, dans plusieurs études, le surpoids parental est un facteur de risque de surpoids et d'obésité chez l'enfant (214,215). De plus, le risque de la persistance de l'obésité à l'âge adulte serait significativement plus important si l'un des deux parents est obèse (51). Le diabète gestationnel semblerait aussi jouer un rôle dans le prise de poids de l'enfant (50).

La pression artérielle systolique avait tendance à être augmentée chez les enfants obèses dans notre travail ( $p=0,072$ ), ce qui est aussi retrouvé dans plusieurs études (76,216–218). Dans notre étude, 37 enfants (48,7%) avaient une PAS supérieure au 90<sup>ème</sup> percentile en fonction de la taille et du sexe. En effet, une hypertension artérielle persistante serait 9 fois plus fréquente chez les enfants souffrant d'obésité (219). De plus, l'excès de poids, notamment chez les garçons, augmenterait le risque d'hypertension artérielle chez l'adulte jeune, notamment sur les valeurs systoliques. Ce risque serait multiplié par 3 en cas de surpoids et par 5 en cas d'obésité (220).

La glycémie moyenne à jeun était normale dans notre population, et en accord avec la littérature (76). Néanmoins, 2 enfants (2,7%) avaient une glycémie à jeun supérieure à 100 mg/l et 1 enfant (1,4%) avait une glycémie à jeun supérieure à 126 mg/l. Cependant, nous n'avons pas effectué de test d'hyperglycémie provoquée, ni de dosage de l'insulinémie à la recherche d'une insulino-résistance, ce qui aurait pu être des données intéressantes au vu du pourcentage non négligeable de syndrome métabolique. En effet, 34,2% des enfants avaient un syndrome métabolique selon des critères de l'American Heart Association (69). Le syndrome métabolique serait présent chez 16 à 38 % des enfants en excès de poids en Europe (65). En rapport avec l'insulino-résistance, un acanthosis nigricans était retrouvé dans 32% des cas dans notre population, ce pourcentage s'élève à 39% si l'on ne considère que nos patients obèses ( $IOTF>30$ ). Ces chiffres sont un peu plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature proche de 25% (55).

Une dyslipidémie serait présente chez un enfant sur 5 en excès pondéral (221). Dans notre population 8 enfants (10,8%) avaient un cholestérol total augmenté, 19 (26,4%) un HDL-cholestérol diminué, 7 (9,7%) un LDL-cholestérol augmenté et 10 (13,5%) des triglycérides augmentés par rapport aux normes usuelles pour les enfants (64). En revanche, dans notre étude le bilan lipidique n'était pas significativement différent entre les enfants en surpoids et obèses à l'inverse de plusieurs études (76,217,222). Néanmoins, le cholestérol total avait tendance à être plus élevé chez les enfants obèses de notre étude ( $p=0,055$ )

L'échographie abdominale retrouvait une stéatose dans 38% des cas, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. En effet, Guzzaloni et al. retrouvait 42% de stéatose hépatique à l'échographie dans une population d'enfants en excès pondéral (223). De même, Schwimmer et al rapportait un pourcentage de 38% (93). Nous avons utilisé l'échographie à la recherche de stéatose hépatique car il s'agit d'un examen facile d'accès, non invasif, de réalisation simple et peu coûteuse. Même si l'IRM a une meilleure sensibilité et spécificité (162), une large cohorte pédiatrique prospective a montré une bonne corrélation entre l'échographie et le diagnostic de stéatose à la biopsie hépatique qui est le gold standard (161). Cependant, il s'agit d'un diagnostic qualitatif, nous ne pouvons pas étudier dans notre étude le stade histologique. Une stéatose était retrouvée chez 20% des enfants en surpoids et chez 43,4% des obèses, mais cette différence n'était pas significative. En revanche, Nobili et al. cette retrouvait plus de stéatose hépatique chez les enfants obèses (224). Néanmoins, dans notre population les enfants en surpoids inclus dans l'étude devaient avoir des antécédents familiaux de diabète ou dyslipidémies, il ne s'agissait donc pas d'enfants simplement en surpoids.

L'excès pondéral des mères semblait en rapport avec la stéatose hépatique. Cependant ces données sont à interpréter avec prudence devant le nombre important de données manquantes. Les enfants avec une stéatose étaient plus âgés ( $p=0,046$ ) et la durée de prise de poids avait tendance à être plus importante ( $p=0.059$ ). En effet, il faut du temps pour que des lésions de stéatose apparaissent, le diagnostic se fait généralement après l'âge de 10 ans (127,225).

Le tour de taille et le rapport tour de taille/taille, reflet de la masse grasse viscérale étaient plus important en cas de stéatose ( $p=0,0004$  et  $p=0,003$ ). En effet, plusieurs études ont montré que le tour de taille est corrélé à la stéatose hépatique, et ce de façon plus importante que l'IMC seul (4,226). Dans notre travail, la PAS était significativement plus élevée chez les enfants avec une stéatose ( $p=0,028$ ). L'hypertension artérielle serait plus fréquente chez des enfants ayant une stéatose au stade de NASH (206). Au niveau lipidique, l'hypertriglycéridémie est significativement associée à la stéatose hépatique chez l'enfant (139,227). Nous retrouvions aussi ce résultat dans notre étude ( $p=0,041$ ). En revanche, les taux de cholestérol total, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol n'étaient significativement différents en fonction du statut hépatique, contrairement à d'autres études (127,139,140). De même, la glycémie à jeun n'était pas différente entre les deux groupes, contrairement à l'étude de Schwimmer et al. qui rapportait des taux de glycémie plus hauts chez les enfants obèses avec une stéatose hépatique (108). Le syndrome métabolique est un facteur de risque de stéatose décrit dans la littérature (109). Dans notre étude, les enfants avec une stéatose présentaient plus souvent un syndrome métabolique, dans 50% des cas ( $p=0,037$ ).

Suite à l'analyse multivariée, nous avons retrouvé que le tour de taille, la PAS et le taux de triglycérides étaient positivement associés à la présence d'une stéatose hépatique. Ces données sont cohérentes avec la littérature. Etant donné que ces trois critères appartiennent au syndrome métabolique (68,69), nous pourrions alors considérer que la stéatose hépatique peut être intégré comme un critère à part entière du syndrome métabolique, comme le suggèrent Sudaram et al. (228) ainsi que Boyraz et al.(229).

En ce qui concerne le bilan biologique hépatique, à la différence de plusieurs études, le taux d'ALAT n'était pas plus élevé chez les enfants obèses (76,230,231). Cependant, le rapport ALAT/ASAT était significativement plus important chez les obèses ( $p=0,02$ ), et ce en concordance avec la littérature (212,232). Les ALAT était significativement plus élevées chez les enfants avec une stéatose ( $p=0,0008$ ) ainsi que le rapport ALAT/ASAT ( $p<0,0001$ ) et les GGT ( $p=0,0013$ ). Ces mêmes données sont retrouvées dans plusieurs études (223,233–235). Nous avons aussi retrouvé une corrélation positive entre le taux d'ALAT et l'IMC ainsi qu'avec le tour de taille. Di Bonito et al. ont rapporté ces mêmes corrélations (230).

Les scores HSI et PNFI sont plus souvent positifs chez les patients obèses (respectivement  $p=0.0004$  et  $p=0.002$ ). Pour le score HSI, cette donnée est retrouvée dans une étude chez des adultes (154). Pour le score PNFI, il a été décrit plus de fibrose chez les enfants ayant un IMC plus important ( $p=0.048$ ) (236). Les scores de stéatose FLI et de HSI étaient bien plus souvent positifs en cas de stéatose ( $p=0,0003$  et  $p<0,0001$ ), conformément aux données de la littérature (84). Il est en de même pour le score PNFI ( $p=0,003$ ) (155). Une étude coréenne récente portant sur des adultes obèses en bonne santé a montré une association entre la positivité du score FLI et le risque de survenue d'un diabète de type 2 (237). Cette étude confirme le lien entre la stéatose hépatique et l'insulinorésistance. Le score FLI était corrélé dans notre étude à la durée de prise de poids. Le score HSI était corrélé à la durée de prise de poids mais aussi au tour de taille. Le score PNFI était corrélé au poids et à l'IMC. Ces différentes corrélations sont aussi décrites dans la littérature (236). Les ASC des scores FLI et HSI étaient respectivement de 0,80 (IC95% : 0,68-0,92 ;  $p=0,0001$ ) et de 0,81 (IC95% : 0,69-0,92 ;  $p<0,0001$ ) dans notre population ce qui semble satisfaisant. Le score FLI positif avait une bonne spécificité à 94,1% (IC95% : 80,3-99,3 ;  $p=0,0008$ ) ce qui correspond au résultat déjà décrit pour ce score (153). Le score HSI positif avait une bonne sensibilité à 92,0% (IC95% : 74,0-99,0 ;  $p<0,0001$ ). Ce score simple utilisant le dosage des ALAT et des ASAT, l'IMC et l'antécédent de diabète, semble facile d'utilisation. En effet, devant ces résultats, on pourrait proposer cet outil comme aide diagnostique au cours d'une pratique clinique courante pour le dépistage de la stéatose, comme le préconise plusieurs études (84,238,239). Plusieurs études se sont aussi intéressées au score PNFI et ont montré une bonne association avec l'histologie. Nobili et al.

l'a comparé à la biopsie (155). L'ASC était de 0,85 (IC95% : 0,8-0,9 ;  $p < 0,05$ ), et il existait un bon rapport de vraisemblance positive à 28,6 (IC95% : 4,0-20,1 ;  $p < 0,05$ ). D'autres études l'ont comparé à d'autres scores tels que l'Enhanced Liver Fibrosis (ELF) (240) ou d'autres techniques telles que le Fibroscan<sup>®</sup> (236). Cependant, ce score n'est pas utilisé de manière courante en pratique clinique. Ce score paraît intéressant pour détecter la présence de fibrose hépatique, afin de rechercher la transition d'une stéatose hépatique à une fibrose, mais aussi pour surveiller une progression éventuelle vers une cirrhose. Pour nos 14 patients ayant un PNFI supérieur à 9, il faudrait poursuivre les investigations, en proposant par exemple un Fibroscan<sup>®</sup>, une IRM, voire une biopsie hépatique.

Plusieurs biais existent dans notre étude. Tout d'abord un biais de sélection car ces enfants ont été recrutés au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation spécialisée en nutrition ou endocrinologie, dans un seul centre. Ces enfants pouvaient donc avoir potentiellement un excès de poids et des comorbidités plus sévères. De plus, les échographies ont été effectuées par plusieurs opérateurs, avec différents appareils, en milieu hospitalier ou en cabinet de ville. En effet, cette technique reste opérateur dépendant. Il n'a pas été utilisé de score échographique pour évaluer le degré de stéatose, nous avons seulement considéré son absence ou sa présence. Le recueil de données s'est effectué à un instant t. Pour les enfants présentant des transaminases augmentées, il faudrait effectuer un contrôle de bilan à 6 semaines et à 3 mois pour vérifier la persistance ou non de ces anomalies (104). La persistance nécessiterait une recherche de diagnostics différentiels (annexe 12 et 12bis) (5). Il existe aussi probablement un manque de puissance statistique avec notre nombre de patients inclus, car de multiples analyses comparatives sont à la limite de la significativité.

#### **4.4. Perspectives**

Les recommandations de l'ESPGHAN de 2012 concernant le diagnostic de la stéatose hépatique chez l'enfant a abouti à un algorithme diagnostique (annexe 13) (5). Cependant, celui-ci ne cite aucun score clinico-biologique pouvant aider au diagnostic. Au bilan initial recommandé par l'HAS (9), nous pourrions ajouter les calculs des scores FLI et/ou HSI à la recherche de stéatose puis le PNFI à la recherche d'une fibrose sur stéatose. Si ces scores se révélaient positifs, une première imagerie de débrouillage comme une échographie hépatique pourrait être effectuée. Des examens plus performants tels que l'IRM hépatique et

le Fibroscan® pourraient ensuite être discutés, avant de pouvoir envisager une méthode invasive par une biopsie hépatique qui reste le gold standard.

Il semblerait aussi intéressant de poursuivre le suivi et l'étude du statut hépatique de cette cohorte de jeunes patients lors de leur passage à l'âge adulte. En effet, leur statut hépatique peut s'aggraver de par le possible maintien de l'excès pondéral à l'âge adulte mais aussi par l'exposition à des facteurs hépatotoxique (virus, alcool...).

## Conclusion

Dans notre étude, sur 76 enfants en excès de poids, plus d'un tiers présentaient une stéatose hépatique. Plus de 75% des patients était atteint d'une obésité. La stéatose était deux fois plus fréquente chez les enfants obèses. En analyse multivariée, les facteurs associés à la présence de la stéatose étaient le tour de taille, la pression artérielle systolique et le taux de triglycérides, qui sont des critères du syndrome métabolique. La stéatose devrait probablement être considérée comme une manifestation hépatique à part entière du syndrome métabolique. Devant ces résultats, les enfants en excès de poids qui devraient bénéficier d'un bilan hépatique seraient plutôt ceux au stade obésité (IOTF>30) et les enfants avec un syndrome métabolique. Le syndrome métabolique devrait être dépisté de façon systématique chez les enfants en excès pondéral. La stéatose à son stade initial est généralement considérée comme bénigne. Cependant, les mécanismes de progression aux stades NASH puis cirrhose ne sont pas clairement définis, ni les délais pour passer d'un stade à un autre. Il faut donc rester vigilant envers ces patients et ne pas négliger le suivi au cours de l'enfance. Il semble de plus indispensable de poursuivre le suivi de ces patients lors de leur passage à l'âge adulte avec un relais médecine pédiatrique-médecine adulte comme pour de nombreuses pathologies. Des démarches diagnostiques existent mais elles ne prennent pas encore en compte des méthodes diagnostiques non invasives, tels que les scores clinico-biologiques, qui semblent être une alternative intéressante. Les aides à la prise en charge de la stéatose sont encore assez limitées, la prise en charge de l'obésité reste actuellement la prise en charge principale. Cependant, de multiples pistes sont actuellement en cours d'étude et devrait être accessible à notre pratique dans les années à venir.

## Table des annexes

Annexe 1 : Courbes de corpulence selon l'âge et le sexe.....	93
Annexe 1 bis .....	94
Annexe 2 : Courbes de Z-score de l'IMC en fonction de l'âge et du sexe .....	95
Annexe 3 : Courbes de croissance OMS en Z-score .....	96
Annexe 4 : Prévalence mondiale de l'obésité des moins de 20 ans, selon le sexe .....	97
Annexe 5 : Obésités syndromiques .....	98
Annexe 5 bis : Obésités monogéniques .....	99
Annexe 6 : Valeurs limites du tour de taille .....	100
Annexe 7 : Recommandation du Plan National Nutrition Santé (PNNS) .....	101
Annexe 8 : Lésions histologiques élémentaires dans la stéatose hépatique .....	102
Annexe 8 bis : Stéatohépatite.....	102
Annexe 9 : Physiopathologie et cibles thérapeutiques .....	104
Annexe 10 : Scores clinico biologiques .....	105
Annexe 11 : Questionnaire .....	107
Annexe 12 : Diagnostics différentiels de la stéatose hépatique chez l'enfant.....	109
Annexe 12 bis : Bilan à réaliser à la recherche de diagnostics différentiels de la stéatose hépatique chez l'enfant.....	110
Annexe 13 : Algorithme diagnostique de la NAFLD chez l'enfant .....	111

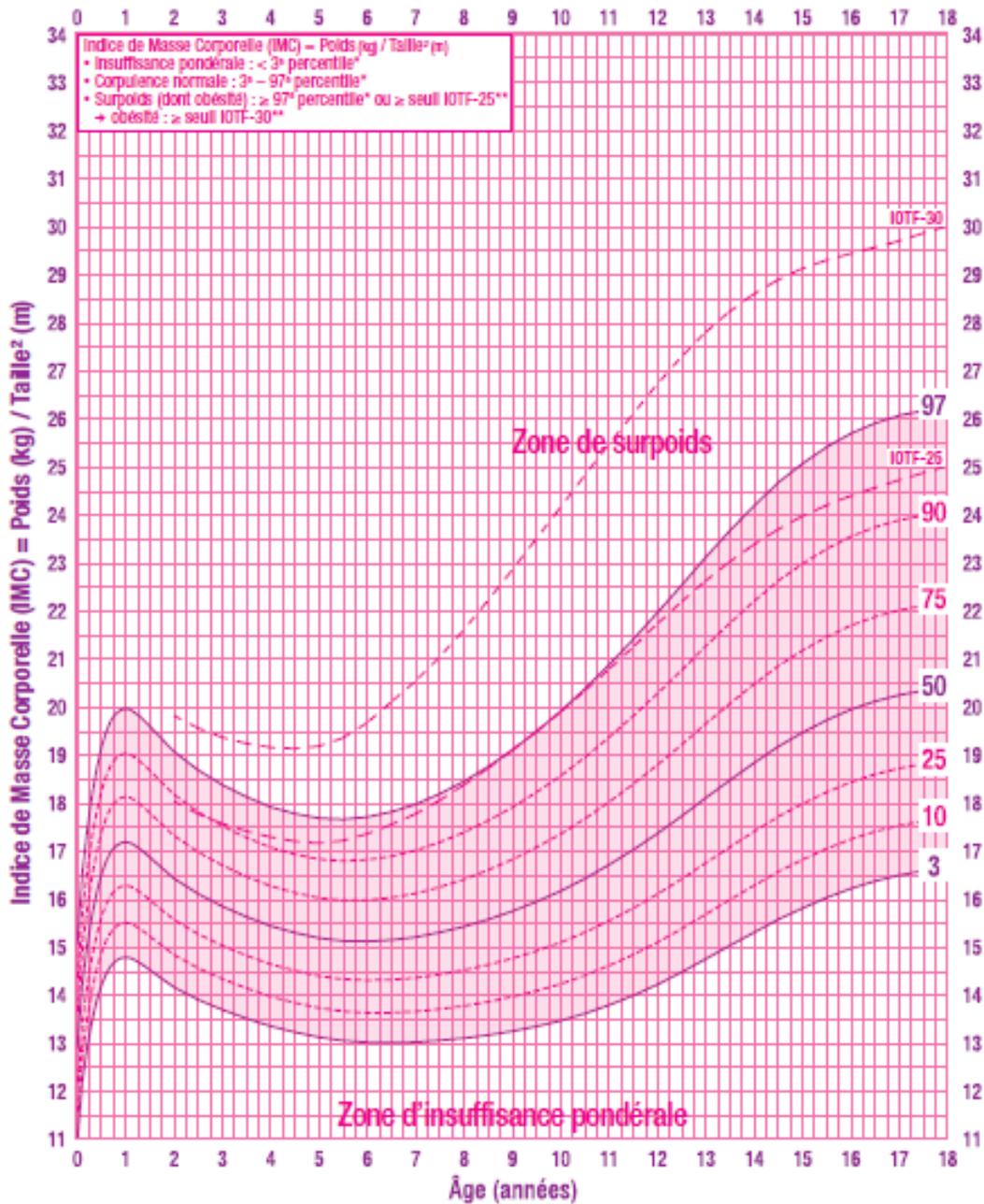
# Annexe 1 : Courbes de corpulence selon l'âge et le sexe (11)



## Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises\* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Tempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)\*\* atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

\* Références françaises: Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.

\*\* Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6.



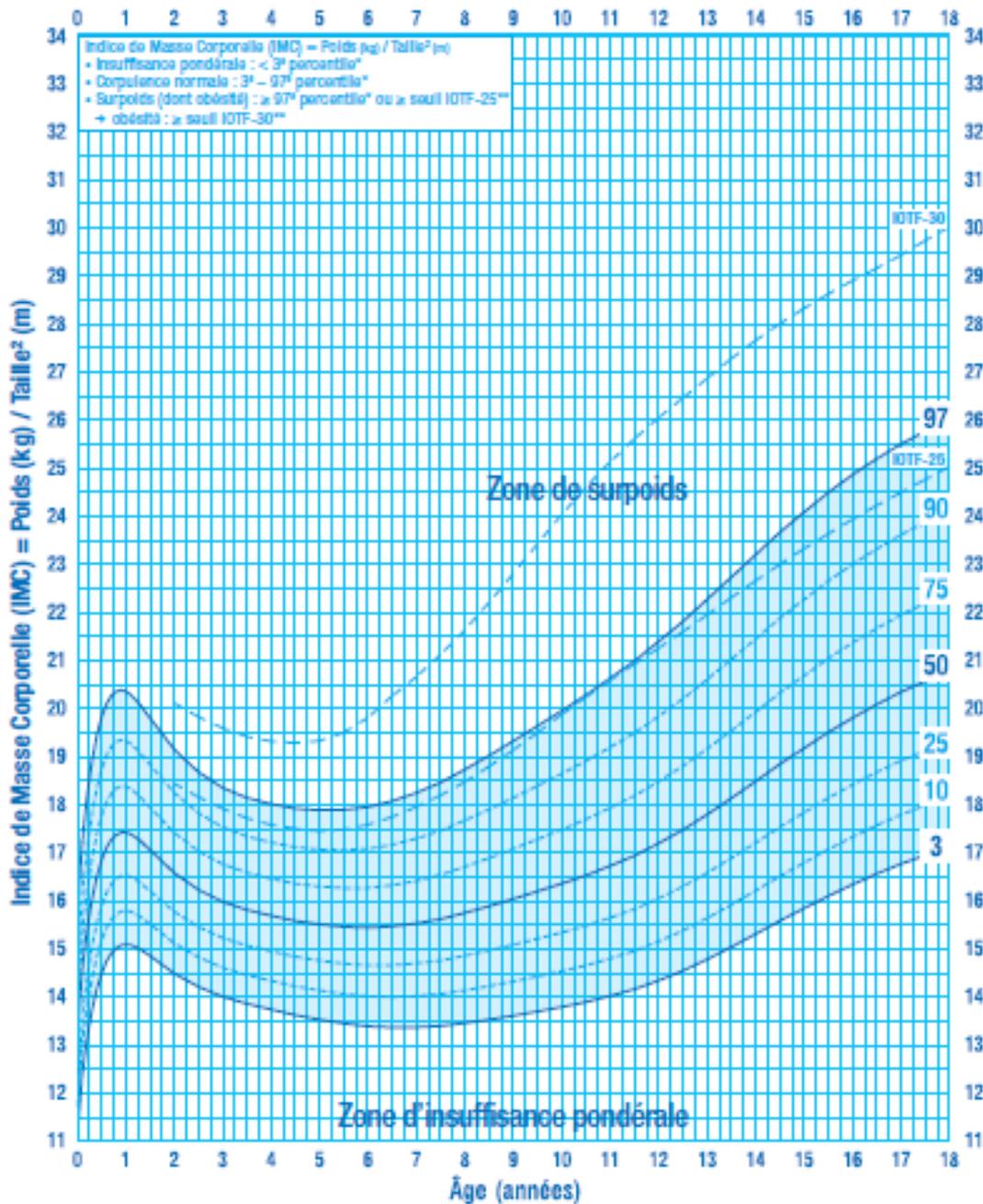
# Annexe 1 bis



## Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises\*\* issues des données de l'étude épidémiologique française de la croissance du Centre International de l'Obésité (Dr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)\*\* atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

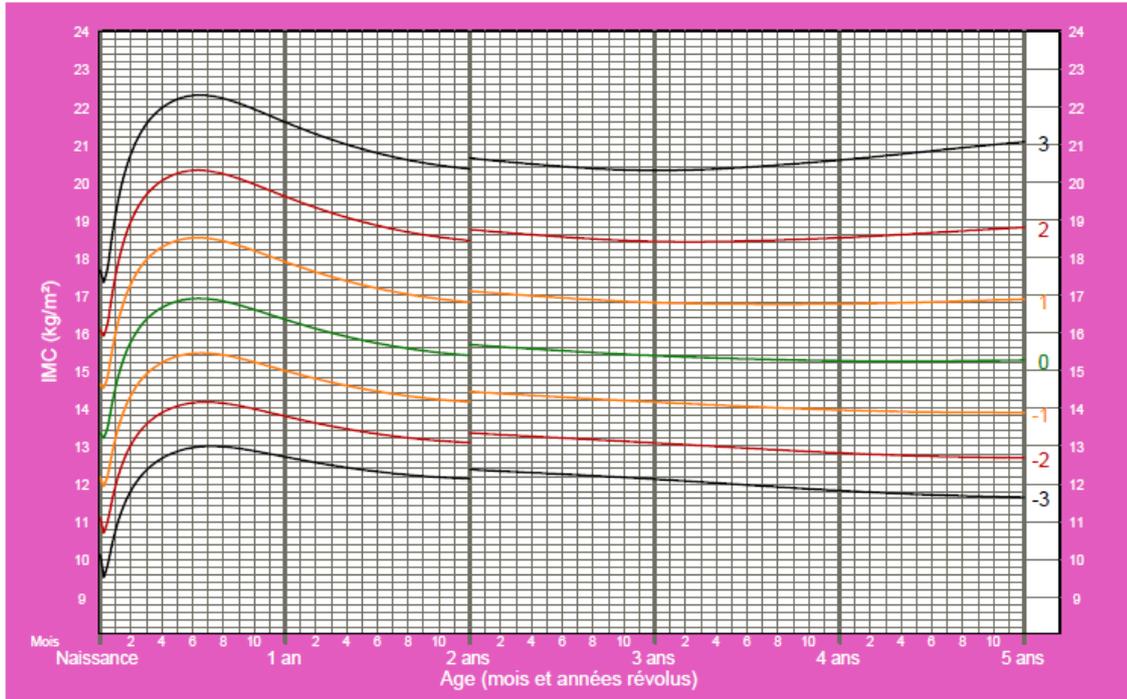
\* Références françaises: Rolland Cahera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.  
 \*\* Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6.



# Annexe 2 : Courbes de Z-score de l'IMC en fonction de l'âge et du sexe (14)

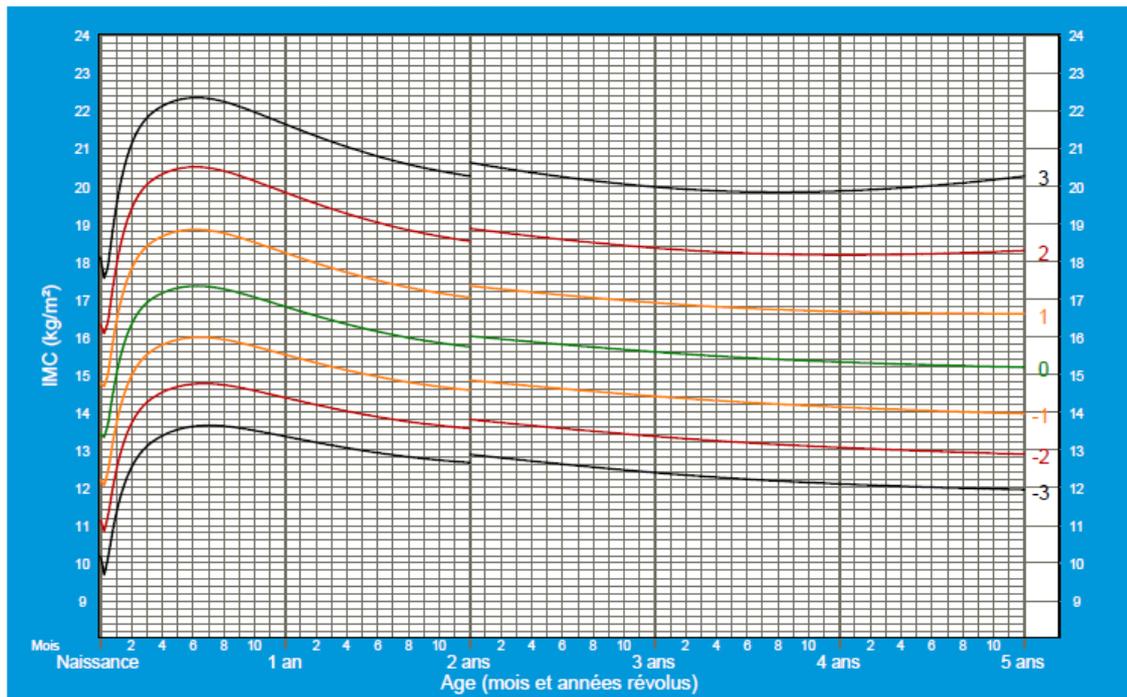
## IMC-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



## IMC-pour-l'âge GARÇONS

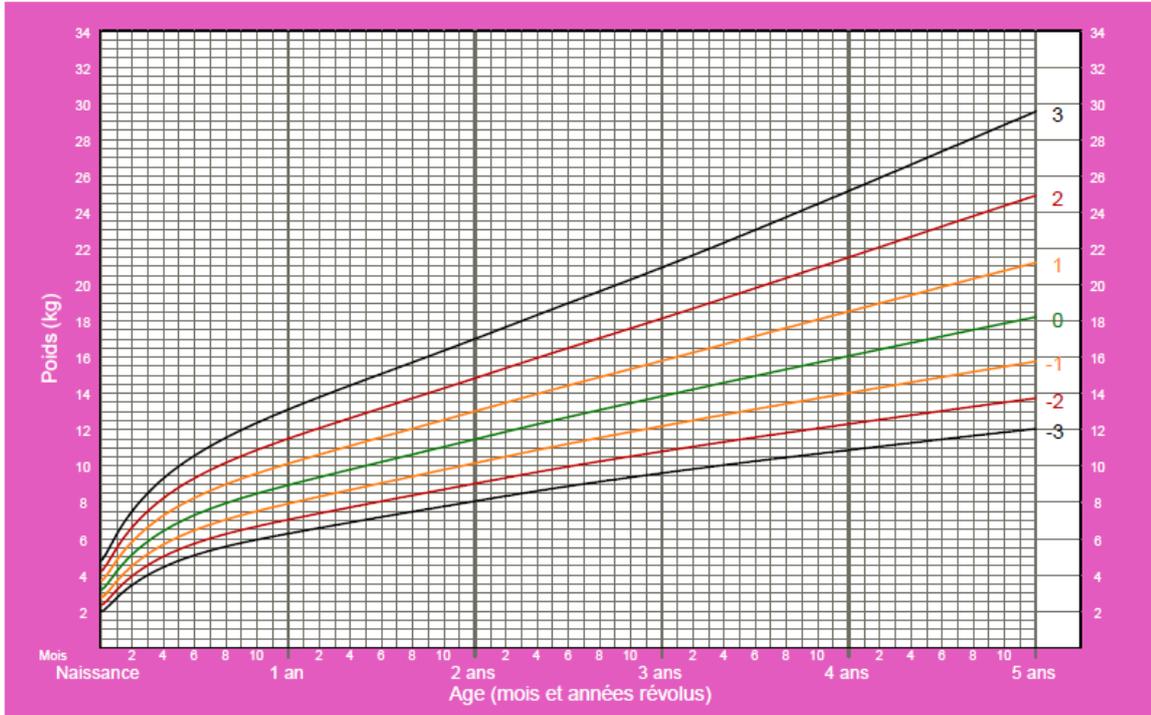
De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



# Annexe 3 : Courbes de croissance OMS en Z-score (241)

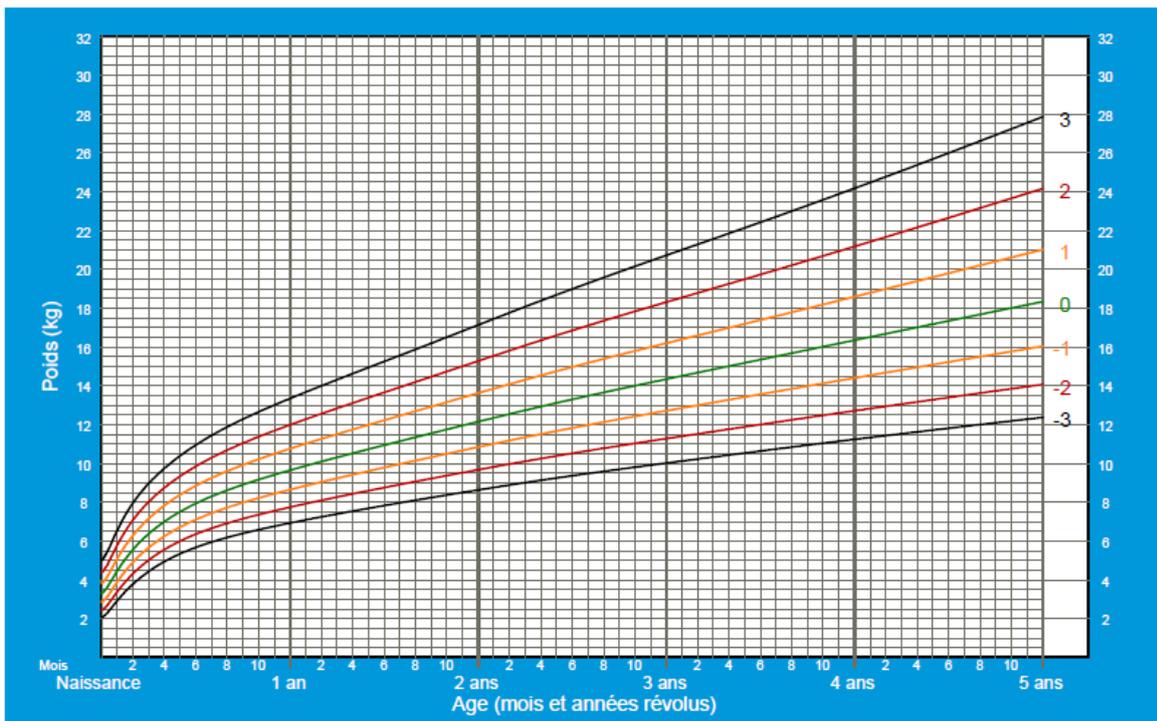
## Poids-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)

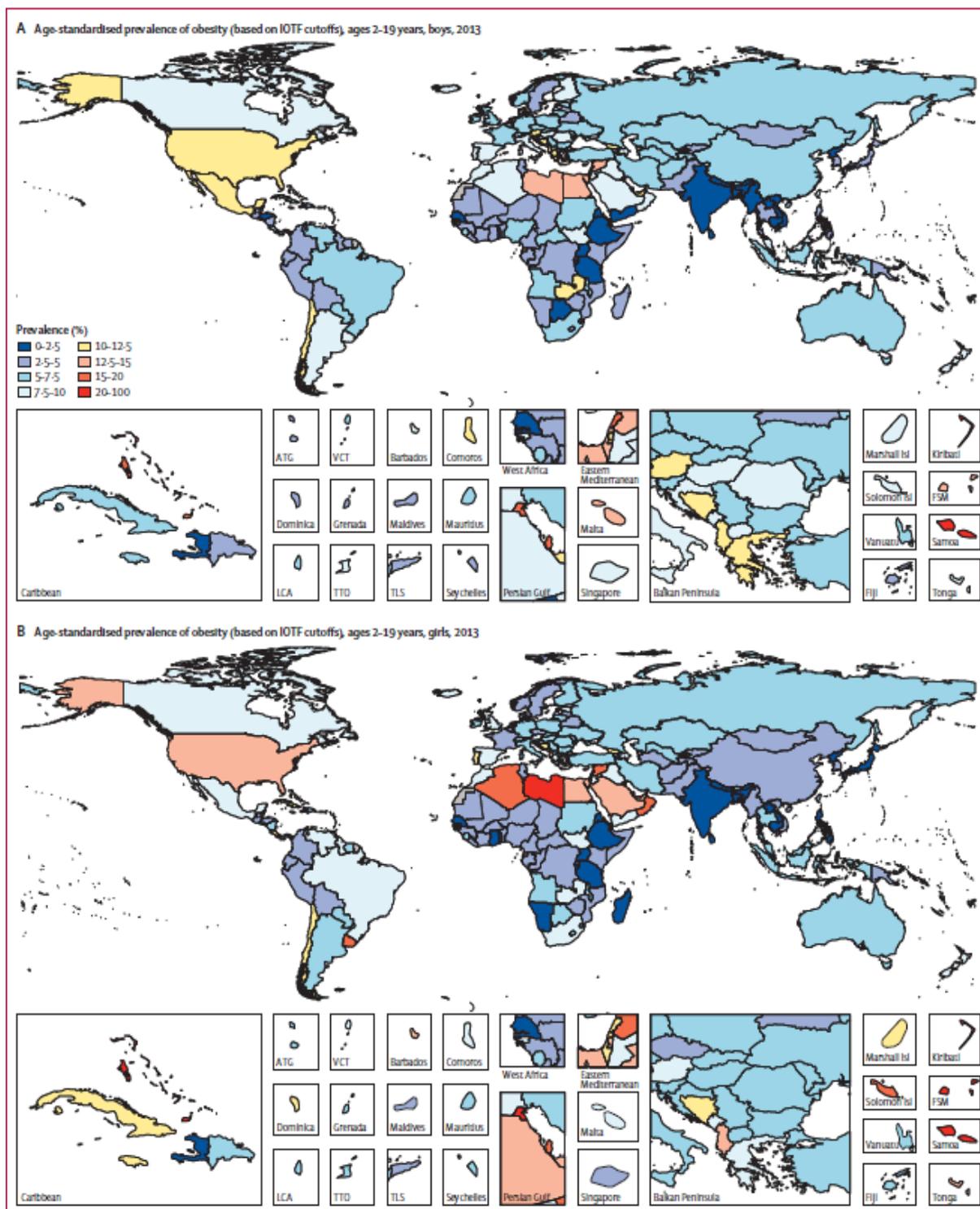


## Poids-pour-l'âge GARÇONS

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



## Annexe 4 : Prévalence mondiale de l'obésité des moins de 20 ans, selon le sexe (2)



## Annexe 5 : Obésités syndromiques (32)

Syndromes	Obésité	Hypogonadisme	Syndrome dysmorphique	Signes cliniques associés	Mode de transmission	Locus ou gène
Albright	Généralisée	Puberté retardée, élévation des gonadotrophines	Face ronde, cou court, anomalies des dents, nez plat	Brachymétabarpie (IV et V), petite taille, pseudo-hypoparathyroïdie	Autosomique dominant	GNAS1, del 2q37
Alström	Généralisée Précoce dans l'enfance	Hypogonadisme inconstant		Dystrophie rétinienne, surdité de perception, diabète de type II, cardiomyopathie, insuffisance rénale	Autosomique récessif	Chr 2 Gène ALMS1
Bardet-Biedl	Généralisée		Polydactylie	Dystrophie rétinienne, anomalies rénales, retard mental inconstant diabète	Autosomique récessif	8 gènes BBS identifiés
Biernacki	Généralisée	Chez l'homme : micropénis, hypospadias, épispadias, verge coudée, atrophie testiculaire et cryptorchidie. Hypogonadisme et retard pubertaire	Anomalies des extrémités (mains courtes, brachy et polydactylie)	Retard mental, colobome irien, nystagmus et strabisme.	Autosomique dominant	?
Borjesson-Forssman-Lehmann	Généralisée	Hypogonadisme, anomalies des OGE, gynécomastie	Microcéphalie, traits grossiers, grandes oreilles	Petite taille, retard mental	Lié à l'X	Xq26-q27 PHF6
Carpenter	Généralisée	Hypogonadisme	Acrocéphalie, anomalies des doigts	Agénésie des corps calleux	Autosomique récessif	?
Cohen	Secondaire, généralisée	Retard pubertaire cryptorchidie	Philtrum court, incisives proéminentes, doigts et pieds fuselés	Comportement avenant, dystrophie rétinienne, retard statural, hypotonie néonatale	Autosomique récessif	8q22 gène COH1
Déficit en aromatase	Secondaire	Pseudohermaphrodisme féminin, virilisation chez la femme Infertilité chez l'homme	Aspect eunuchoïde chez l'homme	Ostéoporose chez l'homme et grande taille, syndrome métabolique	Autosomique récessif	15Q21.1 gène CYP19
Del 6q 16.2	Secondaire (après 2 ans)	Hypogonadisme	Face quadrangulaire, petites fentes palpébrales, nez et lèvres fines	Hypotonie néonatale, petite taille	Autosomique récessif	Del 6q16.2 (gène SIM1)
Kallmann	Généralisée	Hypogonadisme hypogonadotrophique, anomalies des OGE, gynécomastie	Fente labiopalatine, Agénésies dentaires, pieds creux	Anosmie, syndrome cérébelleux, surdité, agénésie rénale, syncinésies	Autosomique récessif Autosomique dominant Lié à l'X	FGFR1 KALI
Klinefelter	Secondaire	Anomalies génitales (cryptorchidie, hypoplasie de la verge, hypospadias). gynécomastie atrophie testiculaire hypogonadisme périphérique avec stérilité	Morphologie longiligne, macroskèle, d'aspect gynoïde	Retard psychomoteur inconstant	Forme chromosomique la plus fréquente XXY	
MEHMO	Secondaire	Hypogonadisme		Retard mental, épilepsie, microcéphalie,	Lié à l'X	Xp21.1-p22.13
Prader Willi	Secondaire (après 2 ans)	Anomalies de développement des OGE, hypogonadisme	Extrémités courtes	Hypotonie néonatale, troubles du comportement alimentaire, retard psychomoteur	Autosomique dominant	15q11

## Annexe 5 bis : Obésités monogéniques (32)

Gène	Mode de transmission	Obésité	Hypogonadisme	Autres signes
Leptine	Autosomique récessif	Précoce, dès les premiers jours de vie Morbide (IMC entre 32 et 55 kg/m <sup>2</sup> )	oui	Hypothyroïdie centrale
Récepteur de la leptine	Autosomique récessif	Précoce, dès les premiers jours de vie Morbide (IMC entre 65 et 81 kg/m <sup>2</sup> )	oui	Hypothyroïdie centrale, déficit en GH
Proconvertase I	Autosomique récessif	Précoce dès les premiers mois de vie Modérée (IMC : 35 kg/m <sup>2</sup> )	oui	Insuffisance corticotrope, hypoglycémie postprandiale par hyperpro-insulinémie
POMC	Autosomique récessif	Sévère (IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> )	non	Insuffisance corticotrope, cheveux roux
MC4R	Autosomique dominant	Précoce Sévérité variable	non	

## Annexe 6 : Valeurs limites du tour de taille (242)

	FILLES(cm)	GARCONS(cm)
3 ans	50,3	53,1
4 ans	53,3	55,6
5 ans	56,3	58,0
6 ans	59,2	60,4
7 ans	62,0	62,9
8 ans	64,7	65,3
9 ans	67,3	67,7
10 ans	69,6	70,1
11 ans	71,8	72,4
12 ans	73,8	74,7
13 ans	75,6	76,9
14 ans	77,0	79,0
15 ans	78,3	81,1
16 ans	79,1	83,1
17 ans	79,8	84,9
18 ans	80,1	86,7
19 ans	80,1	88,4

# Annexe 7 : Recommandation du Plan National Nutrition Santé (PNNS) (46)

**LA SANTÉ VIENT EN MANGEANT ET EN BOUGEANT !**

**LIMITER LA CONSOMMATION**

sucré gras salé

BOISSON SUCRÉE  
HUILE  
CHIPS

De l'eau à volonté

Féculents  
**À CHAQUE REPAS**  
selon l'appétit

Fruits et légumes  
au moins **5** par jour

Produits laitiers  
**3 ou 4** par jour

Viandes, œufs et poissons  
**1 ou 2** fois par jour

**BOUGER DE 30 MINUTES À 1 HEURE PAR JOUR**

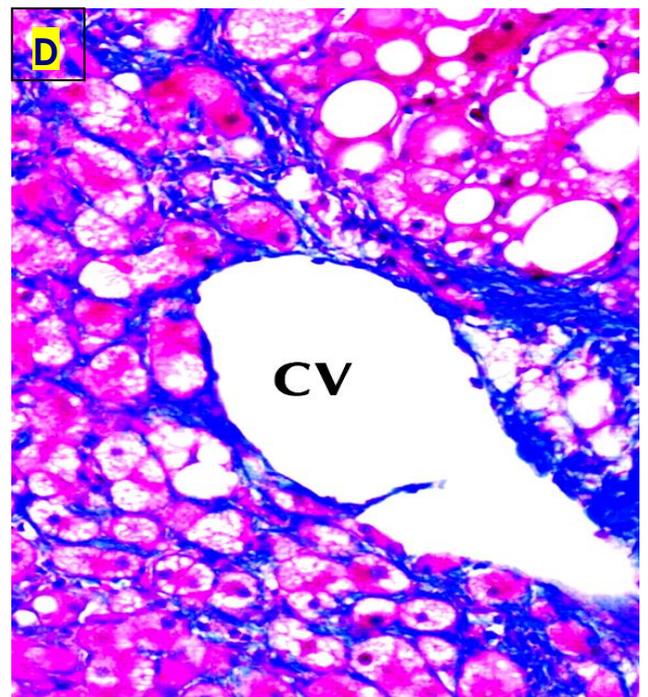
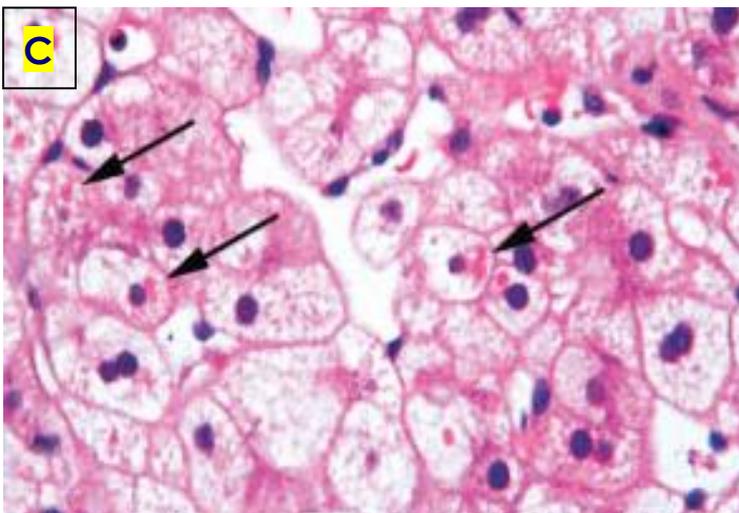
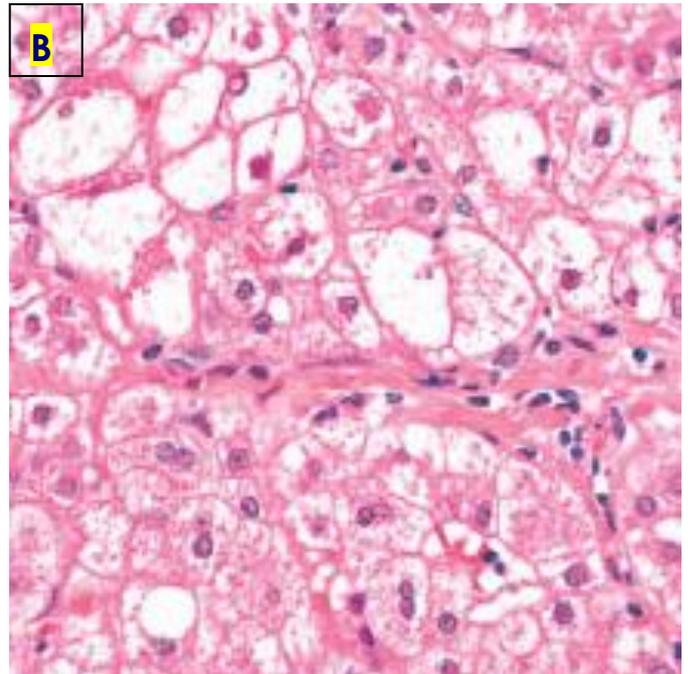
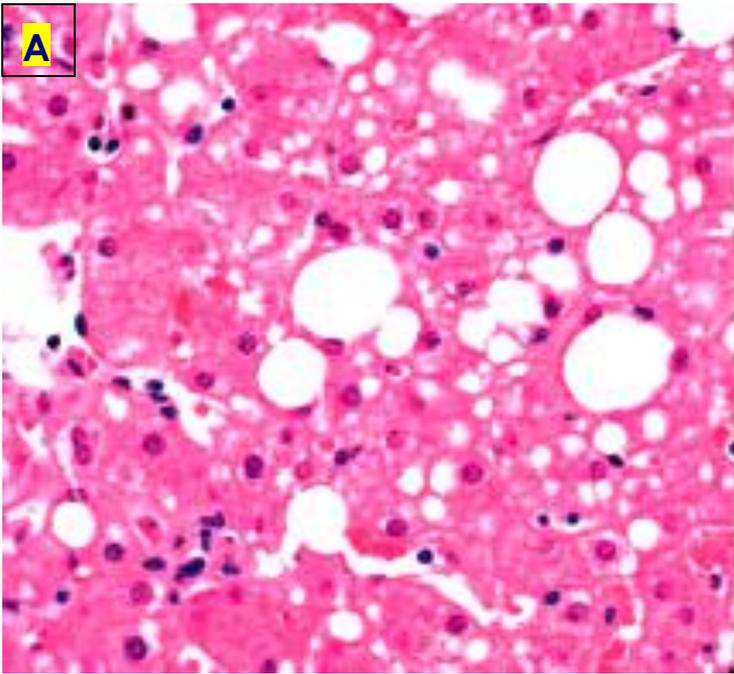
Une action menée en lien avec le Ministère de la Santé et des Solidarités, le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, l'Assurance Maladie et l'Institut National de Prévention et d'Éducation par la Santé (INPES).

Pour plus d'informations [www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr)

Programme National Nutrition Santé

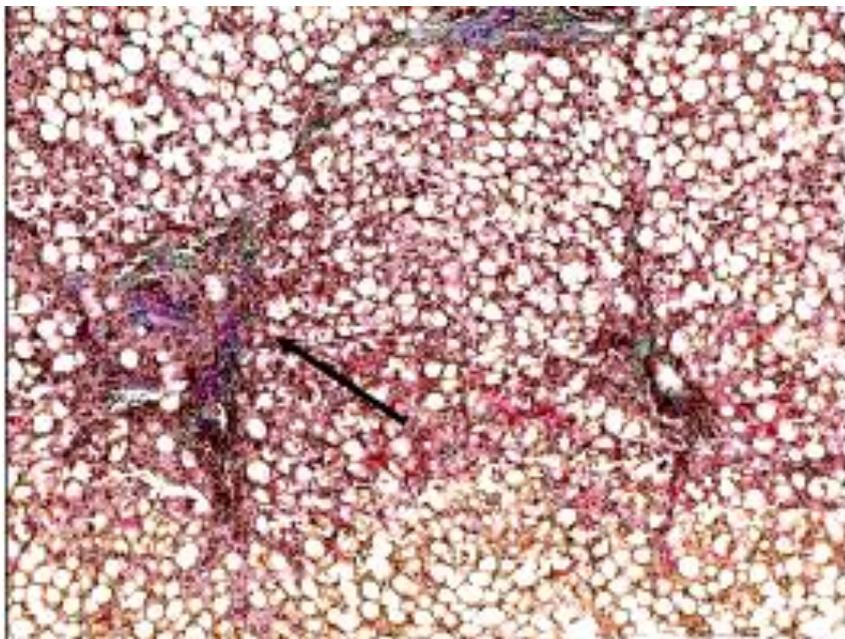
## Annexe 8 : Lésions histologiques élémentaires dans la stéatose hépatique

Stéatose isolée (A); ballonnisation des hépatocytes (B); méga mitochondrie (flèche) (C) et fibrose péri portale (D), CV : espace porte. (D'après des images de Giuseppe Maggiore, Dipartimento di Medicina della Procreazione e della Età Evolutiva, Gastroenterologia ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, ITALIE)



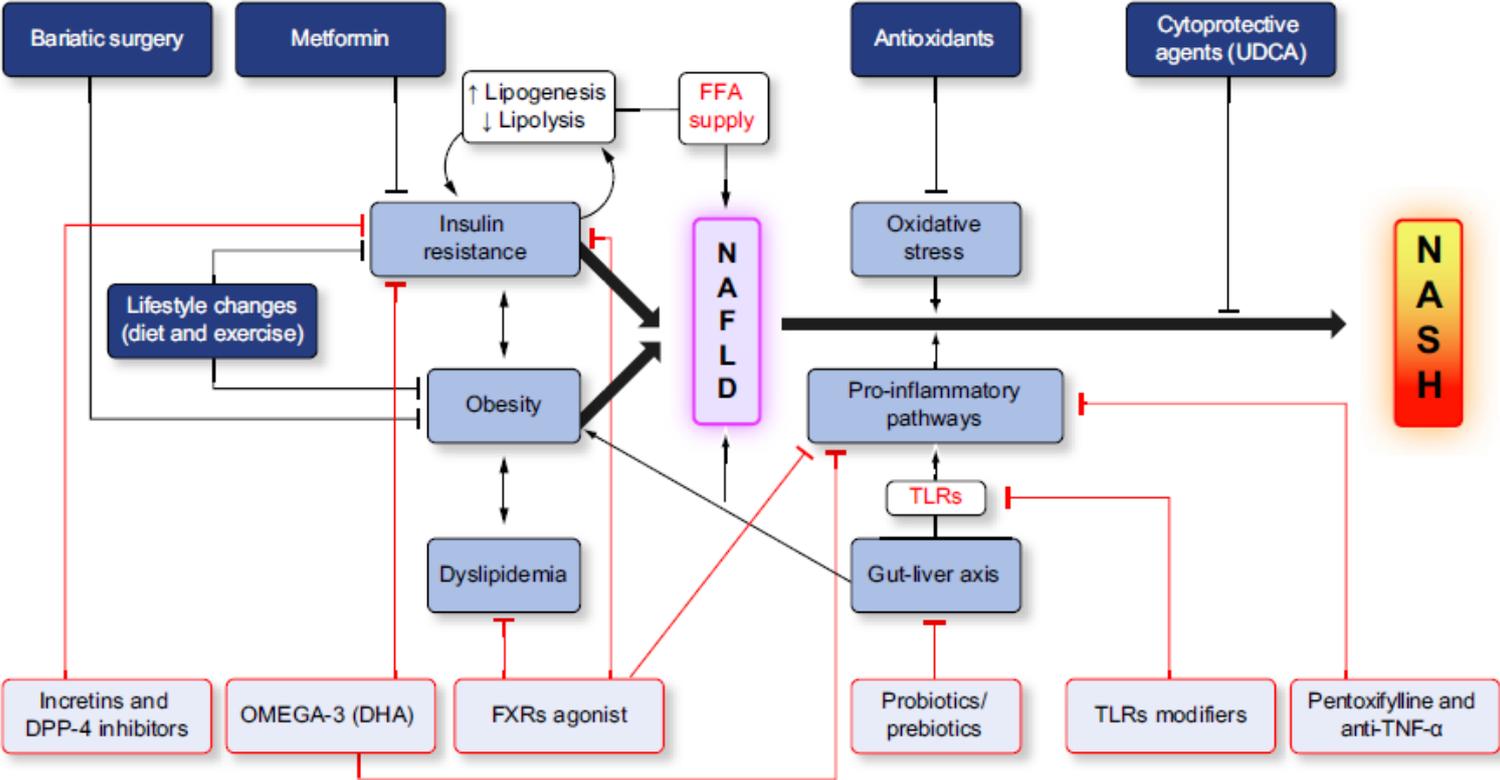
## Annexe 8 bis : Stéatohépatite

Stéatose macro vacuolaire diffuse chez un enfant avec inflammation et fibrose porte (flèche)  
(D'après des images de Giuseppe Maggiore, Dipartimento di Medicina della Procreazione e della Età Evolutiva, Gastroenterologia ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, ITALIE)



# Annexe 9 : Physiopathologie et cibles therapeutiques (4)

FFA :Free Fatty Acids ; TLRs : Toll-like receptors ; UDCA : Ursodesoxycholic Acid ; DPP4 : dipeptidyl peptidase-4 ; TNFalpha : Tumor Necrosis Factor alpha



## Annexe 10 : Scores clinico biologiques

- **Pediatric NAFLD score** (83):

$$P = \frac{e^{-10.79+0.22*W\ to\ H+0.08*ALT+0.82*HOMA-0.77*Adiponectin}}{1 + e^{-10.79+0.22*W\ to\ H+0.08*ALT+0.82*HOMA-0.77*Adiponectin}}$$

W to H : tour de taille (cm), ALT : ALAT (U/L), HOMA : Homeostatis Model Assessment, Adiponectin (mg/L)

- **NAFLD liver fat score** (152) :

$$\begin{aligned} \text{NAFLD liver fat score} = & -2.89 + 1.18 * \text{metabolic} \\ & \text{syndrome (yes = 1/no = 0)} + 0.45 * \text{type 2 diabetes} \\ & \text{(yes = 2/no = 0)} + 0.15 * \text{fS-insulin (mU/L)} \\ & + 0.04 * \text{fS-AST (U/L)} - 0.94 * \text{AST/ALT} \end{aligned}$$

Fs-insulin : insulinemie (mU/L), fs-AST : ASAT (U/L), ALT : ALAT (U/L)

- **Fatty liver index (FLI)** (153):

$$\text{FLI} = \left( e^{0.953 * \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \log_e(\text{ggt}) + 0.053 * \text{waist circumference} - 15.745 \right) / \left( 1 + e^{0.953 * \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \log_e(\text{ggt}) + 0.053 * \text{waist circumference} - 15.745 \right) * 100$$

Triglycérides (mg/dl), BMI : IMC kg/m<sup>2</sup>, ggt : gamma GT (U/L), waist circumference : tour de taille (cm)

- **Hepatic steatosis index (HSI)** (154):

$$\text{HSI} = 8 \times \text{ALAT/ASAT} + \text{IMC} + 2 \text{ si diabète} + 2 \text{ si sexe féminin}$$

IMC (kg/m<sup>2</sup>)

- **Pediatric NAFLD Fibrosis index (PNFI)** (155):

$$\text{PNFI} = \frac{1}{1 + e^{-lp}} \times 10$$

avec

$$lp = -6.539 \times \log_e[\text{age (years)}] + 0.207 \times \text{waist (cm)} + 1.957 \times \log_e[\text{triglycerides (mg/dl)}] - 10.074$$

Years : âge (années), waist : tour de taille (cm), triglycérides ( mg/dl)

- **The Aspartate amino transferase to Platelet Ratio Index (APRI)** (156):

$$\text{APRI} = \left[ \frac{\text{AST/upper limit of normal}}{\text{platelet count (10}^9\text{/L)}} \right] \times 100^{11)}$$

AST: ASAT (U/L), platelet count: plaquettes (10<sup>9</sup>)

- **Enhanced Liver Fibrosis (ELF)** (158) :

$$\text{ELF} = 2.278 + 0.851 \ln(\text{HA}) + 0.751 \ln(\text{PIIINP}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1})$$

HA : acide hyaluronique(ng/ml), PIIINP : aminopropeptide terminal du procollagene de type III'ng/ml), TIMP-1 : inibiteur de la metalloproteinase de type 1(ng/ml)

## Annexe 11 : Questionnaire

### IDENTITE

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

### PATIENT

DATE DE CONSULTATION / HOSPITALISATION :

MOTIF DE CONSULTATION / D'HOSPITALISATION :

POIDS : ..... kg      TAILLE : ..... m      IMC : ..... kg/m<sup>2</sup>

OBESITE DEGRE 1

OBESITE DEGRE 2

PERIMETRE ABDOMINAL : ..... cm

PRESSION ARTERIELLE : SYST : ..... mm Hg      DIAST : ..... mm Hg

VERGETURES : OUI  NON       ACANTHOSIS NIGRICANS : OUI  NON

AGE DU REBOND D'ADIPOSITE : ..... ans

AGE DE DEBUT DE PRISE PONDERALE (sortie du couloir de courbe d'IMC) : ..... ans

PRISE EN CHARGE EXCES PONDERAL : OUI  NON

SI OUI A QUEL AGE : ..... ans

TRAITEMENT HABITUEL et/ou EN COURS :

ANTECEDENTS PERSONNELS :

## FAMILLE

### PERE :

POIDS (déclaré) : ..... kg      TAILLE (déclarée) : ..... m

ANTECEDENTS : DIABETE TYPE 1     DIABETE TYPE 2     HYPERTRIGLYCERIDEMIE

HYPERCHOLESTEROLEMIE       STEATOSE HEPATIQUE       NASH

AUTRES :

### MERE :

POIDS (déclaré) : ..... kg      TAILLE (déclarée) : ..... m

ANTECEDENTS : DIABETE TYPE 1     DIABETE TYPE 2     HYPERTRIGLYCERIDEMIE

HYPERCHOLESTEROLEMIE       STEATOSE HEPATIQUE       NASH

AUTRES :

AUTRES ANTECEDENTS FAMILIAUX (fratrie, grand parents...) :

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

**BILAN SANGUIN** : OUI       NON

GLYCEMIE (à jeun) : ..... mmol/l

CHOLESTEROL TOTAL: ..... g/l      TRIGLYCERIDES: ..... g/l

HDL: ..... g/l      LDL : ..... g/l

ASAT: ..... UI/l      ALAT: ..... UI/l

GGT : ..... UI/l

**ECHOGRAPHIE HEPATIQUE** : OUI       NON

NORMALE :      OUI       NON

STEATOSE :      OUI       NON

HEPATOMEGALIE :      OUI       NON

## Annexe 12 : Diagnostics différentiels de la stéatose hépatique chez l'enfant (5)

General or systemic	Genetic-metabolic causes	Other rare hereditary genetic disorders	Drugs' hepatotoxicity
Acute systemic disease	Cystic fibrosis and Shwachman syndrome	Alström syndrome	Ethanol
Acute starvation	Wilson disease	Bardet-Biedl syndrome	Ecstasy, cocaine
Protein energy malnutrition	$\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency	Prader-Willi syndrome	Nifedipine
Total parenteral nutrition	Galactosemia	Cohen syndrome	Diltiazem
Obesity/metabolic syndrome	Fructosemia	Cantu syndrome (1p36 deletion)	Estrogens
Polycystic ovary syndrome	Cholesteryl ester storage disease	Weber-Christian disease	Corticosteroids
Obstructive sleep apnea	Glycogen storage disease (types I and VI)		Amiodarone
Rapid weight loss	Mitochondrial and peroxisomal defects of fatty acid oxidation		Perhexiline
Anorexia nervosa	Madelung lipomatosis		Coralgil
Cachexia	Lipodystrophies		Tamoxifen
Inflammatory bowel disease	Dorfman-Chanarin syndrome		Methotrexate
Celiac disease	Abeta or hypobetalipoproteinemia		Prednisolone
Hepatitis C	$\alpha$ - and $\beta$ -oxidation defects		Valproate
Nephrotic syndrome	Porphyria cutanea tarda		Vitamin
Type 1 diabetes mellitus and Mauriac syndrome	Homocystinuria		L-asparaginase
Thyroid disorders	Familial hyperlipoproteinemias		Zidovudine and HIV treatments
Hypothalamo-pituitary disorders	Tyrosinemia type 1		Solvents
Blind loop (bacterial overgrowth)	Bile acids synthesis defects		Pesticides
	Congenital disorders of glycosylation		
	Turner syndrome		
	Organic acidosis		
	Citrin deficiency		
	HFE (hemochromatosis)		

## Annexe 12 bis : Bilan à réaliser à la recherche de diagnostics différentiels de la stéatose hépatique chez l'enfant (5)

### Metabolic function and liver tests

Basic profile: blood counts, standard liver function tests, fasting glucose and insulin, urea and electrolytes, coagulation, INR, ALT/AST ratio

Lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), lipoproteins

Glucose tolerance test (OGTT), glycosylated hemoglobin

Calculation of HOMA-IR, ISI-gly as markers for insulin resistance

Thyroid function tests

### Tests for exclusion of other main causes of hepatic steatosis

Serum lactate, uric acid, iron, ferritin, pyruvate

Serum copper, ceruloplasmin levels, 24-hour urinary copper

Sweat test

Antibodies against tissue transglutaminase IgA and total IgA

$\alpha_1$ -Antitrypsin levels and phenotype when indicated

Amino and organic acids

Plasma-free fatty acids and acyl carnitine profile

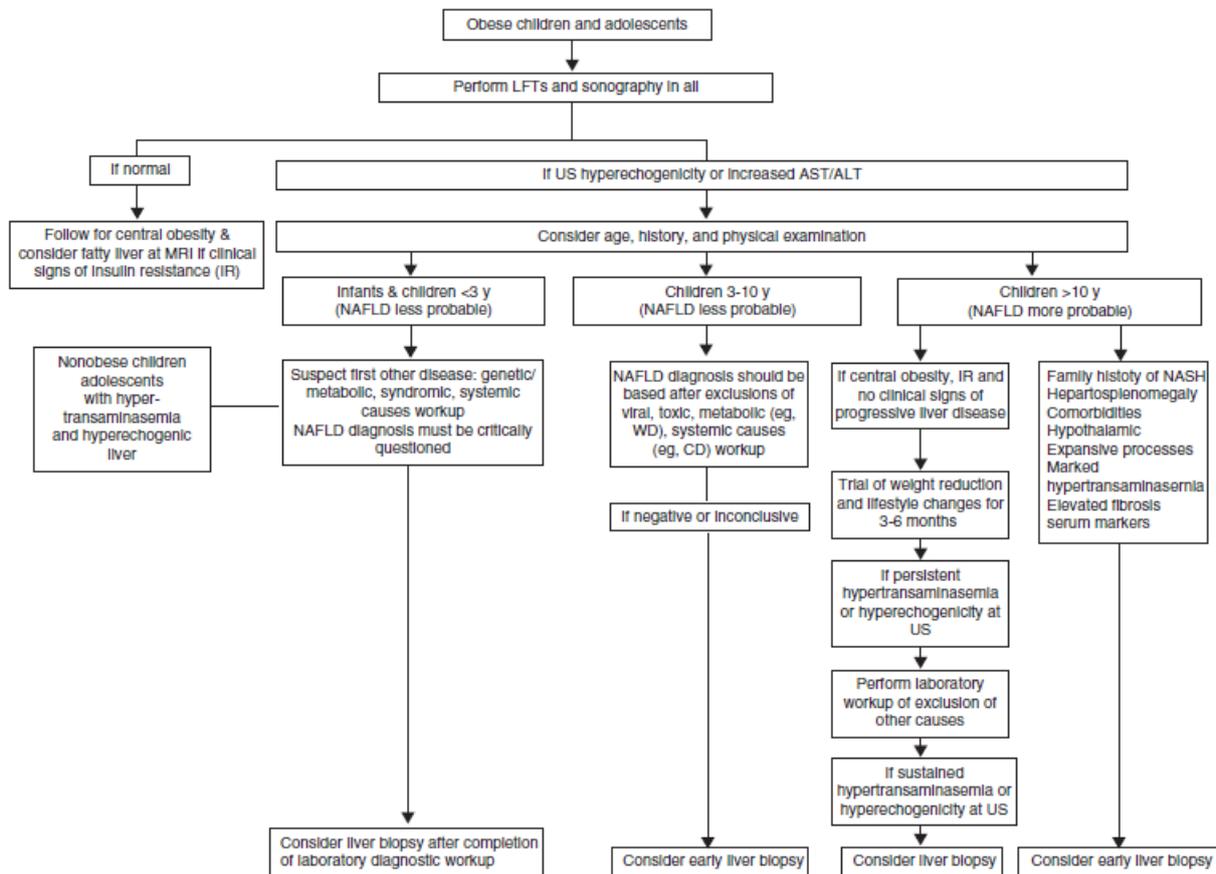
Urinary steroid metabolites

Other specific tests as suggested by history and examination (eg, viral hepatitis panel, serum immunoglobulins, liver autoantibodies)

---

Modified from (7,8). ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein; HOMA-IR = homeostatic model assessment; INR = international normalized ratio; ISI-gly = insulin sensitivity index; LDL = low-density lipoprotein; OGTT = oral glucose tolerance test.

## Annexe 13 : Algorithmes diagnostique de la NAFLD chez l'enfant (5)



Overall management algorithm for children with suspected nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). CD = celiac disease; LFTs = liver function tests; MRI = magnetic resonance imaging; US = ultrasound; WD = Wilson disease.

## Références bibliographiques

1. Frelut M.-L. Obésité de l'enfant et de l'adolescent. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris); 2009.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
3. Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera M-F, Hercberg S, Castetbon K. Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes*. 2009;4(2):66-72.
4. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol*. 2013;58(6):1218-29.
5. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
6. Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique - WHO 2012 Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-french-2012.pdf>
7. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686-90.
8. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1249-53.
9. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent-Argumentaire scientifique-Recommandation de bonne pratique-HAS, 2011. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/obesite\\_enfant\\_et\\_adolescent\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/obesite_enfant_et_adolescent_-_argumentaire.pdf)
10. OMS | Obésité et surpoids. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
11. Courbes de corpulence pour les garçons de 0 à 18 ans et pour les filles de 0 à 18 ans. Disponible sur: [http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes\\_enfants.pdf](http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes_enfants.pdf)
12. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
13. Basdevant A. Traité médecine et chirurgie de l'obésité. Lavoisier. 2011. (Médecine Sciences Publications).
14. OMS | IMC-pour-l'âge. Disponible sur: [http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi\\_for\\_age/fr/](http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/fr/)
15. Sempé, Pédrón. Auxologie-méthodes et sequences. Théraplix. Paris; 1979. 205 p.
16. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(1):129-35.
17. De Onis M, Borghi E, Blossner M. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*; 2010.
18. Europe WHO ENHIS. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents. 2009.

19. 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.
20. Surpoids et obésité chez les adolescents scolarisés en classe de troisième. Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er283.pdf>
21. L'obésité et l'économie de la prévention : objectifs santé-indicateurs clés, OECD, 2014. Disponible sur: [https://www.oecd.org/france/Obesity-Update-2014-FRANCE\\_FR.pdf](https://www.oecd.org/france/Obesity-Update-2014-FRANCE_FR.pdf)
22. Castetbon K. L'évolution récente des prévalences de surpoids et d'obésité chez l'enfant et l'adolescent en France et au niveau international. *Arch Pédiatrie*. 2015;22(1):111-5.
23. Masson E. Dépistage néonatal systématique en France. *EM-Consulte*. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1009122/depistage-neonatal-systematique-en-france>
24. Masson E. Pathologie thyroïdienne de l'enfant (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cancer).*EM-Consulte*.Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/66272/pathologie-thyroïdienne-de-l-enfant-hypothyroïdie->
25. Masson E. Pathologie des corticosurrénales.*EM-Consulte*.Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/250934/pathologie-des-corticosurrenales>
26. Masson E. Hypophyse.*EM-Consulte*.Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/243142/hypophyse>
27. Masson E. Aménorrhée de l'adolescente.*EM-Consulte*.Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/266930/amenorrhée-de-l-adolescente>
28. Lesven S. Syndromes génétiques avec obésité. 2008. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/150792>
29. PNDS du syndrome de Bardet-Biedl-HAS, 2012.Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnds\\_sur\\_le\\_syndrome\\_de\\_bardet-biedl.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_hors_liste_-_pnds_sur_le_syndrome_de_bardet-biedl.pdf)
30. Masson E. Le syndrome de Bardet-Biedl.*EM-Consulte*. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/196048/le-syndrome-de-bardet-biedl>
31. Cours (Obésité). Disponible sur: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-pediatrie/cycle2/poly/4200faq.asp#sav1>
32. Poitou C, Lubrano-Berthelier C, Clément K. Les formes génétiques d'obésité associées à un hypogonadisme. *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod*. 2005;7(4):240-8.
33. Dubern B, Tounian P. Chapitre 16 - Obésité de l'enfant. In: Schlienger J-L, éditeur. *Nutrition Clinique Pratique (2e édition)*. 2014;179-87.
34. Lv D, Zhang D-D, Wang H, Zhang Y, Liang L, Fu J-F, et al. Genetic variations in SEC16B, MC4R, MAP2K5 and KCTD15 were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population. *Gene*. 2015;560(2):149-55.
35. Balamurugan R, George G, Kabeerdoss J, Hepsiba J, Chandragunasekaran AMS, Ramakrishna BS. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children. *Br J Nutr*.2010;103(3):335-8.
36. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*.2005;115(5):1367-77.
37. Beyerlein A, Toschke AM, von Kries R. Breastfeeding and childhood obesity: shift of the entire BMI distribution or only the upper parts? *Obes Silver Spring Md*. 2008;16(12):2730-3.

38. Publicités alimentaires à destination des enfants et des adolescents - Rapport à la DGS - 2014. Disponible sur: [http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/2015/rapport\\_Saisine%20Enfants%20-pub.pdf](http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/2015/rapport_Saisine%20Enfants%20-pub.pdf)
39. Michaud C. L'enfant et la nutrition : croyances, connaissances et comportements. *Cah Nutr Diet.* 1997;32(1):49-56.
40. Kelly B, Halford JCG, Boyland EJ, Chapman K, Bautista-Castaño I, Berg C, et al. Television food advertising to children: a global perspective. *Am J Public Health.* 2010;100(9):1730-6.
41. Cairns G, Angus K, Hastings G, Caraher M. Systematic reviews of the evidence on the nature, extent and effects of food marketing to children. A retrospective summary. *Appetite.* 2013;62:209-15.
42. Chevance G, Foucaut AM, Bernard P. État des connaissances sur les comportements sédentaires. *Presse Médicale.* 2016;45(3):313-8.
43. Dunton GF, Kaplan J, Wolch J, Jerrett M, Reynolds KD. Physical environmental correlates of childhood obesity: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2009;10(4):393-402.
44. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(5):998-1005.
45. OMS | Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/fr/>
46. Les 9 repères à la loupe | Manger Bouger. Disponible sur: <http://www.mangerbouger.fr/Les-9-reperes/Les-9-reperes-a-la-loupe>
47. de Saint-Pol T. Obésité, alimentation et image du corps. *Médecine Mal Métaboliques.* 2014;8(3):271-4.
48. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics.* 2004;114(1):e29-36.
49. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2010;52(1):94-9.
50. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115(3):e290-296.
51. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity. *N Engl J Med.* 1997;337(13):869-73.
52. Barouki R. Interaction entre polluants environnementaux et obésité. *Cah Nutr Diététique.* 2013;48(3):123-8.
53. Adipose Tissue Pollutants And Obesity. The Free Obesity eBook. Disponible sur: <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-biology/adipose-tissue-pollutants-obesity/>
54. Voss JD, Atkinson RL, Dhurandhar NV. Role of adenoviruses in obesity. *Rev Med Virol.* 2015;
55. Dietz WH. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. *Pediatrics.* 1998;101(Supplement 2):518-25.
56. Mossberg H-O. 40-year follow-up of overweight children. *The Lancet.* 1989;334(8661):491-3.
57. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-Term Morbidity and Mortality of Overweight Adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327(19):1350-5.

58. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *The Lancet*.2001;358(9291):1400-4.
59. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, Dubern B, Bouglé D, Girardet J-P, et al. Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr*.2008;153(1):65-70.
60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*.1985;28(7):412-9.
61. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem*.2003;49(4):644-9.
62. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents. *Pediatrics*.2013;peds.2012-3494.
63. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents-US department of health of human services. Disponible sur: [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds\\_guidelines\\_sum.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf)
64. Girardet J-P. Indications des statines chez l'enfant hypercholestérolémique. *Arch Pédiatrie*.2015;22(8):900-3.
65. Bokor S, Frelut M-L, Vania A, Hadjiathanasiou† CG, Bokor S, Frelut M-L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2008;3(s2):3-8.
66. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(2):71-80.
67. Sartorio A, Agosti F, De Col A, Mornati D, Francescato MP, Lazzer S. Prevalence of the metabolic syndrome in Caucasian obese children and adolescents: Comparison between three different definition criteria. *Diabetes Res Clin Pract*.2007;77(2):341-2.
68. Beilby J. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Clin Biochem Rev*.2004;25(3):195-8.
69. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*.2007;115(17):2316-22.
70. McCrindle BW. Cardiovascular consequences of childhood obesity. *Can J Cardiol*. 2015;31(2):124-30.
71. Sanchez AA, Levy PT, Sekarski TJ, Arbelaez AM, Hildebolt CF, Holland MR, et al. Markers of Cardiovascular Risk, Insulin Resistance, and Ventricular Dysfunction and Remodeling in Obese Adolescents. *J Pediatr*.2015;166(3):660-5.
72. Gibson N, Johnston K, Bear N, Stick S, Logie K, Hall GL. Expiratory flow limitation and breathing strategies in overweight adolescents during submaximal exercise. *Int J Obes* 2005.2014;38(1):22-6.
73. Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, Gonzalez-Martinez M, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel J, et al. Obstructive Sleep Apnea in Obese Community-Dwelling Children: The NANOS Study. *Sleep*.2014;37(5):943-9.
74. Mary P. Complications orthopédiques de l'obésité. *Arch Pédiatrie*.2013;20(5, Supplement 1):H63-4.
75. Stichel H, Allemand D, Grumlers A. Thyroid Function and Obesity in Children and Adolescents. *Horm Res*. 2000;54(1):14-9.

76. Maggio ABR, Martin XE, Saunders Gasser C, Gal-Duding C, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ, et al. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. *BMC Pediatr.* 2014;14:232.
77. Oderda L, Tounian P. Les complications psychologiques de l'obésité infantile. *Arch Pédiatrie.* 2013;20(5):65-66.
78. Addo OY, Himes JH. Reference curves for triceps and subscapular skinfold thicknesses in US children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):635-42.
79. Lazzer S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. Quelle méthode alternative à l'absorptiométrie biphotonique (DEXA) utiliser pour évaluer la composition corporelle des adolescents en surpoids ou obèses ? *Arch Pédiatrie.* 2005;12(7):1094-101.
80. Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics.* 2007;120(Supplement 4):S164-92.
81. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4576-99.
82. Rehm JL, Connor EL, Wolfgram PM, Eickhoff JC, Reeder SB, Allen DB. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J Pediatr.* 2014;165(2):319-325.e1.
83. Maffei C, Banzato C, Rigotti F, Nobili V, Valandro S, Manfredi R, et al. Biochemical parameters and anthropometry predict NAFLD in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(6):590-3.
84. Koot BGP, van der Baan-Slootweg OH, Bohte AE, Nederveen AJ, van Werven JR, Tamminga-Smeulders CLJ, et al. Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Obes Silver Spring Md.* 2013;21(3):583-90.
85. Les réseaux de prévention et de prise en charge de l'obésité pédiatrique (RéPPOP)-HAS 2011. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02\\_memo\\_obesite\\_enfant\\_adolescent\\_liste\\_reppop.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_memo_obesite_enfant_adolescent_liste_reppop.pdf)
86. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes.* 2002;51(1):204-9.
87. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes.* 2011;35(7):891-8.
88. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sørensen TIA, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol.* 2014;60(2):325-30.
89. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992;327(19):1350-5.
90. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983;78(6):374-7.
91. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2005;42(3):641-9.
92. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(4):413-27.

93. 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.
94. Fu C-C, Chen M-C, Li Y-M, Liu T-T, Wang L-Y. The risk factors for ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among adolescents. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(1):15-7.
95. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(5):e561-565.
96. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*.2009;50(4):1282-93.
97. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, Boyce TW, Mourya R, Karns R, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents Undergoing Bariatric Surgery. *Gastroenterology*.2015;149(3):623-634.e8.
98. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol*.2002;97(9):2460-2.
99. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2000;30(1):48-53.
100. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, Xanthakos S, Angulo P, Ling S, et al. The Evaluation of Hepatic Fibrosis Scores in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2014.
101. Carter-Kent C, Brunt EM, Yerian LM, Alkhoury N, Angulo P, Kohli R, et al. Relations of steatosis type, grade, and zonation to histological features in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):190-7.
102. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*.2005;129(1):113-21.
103. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes*.2014;9(5):e99-102.
104. Lacaille F, Lachaux A. Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. In: Doin. Cochat Pierre; 2010. p. 231-43. (Progrès en pédiatrie).
105. Ferramosca A. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1746.
106. La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement.2011.FMC-HGE. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/la-steato-hepatite-non-alcoolique-influence-de-la-nutrition-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
107. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*.2003;143(4):500-5.
108. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118(3):277-83.
109. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes* 2005. 2008;32(2):381-7.
110. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*.2014;170(4):547-53.

111. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.*2005;147(6):835-8.
112. Hong F, Radaeva S, Pan H, Tian Z, Veech R, Gao B. Interleukin 6 alleviates hepatic steatosis and ischemia/reperfusion injury in mice with fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2004;40(4):933-41.
113. Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol.*2007;127(6):954-60.
114. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol.* 2005;42(6):928-40.
115. Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, Asplund A, Uhlen M, Nielsen J. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:3083.
116. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.*2016.
117. Trépo E, Romeo S, Zucman-Rossi J, Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol.*2016.
118. 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. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5.
119. 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. *Hepatol Baltim Md.* 2010;52(4):1281-90.
120. Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2014;58(5):632-6.
121. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2014;46(6):556-60.
122. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.*2009;49(6):1877-87.
123. Imajo K, Yoneda M, Kessoku T, Ogawa Y, Maeda S, Sumida Y, et al. Rodent Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):21833-57.
124. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.*2010;103(2):71-83.
125. Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr.*2014;173(2):131-9.
126. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).2016
127. 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.
128. Dezsófi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2015;60(3):408-20.

129. Takahashi Y, Fukusato T. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: overview with emphasis on histology. *World J Gastroenterol WJG*.2010;16(42):5280-5.
130. David E Kleiner EMB. For the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato Baltim Md*. 2005;41(6):1313-21.
131. Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*.2012;57(6):1312-8.
132. Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB, et al. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*.2010;31(3):396-406.
133. 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 J Gastroenterol WJG*.2006;12(48):7821-5.
134. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2008;57(9):1283-7.
135. Widhalm K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes*.2010;34(10):1451-67.
136. Chan DFY, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2004;28(10):1257-63.
137. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*.2008;135(6):1961-1971.e2.
138. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*.2010;138(4):1357-64, 1364-2.
139. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr*.2007;61(7):877-83.
140. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2006;291(4):E697-703.
141. Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, Ranger-Moore J, Jackson JP, Ferguson SS, et al. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*.2009;37(10):2087-94.
142. Torun E, Gökçe S, Ozgen İT, Aydın S, Cesur Y. Serum paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship with obesity-related metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*.2014;27(7-8):667-75.
143. Kitsios K, Papadopoulou M, Kosta K, Kadoglou N, Papagianni M, Tsiroukidou K. High-sensitivity C-reactive protein levels and metabolic disorders in obese and overweight children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):44-9.
144. Feldstein AE, Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol*.2013;108(9):1526-31.
145. Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, Pronicki M, Skiba E, Werpachowska I, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol*. 2011;58(4):563-6.

146. Alkhouri N, Cikach F, Eng K, Moses J, Patel N, Yan C, et al. Analysis of breath volatile organic compounds as a noninvasive tool to diagnose nonalcoholic fatty liver disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2014;26(1):82-7.
147. Fibrotest. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibrotest.php>
148. Hermeziu B, Messous D, Fabre M, Munteanu M, Baussan C, Bernard O, et al. Evaluation of FibroTest–ActiTest in children with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroentérologie Clin Biol.*2010;34(1):16-22.
149. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Ramón-García G, González-Romano B, Bojórquez-Ramos M del C, Cerdán-Silva L, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liver disease in a group of Mexican children. A multicenter study. *Ann Hepatol.* 2012;11(3):364-8.
150. El-Shabrawi MH, Mohsen NA, Sherif MM, El-Karakasy HM, Abou-Yosef H, El-Sayed HM, et al. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2010;22(8):946-51.
151. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2007;45(4):443-50.
152. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology.*2009;137(3):865-72.
153. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
154. Lee J-H, Kim D, Kim HJ, Lee C-H, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.*2010;42(7):503-8.
155. 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 Med.*2009;7(1):21.
156. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.*2008;7(4):350-7.
157. Kim E, Kang Y, Hahn S, Lee MJ, Park YN, Koh H. The efficacy of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for assessing hepatic fibrosis in childhood nonalcoholic steatohepatitis for medical practice. *Korean J Pediatr.* 2013;56(1):19.
158. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1704-13.
159. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.*2009;136(1):160-7.
160. Chevallier P. Qu'attendre de l'imagerie médicale non invasive pour dépister et quantifier la stéatose hépatique ?. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/100083>
161. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2011;53(2):190-5.

162. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.*2014;12(5):765-73.
163. Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Koroglu M, Dundar BN. Importance of the liver ultrasound scores in pubertal obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Imaging.*2013;37(3):504-8.
164. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.*2009;51(3):433-45.
165. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.*2006;239(1):105-12.
166. Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification:relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992.2007;96(4):542-7.
167. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, O'Rourke P, Clouston AD, Volp A, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol.*2009;51(2):389-97.
168. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther.*2013;37(4):392-400.
169. Stenzel M, Mentzel H-J. Ultrasound elastography and contrast-enhanced ultrasound in infants, children and adolescents. *Eur J Radiol.*2014;83(9):1560-9.
170. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology.* 2014;60(6):1920-8.
171. Malbrunot-Wagner AC, Bridoux L, Nousbaum JB, Riou C, Dirou A, Ginies JL, et al. Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis Transient elastography and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2011;10(5):338-42.
172. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2013;56(1):72-6.
173. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.*2008;48(2):442-8.
174. Godfrey EM, Mannelli L, Griffin N, Lomas DJ. Magnetic Resonance Elastography in the Diagnosis of Hepatic Fibrosis. *Semin Ultrasound CT MRI.*2013;34(1):81-8.
175. Dhyani M, Gee MS, Misdraji J, Israel EJ, Shah U, Samir AE. Feasibility study for assessing liver fibrosis in paediatric and adolescent patients using real-time shear wave elastography. *J Med Imaging Radiat Oncol.*2015;59(6):687-94.
176. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006;44(2):458-65.
177. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatol Baltim Md.*2008;48(1):119-28.
178. Tisseron S. Le pédiatre, un acteur essentiel du bon usage des écrans. *Arch Pédiatrie.* 2014;21(5, Supplement 1):316-7.

179. Picherot G, Vabres N, Fleury J. Le bébé face aux écrans. Arch Pédiatrie. mai 2013;20(5, Supplement 1):H11-2.
180. Orlistat - Vidal.fr.Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/18208/orlistat/>
181. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr.2011;52(6):740-3.
182. Nobili V, Carpino G, Alisi A, De Vito R, Franchitto A, Alpini G, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. PloS One. 2014;9(2):e88005.
183. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther.2006;24(11-12):1553-61.
184. Shiasi Arani K, Taghavi Ardakani A, Moazami Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, et al. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children-Randomized Clinical Trial. Iran J Public Health.2014;43(10):1417-23.
185. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol.2015.
186. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA.2011;305(16):1659-68.
187. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. J Pediatr. 2000;136(6):739-43.
188. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl.2015;385(9972):956-65.
189. Cariou B, Staels B. GFT505 for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23(10):1441-8.
190. Hameed B, Terrault N. Emerging Therapies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis.2016;20(2):365-85.
191. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, Singla B, Chakraborti A, Das A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol.2016;31(1):213-21.
192. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Parker R, Barton D, Hull D, et al. G01 : Liraglutide is effective in the histological clearance of non-alcoholic steatohepatitis in a multicentre, doubleblinded, randomised, placebo-controlled phase II trial. J Hepatol.2015;62, Supplement 2:S187.
193. Wilkison W, Cheatham B, Walker S. O047 : Remogliflozin etabonate reduces insulin resistance and liver function enzymes: Role for treatment of nash. J Hepatol.2015;62, Supplement 2:S211-2.
194. Chirurgie de l'obésité pour les moins de 18 ans : à n'envisager que dans des cas très particuliers-HAS.2016. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/q\\_r\\_chirurgie\\_bariatrique\\_mineurs\\_vdef.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/q_r_chirurgie_bariatrique_mineurs_vdef.pdf)
195. Michalsky M, Reichard K, Inge T, Pratt J, Lenders C. ASMBS pediatric committee best practice guidelines. Surg Obes Relat Dis.2012;8(1):1-7.
196. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and Limitations of Bariatric Intervention in Severely Obese Children and Adolescents With and

Without Nonalcoholic Steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2015;60(4):550-61.

197. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med.* 2016;374(2):113-23.

198. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology.*2006;130(6):1617-24.

199. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould F-S, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery.* 2004;135(1):48-58.

200. Loy JJ, Youn HA, Schwack B, Kurian M, Ren Fielding C, Fielding GA. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.*2015;11(2):442-9.

201. Alkhoury N, Hanouneh IA, Zein NN, Lopez R, Kelly D, Eghtesad B, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.*2016;29(4):418-24.

202. Pardee PE, Dunn W, Schwimmer JB. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low bone mineral density in obese children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(2):248-54.

203. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobbattista A, Alterio A, Tiribelli C, et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child.* 2009;94(10):801-5.

204. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology.*2005.42 (suppl)(610A).

205. Pacifico L, Anania C, Martino F, Cantisani V, Pascone R, Marcantonio A, et al. Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.*2010;52(5):1643-51.

206. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, Xanthakos SA, Behling C, Hallinan EK, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PloS One.* 2014;9(11):e112569.

207. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C, et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.*2014;59(2):461-70.

208. Goyal NP, Schwimmer JB. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.*2016;20(2):325-38.

209. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2012;18(13):1525-30.

210. El-Koofy N, El-Karaksy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol.*2012;81(11):3120-3.

211. Sovio U, Kaakinen M, Tzoulaki I, Das S, Ruokonen A, Pouta A, et al. How do changes in body mass index in infancy and childhood associate with cardiometabolic profile in adulthood? Findings from the Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Int J Obes.*2014;38(1):53-9.

212. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1267-77.

213. Santoro N, Feldstein AE, Enoksson E, Pierpont B, Kursawe R, Kim G, et al. The association between hepatic fat content and liver injury in obese children and adolescents: effects of ethnicity, insulin resistance, and common gene variants. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1353-60.
214. Agras WS, Mascola AJ. Risk factors for childhood overweight. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(5):648-52.
215. Agras WS, Hammer LD, McNicholas F, Kraemer HC. Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years. *J Pediatr*. 2004;145(1):20-5.
216. Gracia-Marco L, Moreno LA, Ruiz JR, Ortega FB, de Moraes ACF, Gottrand F, et al. Body Composition Indices and Single and Clustered Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescents: Providing Clinical-Based Cut-Points. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):555-64.
217. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4759.
218. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Blood pressure differences by ethnic group among United States children and adolescents. *Hypertension*. 2009;54(3):502-8.
219. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr*. 1975;86(5):697-706.
220. Field AE, Cook NR, Gillman MW. Weight status in childhood as a predictor of becoming overweight or hypertensive in early adulthood. *Obes Res*. 2005;13(1):163-9.
221. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, Dubern B, Bouglé D, Girardet J-P, et al. Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr*. 2008;153(1):65-70.
222. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
223. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2000;24(6):772-6.
224. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M, et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2009;41(10):749-52.
225. Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Semin Liver Dis*. 2007;27(3):312-8.
226. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2957-61.
227. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Pædiatrics*. 2014;82(5):283-9.
228. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):529-35.
229. Boyraz M, Hatipoğlu N, Sarı E, Akçay A, Taşkın N, Ulucan K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(4):e356-363.
230. Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism*. 2009;58(3):368-72.

231. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*.2000;136(6):727-33.
232. Ozturk Y, Soylyu OB. Fatty liver in childhood. *World J Hepatol*.2014;6(1):33-40.
233. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr*.1995;127(5):700-4.
234. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.1984;3(3):408-14.
235. Yang HR. Noninvasive diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Pediatr*.2013;56(2):45-51.
236. Alkhoury 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 Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013;33(1):79-85.
237. Jung CH, Kang YM, Jang JE, Hwang JY, Kim EH, Park J-Y, et al. Fatty liver index is a risk determinant of incident type 2 diabetes in a metabolically healthy population with obesity. *Obes Silver Spring Md*.2016;
238. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
239. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatol Baltim Md*.2005;42(1):44-52.
240. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011;9(2):150-5.
241. OMS | Poids-pour-l'âge. Disponible sur: [http://www.who.int/childgrowth/standards/weight\\_for\\_age/fr/](http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/fr/)
242. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y. *Am J Clin Nutr*.2000;72(2):490-5.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## Résumé

### Etude de la stéatose hépatique chez l'enfant en excès de poids.

**INTRODUCTION :** L'obésité chez l'enfant est un problème de santé publique. L'obésité peut se compliquer d'atteintes hépatiques. Le but de notre travail était d'étudier la présence d'une stéatose hépatique chez des enfants souffrant d'un excès pondéral et les facteurs associés à cette stéatose.

**MATERIEL ET METHODES :** Des enfants en surpoids et obèses ont eu des mesures de l'indice de masse corporelle (IMC), du tour de taille (TT), de la pression artérielle (PA), des dosages du bilan lipidique et hépatique, ainsi que la recherche d'une stéatose hépatique en échographie et le calcul de scores prédictifs de stéatose. L'analyse statistique comprenait les tests t de Student, du Chi2 et de régression logistique.

**RESULTATS :** Soixante-seize enfants ont été inclus dont 46% de garçons avec un âge moyen de  $11,3 \pm 3,4$  ans. L'IMC moyen était de  $29,1 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> et 77,6% des enfants étaient obèses. L'échographie abdominale retrouvait une stéatose hépatique dans 38,2% des cas, dont 43,4% en cas d'obésité. Un syndrome métabolique était retrouvé dans 50,0% en cas de stéatose. Le score hepatic steatosis index était positif dans 92,0% des cas chez les enfants avec une stéatose. Le TT (OR=1,09 [IC95% : 1,09-1,16] ; p=0,0034), la PA systolique (OR=1,06 [IC95% : 1,01-1,12]; p=0,03) et le taux de triglycérides (OR=1,03 [IC95% : 1,001-1,05] ; p=0,016) étaient positivement associés à la stéatose.

**CONCLUSION :** Plus d'un tiers des enfants présentaient une stéatose hépatique. La stéatose était deux fois plus fréquente en cas d'obésité. Au vu du risque évolutif, il semble indispensable de suivre ces enfants et de poursuivre ce suivi à l'âge adulte.

**Mots-clés :** surpoids infantile, obésité infantile, stéatose hépatique, scores prédictifs.

## **Abstract**

### **Study of nonalcoholic fatty liver disease in children with excess of weight.**

**INTRODUCTION:** Obesity in children is a public health problem. Obesity can be complicated by liver damage. The aim of our study was to investigate the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children with excess of weight and factors associated with NAFLD.

**METHODS:** Children with overweight and obesity had measures of body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure (BP), dosages of lipids profiles and liver function, and the research of NAFLD with ultrasound and the calculation of predictive scores of NAFLD. Statistical analysis used Student's t tests, Chi2 and logistic regression.

**RESULTS:** Seventy-six children were included, 46% of males with an average age of  $11.3 \pm 3.4$  years. The average BMI was of  $29.1 \pm 5.9$  kg/m<sup>2</sup> and 77.6% of children were obese. Abdominal ultrasound found NAFLD in 38.2% of cases, whose 43.4% in obesity. Metabolic syndrome was found in 50.0% of cases in case of NAFLD. The hepatic steatosis index was positive in 92.0% of cases in children with NAFLD. WC (OR = 1.09 [95% CI: 1.09-1.16]; p = 0.0034), systolic BP (OR = 1.06 [95% CI: 1.01-1.12]; p = 0.03) and triglycerides (OR = 1.03 [95% CI 1.001-1.05]; p = 0.016) were positively associated with NAFLD.

**CONCLUSION:** Over one third of children had a NAFLD. NAFLD was two time more present in obesity. Considering the risk of progression, it seems essential to follow these children and continue this follow up in adulthood.

**Keywords:** childhood overweight, childhood obesity, nonalcoholic fatty liver disease, predictive scores.