

STÉATOSE HÉPATIQUE

AYEZ « FOIE » EN L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Vous vous inquiétez de l'obésité et du taux élevé d'enzymes hépatiques de M^{me} Bourgeois qui a récemment reçu un diagnostic de stéatose hépatique non alcoolique révélée à l'échographie. Vous vous questionnez sur l'approche à adopter avec cette patiente pour qui la perte de poids est un sujet particulièrement sensible. Quel autre moyen pourriez-vous lui suggérer pour diminuer sa stéatose hépatique et prévenir les possibles complications ?

Émilie Breton-Gagnon et Marc Bradette

Maladie hépatique chronique la plus fréquente à l'échelle mondiale, la stéatose hépatique non alcoolique suscite un intérêt grandissant dans la communauté scientifique. Sa croissance est alarmante à la fois chez les adultes et les enfants, sa prévalence atteignant environ 30% dans les pays occidentaux. Les chiffres pour les personnes souffrant de problèmes métaboliques sont frappants. En effet, jusqu'à 70% des patients atteints de diabète de type 2, 57% des personnes obèses et 90% de celles souffrant d'obésité morbide seraient touchés par cette maladie souvent silencieuse¹.

La stéatose hépatique non alcoolique se définit par une infiltration de graisse dans le foie excédant 5% de son volume malgré une faible consommation d'alcool (moins de 20 g/j chez la femme et moins de 30 g/j chez l'homme)². Des taux d'AST et d'ALT élevés, une faible consommation d'alcool, un syndrome métabolique, la sédentarité, une hépatomégalie et l'absence de lésion significative à l'échographie évoquent fortement ce diagnostic (tableau I³). Le suivi recommandé consiste à doser les enzymes hépatiques une ou deux fois par année et à faire une échographie une fois par année. Ces recommandations peuvent toutefois changer selon le stade de la maladie. Pour en savoir plus, consultez l'article du D^r Jean-Paul Baillargeon, intitulé : « La stéatose hépatique, pas que du foie gras », dans *Le Médecin du Québec* d'avril 2015.

La stéatose hépatique non alcoolique regroupe deux problèmes au pronostic distinct, soit la stéatose simple et la stéatohépatite non alcoolique. Asymptomatique et bénigne à son stade initial, la stéatose simple comporte une variabilité importante du risque de progression vers la stéatohépatite, caractérisée par des processus nécro-inflammatoires et fibrotiques, la cirrhose ainsi que des complications comme la décompensation de la fonction hépatique (ascite, rup-

TABLEAU I		CARACTÉRISTIQUES DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE ³
Critères diagnostiques	Attention!	
Taux d'AST et d'ALT souvent augmentés (de 1,5 à 4 fois la norme)	Les taux d'enzymes hépatiques sont peu sensibles. Des valeurs normales n'excluent pas le diagnostic.	
Taux de bilirubine et de phosphatase alcaline normaux	Des anomalies dans les taux de bilirubine et de phosphatase alcaline sont possibles, ce qui évoque un stade plus avancé comme la cirrhose.	
Hépatomégalie ou stéatose hépatique observée à l'échographie	L'absence de stéatose hépatique à l'échographie ne l'exclut pas d'emblée.	
Facteurs de risque (obésité abdominale, prédiabète ou diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique)	La biopsie hépatique est le seul moyen d'établir un diagnostic irrévocable. En raison de ses risques et de ses conséquences, elle est réservée aux cas spéciaux.	

ture de varices œsophagiennes, encéphalopathie) et les hépato-carcinomes⁴. Cette accumulation excessive de lipides dans le foie est non seulement associée à un risque

M^{me} Émilie Breton-Gagnon est kinésiologue au centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. Le D^r Marc Bradette est gastro-entérologue à l'Hôtel-Dieu de Québec du CHU de Québec. Il est aussi professeur de clinique au Département de médecine de l'Université Laval.

TABLEAU II | TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE²

Nom du médicament	Effets
Metformine	Aucune étude n'a montré une réduction de la stéatose hépatique. Cette molécule n'a donc aucune indication thérapeutique connue dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique.
Pioglitazone (TZD)*	Des données ont montré une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une diminution de la stéatose, des taux d'aminotransférases et de l'inflammation. Les effets indésirables connus sont : la prise de poids, l'ostéoporose et le risque accru d'insuffisance cardiaque et d'œdème.
Vitamine E à forte dose (800 UI/j)*	Des données ont montré une diminution des taux d'aminotransférases, de la stéatose, de l'inflammation et de la stéatohépatite. À forte dose, elle serait associée à une augmentation de la mortalité.
Agonistes du GLP-1	Des données préliminaires encourageantes sur le liraglutide ont montré une diminution du taux d'aminotransférases, de la stéatose et de la progression vers la fibrose. Cependant, trop peu de données sont encore disponibles pour appuyer l'utilisation contre la stéatose.
Silibinine	Certaines données ont montré une réduction de la fibrose. Cependant, des études sur la dose et la durée optimales sont nécessaires avant de pouvoir recommander ce traitement.

* Le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique est un « pensez-y bien ». La vitamine E et la pioglitazone ont des effets bénéfiques connus, mais doivent être prescrites aux patients ayant une fibrose avancée confirmée par une biopsie. Une évaluation en gastro-entérologie s'impose².

accru de mortalité et de morbidité de cause hépatique, mais est fortement liée aux maladies cardiovasculaires, à la dyslipidémie athérogène, à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2¹. En effet, la stéatose hépatique non alcoolique est désormais reconnue comme une manifestation hépatique du syndrome métabolique. Son lien bidirectionnel avec la résistance à l'insuline est immuable⁴. Devant le sérieux de cette atteinte, diverses options thérapeutiques font, à l'heure actuelle, l'objet de recherches approfondies. Toutefois, les traitements pharmaceutiques existants sont limités en raison d'un rapport coût-bénéfices peu favorable (tableau II²).

LA FAMEUSE RECOMMANDATION « VOUS DEVRIEZ PERDRE DU POIDS »

Une diminution de 3% à 10% du poids corporel s'est manifestée révélée efficace dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique, par la diminution du taux d'enzymes hépatiques et une amélioration des paramètres histologiques. Les pertes de poids supérieures à 7% ont même permis de réduire l'inflammation et la fibrose^{2,5}. Néanmoins, il est plus facile de recommander cet objectif aux patients que d'obtenir de tels résultats.

Bien que le poids soit influencé par plusieurs éléments, la contribution de la génétique est majeure. En effet, de 40% à 70% du poids corporel est d'origine génétique⁶. De plus, la modification des habitudes de vie est peu efficace pour engendrer une perte pondérale chez une grande partie de la population. Selon les études, le taux de succès au bout

d'un an est de 20%⁷. Le défi réside en fait dans le maintien à long terme de la perte pondérale, une reprise du poids étant associée à la disparition des effets bénéfiques. Quant aux traitements pharmacologiques, ils sont limités et comportent de nombreux effets indésirables. D'ailleurs, l'orlistat a échoué à réduire la résistance à l'insuline et à améliorer les paramètres histologiques dans le cas de stéatose hépatique non alcoolique⁵. Enfin, bien que la chirurgie bariatrique ait fait ses preuves dans le traitement de l'obésité morbide et dans l'amélioration des paramètres histologiques du foie à long terme, ce n'est pas une option envisageable pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique seule².

Un objectif reposant sur la perte de poids constitue donc un défi de taille pour le patient chez qui le succès est limité. Il serait intéressant que les professionnels de la santé appuient leurs recommandations par des actions plutôt que par un résultat. Et s'ils parlaient plutôt de la pratique d'activité physique ?

BÉNÉFIQUE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ?

Bien que la combinaison de saines habitudes alimentaires (tableau III⁸) et d'activité physique soit reconnue pour produire des résultats plus marqués, les études ayant évalué l'effet de l'exercice isolé ont montré un effet indépendant favorable sur le contenu lipidique du foie et sur les marqueurs de lésion hépatocellulaire. En effet, la revue systématique de Golabi et coll. a révélé qu'un programme d'exercice aérobie de 8 à 48 semaines permettait une

TABLEAU III | LES MODIFICATIONS ALIMENTAIRES EN CAS DE STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE⁸

La modification des habitudes alimentaires entraîne également une diminution de la graisse hépatique, indépendamment de la perte de poids. Certaines stratégies sont à privilégier :

- ▶ engendrer un déficit énergétique ;
- ▶ viser une réduction de l'apport glucidique, principalement les glucides provenant des aliments à indice glycémique élevé (effet d'un aliment sur la glycémie ; sucres simples comme les jus, bonbons, etc.), ainsi qu'une augmentation de l'apport en protéines et en acides gras insaturés quand l'apport énergétique total reste stable ;
- ▶ limiter la consommation de fructose, ce dernier favorisant le stockage des lipides dans le foie ;
- ▶ adopter l'alimentation méditerranéenne.

La consultation d'une nutritionniste peut s'avérer judicieuse.

mobilisation de la graisse hépatique de 30,2% en moyenne contre 49,8% dans le groupe « alimentation et exercice »⁹. Ces bienfaits étaient observés même en l'absence de perte de poids. De plus, dans la méta-analyse d'Orci et coll., l'activité physique seule était liée à une réduction significative des taux d'aminotransférases¹⁰.

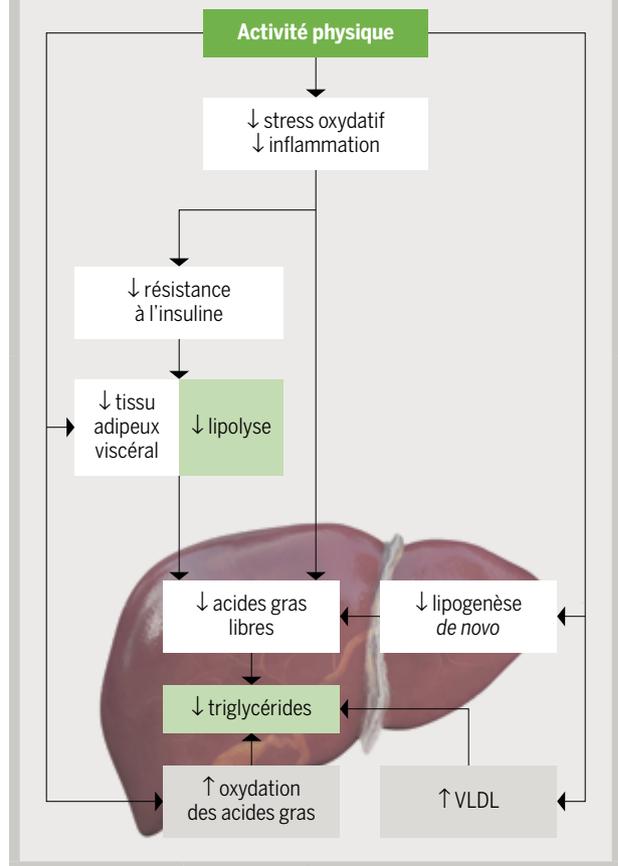
L'activité physique confère ces bienfaits grâce à plusieurs éléments (figure¹¹):

1. La pratique d'activité physique diminue l'accumulation de graisse viscérale qui constitue un apport important en acides gras libres (AGL) vers le foie par la veine porte, sans qu'il y ait nécessairement de modification du poids corporel¹².
2. La pratique régulière d'activité physique accroît la sensibilité à l'insuline, de sorte que cette dernière peut mieux exercer sa capacité à inhiber la lipolyse dans le tissu adipeux, réduisant ainsi la libération d'AGL vers le foie et la synthèse des lipides¹¹.
3. L'amélioration de la densité capillaire et de la fonction mitochondriale mène à une bêta-oxydation plus performante, ce qui permet une plus grande utilisation des lipides hépatiques¹³.
4. Certaines études sur des modèles animaux ont révélé que l'exercice occasionne une baisse de la synthèse des lipides hépatiques (lipogenèse de novo) ainsi qu'une meilleure synthèse et clairance des VLDL, entraînant une exportation plus importante des triglycérides hépatiques¹¹.
5. L'exercice atténue le stress oxydatif et l'inflammation associés à la stéatose hépatique non alcoolique en augmentant l'expression de certains antioxydants et en diminuant la production de facteurs pro-inflammatoires¹³.

PERDRE DU POIDS, EST-CE VRAIMENT NÉCESSAIRE ?

La perte de poids reste fondamentale dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique, mais est à tort perçue comme la première raison pour laquelle le patient devrait

FIGURE | MÉCANISMES EXPLIQUANT LES BIENFAITS DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE¹¹



être actif. Selon les récentes lignes directrices sur l'obésité chez l'adulte, la prise en charge de l'obésité dépasse la simple perte de poids et est désormais centrée sur l'état de santé et le bien-être du patient¹⁴.

La pratique d'activité physique permet la prise en charge des maladies concomitantes du patient en réduisant la résistance à l'insuline et la progression vers le diabète de type 2 et en améliorant certaines variables du profil lipidique indépendamment de la perte de poids. Ces observations, combinées au fait que les personnes actives ayant une bonne fonction cardiorespiratoire présentent une meilleure capacité fonctionnelle, une meilleure qualité de vie, un plus grand bien-être et une réduction de la mortalité toutes causes confondues¹¹, illustrent bien l'importance de la pratique régulière d'activité physique pour ses bienfaits intrinsèques. Chez les patients souffrant de stéatose hépatique non alcoolique, la littérature montre clairement que les bienfaits de l'exercice sont indépendants de la perte de poids. Ainsi, il faut voir cette dernière comme un bonus plutôt que comme le motif principal.

Il existe d'ailleurs une certaine valeur ajoutée à prescrire un comportement au lieu d'attendre un résultat. D'abord, le sentiment de contrôle, c'est-à-dire la perception d'avoir les capacités et les ressources nécessaires pour atteindre un objectif, fait partie des éléments influençant l'intention d'adopter un comportement et l'adoption réelle. La perte de poids est quant à elle incontrôlable, le patient ne choisissant pas les chiffres affichés sur la balance qui peuvent varier indépendamment des comportements adoptés. De plus, les programmes de perte de poids ayant un faible taux de succès à long terme (mais comptant plusieurs adeptes)⁷, nombreux sont les patients qui ont vécu de mauvaises expériences en tentant des régimes amaigrissants qui se sont révélés inefficaces et néfastes. Les expériences passées influencent le sentiment d'efficacité personnelle et peuvent occasionner un faible sentiment quant à sa capacité à perdre du poids¹⁵. Enfin, un objectif reposant sur un résultat comme la perte de poids constitue une motivation extrinsèque qui n'entraînera le comportement que dans l'optique d'obtenir une récompense externe. Ce type de motivation est lié à une plus faible persistance du comportement qu'est l'activité physique, à des perceptions négatives et à un moins bon engagement¹⁵.

La pratique régulière d'activité physique demeure tout de même un défi, même si l'on met l'accent sur l'action plutôt que le résultat. Alors quelles activités physiques proposer à un patient atteint de stéatose hépatique non alcoolique et comment s'y prendre pour que la pratique perdure ?

QUELLES MODALITÉS D'ACTIVITÉ PHYSIQUE DEVRAIT-ON RECOMMANDER ?

Bien que l'exercice soit généralement considéré comme peu risqué chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique¹⁶, il faut d'abord vérifier la présence de contre-indications à l'effort (voir l'article de M^{me} Noémie Anctil et du D^r Paul Poirier, intitulé : « Faire bouger un patient sédentaire au cabinet : en avoir le cœur net ! », dans le présent numéro). Bien entendu, en cas de signes et de symptômes de maladie

cardiovasculaire, une épreuve d'effort sur tapis roulant ou le test de l'escalier s'impose (voir l'article de M^{me} Anctil et du D^r Poirier cité précédemment). En l'absence de contre-indications ou de symptômes, le professionnel de la santé doit interroger le patient sur ses activités actuelles. Chez un patient sédentaire présentant plusieurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, il peut également être pertinent de demander une épreuve d'effort sur tapis roulant, selon le bon jugement du clinicien.

La dose d'activité physique nécessaire pour réduire la quantité de graisse hépatique demeure incertaine. Plusieurs études ne sont pas parvenues à obtenir une différence significative en fonction des paramètres d'exercice¹⁰. Il est donc suggéré d'appliquer les recommandations destinées à la population générale en matière de promotion de la santé et de prévention de la maladie, soit au moins 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine (voir l'article de M^{me} Noémie Anctil et du D^r Paul Poirier)^{2,17}, tout en limitant la sédentarité à au plus 8 heures par jour¹⁷. Et si le patient semble intéressé et capable d'en faire plus ? Le professionnel de la santé peut alors lui recommander de 225 à 420 minutes d'activité physique par semaine dans l'optique de favoriser la perte de poids et de prévenir la reprise (rappel : la perte de poids n'est pas l'objectif principal de la discussion avec le patient, mais un bonus)¹⁸.

Des exercices de renforcement musculaire devraient également être proposés aux patients à raison de deux ou trois fois par semaine dans le but d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Des charges plus lourdes peuvent éventuellement être utilisées afin de favoriser l'hypertrophie musculaire et de permettre un meilleur stockage du glycogène et, par conséquent, une meilleure régulation glycémique¹⁹. L'objectif est alors de trois ou quatre séries d'exercices à raison de six à douze répétitions maximales par exercice.

La tâche peut être colossale, surtout que les personnes atteintes de stéatose hépatique non alcoolique ont une faible confiance en leur capacité à être actives. Nous venons de dresser le portrait optimal de la pratique d'activité physique chez un patient atteint de stéatose. Néanmoins, il faut être réaliste. Il faut ainsi définir des objectifs en fonction du degré actuel d'activité physique du patient afin que le défi soit légèrement ambitieux, mais tout de même possible. Il est aussi important de trouver une activité que le patient aime, ce qui facilite l'adoption à long terme. Il peut s'avérer concluant de rechercher les activités que le patient a déjà pratiquées. Si c'est possible, il faut l'amener à considérer de bouger à deux ou en groupe et de se fixer des plages horaires pour s'adonner à l'activité choisie. Et même si la quantité d'activité physique nouvellement intégrée est faible, il faut garder en tête qu'il est tout de même possible d'observer des bienfaits sur le plan hépatique¹¹.



La pratique d'activité physique au quotidien par les personnes atteintes de stéatose hépatique non alcoolique peut être ardue et demander du temps. Un accompagnement par un kinésologue est donc souhaitable pour assurer la pérennité de ce comportement. Ce dernier se servira des techniques d'entretien motivationnel, guidera le patient vers une activité qu'il aime et déterminera des plages horaires appropriées et plus encore. L'étendue de l'offre en kinésiologie au Québec est détaillée sur le site Internet de la Fédération des kinésologues du Québec au www.kinesiologue.com/fr. S'il n'y a pas de kinésologue dans votre région, vous pouvez toujours utiliser les services de téléconsultation offerts par certaines cliniques (PEPS, Kinatex, etc.).

Certains professionnels, notamment les physiothérapeutes spécialisés en réadaptation métabolique, peuvent aussi être de très bonnes ressources. Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on cherche un encadrement en activité physique auprès d'un autre professionnel qu'un kinésologue. Le manque d'encadrement dans le domaine de l'activité physique peut mener à des consultations auprès de personnes sans formation spécifique dont les interventions peuvent parfois être nuisibles.

Vous discutez avec M^{me} Bourgeois des bienfaits de l'activité physique sur sa stéatose hépatique non alcoolique. Vous la dirigez en kinésiologie et en nutrition afin de maximiser ses résultats. L'objectif, défini conjointement avec M^{me} Bourgeois, est de trois séances de danse de trente minutes par semaine pendant six semaines. Ensuite, cet objectif évoluera selon les progrès. Vous revoyez la patiente six mois plus tard. Ses taux de transaminases ont diminué et se situent maintenant aux limites supérieures de la normale. Son poids a baissé de 0,9 kg (- 1%). Elle dit se sentir bien dans sa peau et avoir du plaisir à danser avec son conjoint. //

Date de réception: le 28 avril 2021

Date d'acceptation: le 4 juin 2021

M^{me} Émilie Breton-Gagnon n'a signalé aucun conflit d'intérêts. Le Dr Marc Bradette est conférencier et membre des comités consultatifs de Janssen, d'AbbVie, de Pfizer, de Takeda et d'AstraZeneca.

BIBLIOGRAPHIE

- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et coll. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5 (5) : 1544-60.
- Leoni S, Tovoli F, Napoli L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (30) : 3361-73.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- L'activité physique seule, sans perte de poids, permet une diminution des taux d'aminotransférases et de la graisse hépatique.
- Mieux vaut recommander la pratique d'activité physique pour ses bienfaits intrinsèques plutôt que pour la perte de poids.
- Un patient atteint de stéatose hépatique non alcoolique devrait pratiquer 150 minutes d'activité physique modérée par semaine, comprenant de la musculation, mais obtiendra des bienfaits même sous cette cible.

- Corrado RL, Torres DM, Harrison SA. Review of treatment options for non-alcoholic fatty liver disease. *Med Clin North Am* 2014; 98 (1) : 55-72.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (6) : 330-44.
- Tilg H, Moschen A. Weight loss: Cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56 (2) : 159-67.
- Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep* 2010; 10 (6) : 498-505.
- Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1 suppl.) : 222S-225S.
- Worm N. Beyond body weight-loss: dietary strategies targeting intrahepatic fat in NAFLD. *Nutrients* 2020; 12 (5) : 1316.
- Golabi P, Locklear CT, Austin P et coll. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (27) : 6318-27.
- Orci LA, Gariani K, Oldani G et coll. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (10) : 1398-411.
- Johnson NA, George J. Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52 (1) : 370-81.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP et coll. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (9) : 715-25.
- Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z et coll. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci* 2019; 19 (7) : 994-1003.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M et coll. L'obésité chez l'adulte : ligne directrice de pratique clinique. *CMAJ* 2020; 192 (49) : 1757-75.
- Godin G. *Les comportements dans le domaine de la santé ? Comprendre pour mieux intervenir*. Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal; 2012. 328 pages.
- Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016; 63 (3) : 1026-40.
- Ross R, Chaput JP, Giangregorio LM et coll. Canadian 24-hour movement guidelines for adults aged 18-64 years and adults aged 65 years or older: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020; 45 (10 suppl. 2) : S57-S102.
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM et coll. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41 (2) : 459-71.
- American College of Sports Medicine. *ACSM's exercise testing and prescription*. 10^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins; 2017. 480 pages.