

How to quantify hepatic steatosis?

Christophe Aubé, Anita Paisant, Jérôme Lebigot, Yves Gandon

▶ **To cite this version:**

Christophe Aubé, Anita Paisant, Jérôme Lebigot, Yves Gandon. How to quantify hepatic steatosis?. Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle, 2018, 1 (2), pp.92-96. 10.1016/j.jidi.2017.12.003 . hal-01882859

HAL Id: hal-01882859

https://univ-rennes.hal.science/hal-01882859

Submitted on 27 Sep 2018

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

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

COMMENT QUANTIFIER LA STEATOSE HEPATIQUE

Christophe Aubé[1,2], Anita Paisant[3,4], Jérôme Lebigot[1], Yves Gandon[3,5]

1 Département de radiologie, 4 rue Larrey, CHU Angers 49933 – France
2 Laboratoire HIFIH, Université Angers, rue de haute reculé 49000 Angers – France
3 Service de Radiologie, Centre Hospitalier Universitaire, 2 rue H. Le Guilloux, 35033, Rennes - France
4 Centre d'Investigation Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, CIC INSERM 1414, 2 rue H. Le Guilloux, 35033, Rennes - France
5 LTSI, INSERM U1099, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042, Rennes – France

Auteur Correspondant
Christophe AUBÉ
Département de Radiologie
CHU - 4 rue Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9
tél +33 (0)2.41.35.42.81
ChAube@chu-angers.fr

RESUME

La fréquence de la stéatose hépatique et ses complications potentielles imposent de savoir diagnostiquer et quantifier cette lésion au quotidien.
L'échographie permet une semi quantification en se basant sur le rapport de signal foie/rein. Le scanner à une place marginale principalement avant chirurgie et avant transplantation dans les bilans des donneurs potentiels. L'IRM est l'examen de quantification, par le biais des techniques simples multi échos et les logiciels constructeurs ou publiques type MRQuantif. La quantification de la stéatose en IRM doit toujours être associée à celle du fer pour éviter les erreurs de quantification.
La découverte d'une stéatose doit entrainer systématiquement la recherche d'une fibrose hépatique, au mieux dans le même temps en utilisant les outils d'élastométrie ultrasonore. Outre la découverte fortuite qui doit être semi quantifiée et notée dans le compte rendu, les indications de diagnostic de stéatose hépatique sont l'existence de perturbations du bilan biologique hépatique, d'une obésité, d'un diabète de type 2, d'un syndrome métabolique ou l'existence de risques cardio vasculaires. Dans cette situation l'échographie est l'examen recommandé pour l'évaluation de la stéatose.
Lorsqu'une quantification précise de la stéatose est nécessaire, l'outil actuellement recommandé est l'IRM avec la technique multiéchos.

ABSTRACT
The frequency of hepatic steatosis in the population and its potential complications require knowing how to diagnose and quantify this lesion in clinical practice.
Ultrasound allows semi-quantification based on the liver / kidney signal ratio. The CT scanner has a marginal rule, mainly before surgery of resection and before transplantation. MRI is the technique of choice for quantification, using simple multi-echo techniques and manufacturer or free softwares like MRQuantif. The quantification of steatosis in MRI should always be associated with iron quantification to avoid errors.
The discovery of steatosis must systematically lead to the search for hepatic fibrosis, at best at the same time using ultrasonore elastometry.
Incidental finding of steatosis must be semi-quantified and noted in the report. The indications to look after hepatic steatosis are the existence of liver biological abnormalities, obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome or the existence of cardiovascular risks. In this situation ultrasound technic is recommended for the evaluation of steatosis.
When accurate quantification of steatosis is required, the currently recommended tool is MRI with the multi-echo technique.

Mots clefs : Foie; Stéatose; Ultrasons; IRM; Quantification
Kee words: Liver; Steatosis; Ultrasound; MRI; Quantification

Conflits d'intérêts
Christophe Aubé
- Expert pour la société Siemens
- Communications pour la société Supersonic Imagine

INTRODUCTION

Actuellement on estime que 25% de la population a une surcharge hépatique en graisse, proportion qui atteint 90% chez les patients obèses. Aux états unis la stéatose hépatique est devenue la première cause de maladie hépatique (1).
La stéatose, outre son rôle de toxique hépatique pouvant évoluer vers la fibrose et la cirrhose avec toutes ses complications, est impliquée dans des pathologies générales tel que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les accidents cardio-vasculaires et le cancer.
Concernant la chirurgie hépatique, le taux de complication est élevé en cas de stéatose supérieure à 30% (quantification histologique), (2). De même pour la greffe hépatique avec un risque de rejet à 1 an augmenté en cas de stéatose du foie transplanté (3).

La fréquence de cette pathologie nécessite de disposer d'outil de diagnostic et de quantification simple. L'histologie n'est plus considérée comme la référence diagnostique. En effet la méthode histologique est une méthode semi quantitative qui consiste à donner en pourcentage le rapport du nombre d'hépatocytes contenant des vacuoles de triglycéride par rapport au nombre d'hépatocytes totaux; et ce sans tenir compte du nombre et de la taille des vacuoles (tableau 1). De plus l'histologie, outre son caractère invasif non adapté à l'ampleur de l'affection et non répétable pour le suivi, est un échantillonnage hépatique très focal alors que la distribution de graisse peut être très hétérogène chez certains patients. Ainsi cette quantification ne peut pas être directement comparée à la quantification fournie par l'IRM.

METHODE DE QUANTIFICATION EN IMAGERIE

1. ECHOGRAPHIE – ULTRASONS

Le diagnostic échographique est basé sur l'augmentation de l'absorption et de la réflexion ultrasonore engendrée par la surcharge stéatosique. L'aspect hyper échogène est un marqueur de la stéatose qui peut être apprécié visuellement en le comparant à l'échogénicité du cortex rénal. La méthode peut être sensibilisée en utilisant un rapport d'intensité de signal mesuré par des ROI placées, à la même profondeur, sur le foie et sur le cortex rénal (fig 1). Certains échographes proposent directement une mesure d'intensité de signal dans une ROI, pour d'autres il faut faire la mesure sur une console de post traitement. Les valeurs seuils de ce rapport hépato rénal pour affirmer l'existence d'une stéatose supérieure à 10% (grade histologique) varient de 1,23 à 1,49 suivant les études. Webb a rapporté l'étude la plus précise avec des rapports corrélés aux grades histologiques permettant une semi quantification simple (4) (tableau 2). A noter que celle-ci n'a jamais été validée dans une large population et qu'en pratique clinique l'usage d'un seuil unique est vraisemblablement plus fiable.

L'absorption ultrasonore a été mesurée et rapporté au grade histologique de stéatose. Pour l'instant cette technique n'a été commercialisée que par une société (Echosens, Paris, France) sous le nom de Controlled attenuation parameter (CAP™) et est associé au Fibroscan. Il est vraisemblable que, comme pour l'élastographie, les constructeurs d'imagerie ultrasonore développeront rapidement ce type d'outil. En utilisant cette technique le diagnostic de stéatose > 33% (quantification histologique) est obtenu avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 71% en utilisant un seuil de 310dB/m (5).

Enfin des prototypes utilisant la vitesse de propagation des ultrasons dans le foie pour quantifier la stéatose sont en cours d'expérimentation.

La méthode échographique est une méthode simple mais qui présente cependant des limites du fait de son caractère aspécifique. En effet, on peut retrouver cette hyperéchogénéicité hépatique relative dans d'autre surcharges hépatiques tel que la fibrose (mais l'hyperéchogénicité est souvent plus modérée et il existe des signes associés de fibrose) ou la glycogénose (mais ce type de maladie est rare).

2. SCANNER

La densité du tissu graisseux est inférieure à celle du foie sain. Ainsi une surcharge stéatosique peut être diagnostiquée au scanner mais elle doit déjà être importante. Ainsi on considère que le scanner est capable de diagnostiquer des surcharges supérieures à 30% (quantification histologique) (6) soit une fraction graisseuse d'environ 10% soit environ une diminution de 15 UH. Des méthodes de semi quantification ont été proposées basées sur des valeurs d'intensité de signal du foie (mesurée dans un ROI) ou de rapport d'intensité de signal foie/rate (tableau 3).

La technique peut être utile en cas de découverte fortuite d'une stéatose au scanner. Toutefois elle ne peut être utilisée comme outil de quantification ou de suivi car elle est à la fois imprécise et irradiante. Une exception est son utilisation systématique lors du bilan scanner corps entier d'un potentiel donneur vivant.

3. IRM

SpectroMR

La technique de spectroMR est sans doute la plus performante pour une quantification exacte et certaine de la stéatose (7). La quantification à 1.5T est très difficile car la quantité de signal recueillie est faible. Il faut donc disposer d'un module multi voxel à 3T.
Le temps d'acquisition demeure long, le post traitement peut être complexe, les réglages de la machine doivent être optimaux, notamment les systèmes de compensation de l'homogénéité du champ magnétique (shim). Aussi l'utilisation de la spectroMR n'est pas de pratique quotidienne pour la quantification de la stéatose. Ce d'autant que les méthodes multi écho sont maintenant pratiquement aussi performantes, disponible sur les IRM à 1.5T ou 3T et simple d'utilisation.

Méthodes multiecho

Les méthodes multi écho sont devenues le nouveau standard pour la quantification de la stéatose hépatique. Elles sont basées sur l'utilisation de séquences en écho de gradient avec des temps d'écho (TE) multiples correspondant aux TE où le signal de la graisse et du tissu hépatique (l'eau) sont alternativement en phase (le signal recueilli de la graisse et du tissu s'additionne) puis en opposition de phase (le signal reçu de la graisse et du tissu se soustrait) (Tableau 4). Ainsi la différence de signal entre les 2 acquisitions en phase et en opposition de phase correspond au signal de la graisse (fig 2) (8).

Il est important d'avoir des TE adaptés au champ magnétique. Ainsi le premier TE en opposition de phase est de 2.4ms à 1.5T et de 1.2ms à 3T.
Il faut ensuite prendre en compte 2 éléments principaux qui peuvent interférer avec le signal : 1) l'effet T1, que l'on peut minorer en utilisant un angle de bascule très faible (<20°). 2) la décroissance du signal entre 2 TE. En effet à 1.5T par exemple entre 4.6ms (en phase) et 6.2ms (en opposition de phase) la différence du signal est due à la différence de signal de

la graisse mais aussi à la décroissance normale du signal. Si la décroissance du signal est importante comme par exemple dans le cas d'une surcharge en fer associée il faut tenir compte de cette décroissance en moyennant le signal recueilli entre deux échos de part et d'autre d'un 3^{ième} écho. C'est la technique des 3 échos (méthode Dixon 3 points) (9), la plus connue, et dont les performances sont excellentes, avec des corrélations avec les techniques de mesures histologiques ou par spectroMR ou directes de la stéatose supérieure à r=0,9.
Enfin on peut affiner encore les mesures pour tenir compte d'autres éléments susceptibles de modifier le signal de la graisse notamment le bruit et l'interaction entre les différents types de graisse, en modélisant la décroissance du signal. C'est la technique de modélisation multipics, moins utilisée en pratique clinique (10).

La baisse du signal est maximale en cas de proportion égale entre l'eau et la graisse (FG=50%). C'est ce qui se produit sur une image en opposition de phase par l'artéfact dit en encre de chine qui souligne les contours des organes ou des muscles en contact avec de la graisse (fig 3). En cas de stéatose le signal en opposition de phase est inférieur à celui en phase (fig 4). Cependant, en cas de présence de fer associé, la décroissance du signal liée au fer va être plus importante que la remontée du signal du à l'addition signal graisse/tissu. (fig 5). D'où l'intérêt de quantifier le fer dans le même temps.

Actuellement tous les constructeurs fournissent des séquences multiecho et des logiciels de quantification performants permettant de quantifier le fer et la graisse simultanément. On peut aussi utiliser le logiciel de quantification simultanée MRQuantif, développé par Yves Gandon à l'université de Rennes, qui permet à partir d'images natives de n'importe quelle séquence multi-écho de quantifier très simplement la stéatose et la surcharge en fer en un seul temps, de rédiger un compte rendu automatique et d'archiver ces données (11, 12). Le logiciel est installable via internet (mrquantif.org) gratuitement.
Bien que ces logiciels soient performants il est important de se rappeler que la présence de fer interfère avec la mesure de la stéatose et qu'en cas de forte surcharge les mesures ne sont plus fiables. **Il est donc indispensable de ne pas regarder que le pourcentage de stéatose fourni par le logiciel** mais vérifier que : 1) les TE de la séquence sont corrects ; 2) les images en phase et en opposition de phase sont logiques avec une chute de signal sur l'opposition de phase qui est l'écho le plus précoce, donc cette chute ne peut s'expliquer par la présence de fer.

La quantification de la stéatose en IRM donne un pourcentage de signal de graisse par rapport au signal total du tissu. C'est-à-dire un pourcentage exact de graisse par rapport au foie. Il est comparable aux valeurs fournies par les quantifications biochimiques directes, par la spectroMR, ou par des techniques histologiques plus récentes (analyse d'image) mais pas à la quantification en grade histologique. Il faut donc toujours préciser si on parle de quantification IRM ou en grade histologique. Un rapport de 2,4 peut être utilisé pour passer très grossièrement de la quantification IRM à la quantification en grade histologique. Toutefois cette conversion est très grossière et change en fonction de l'importance de la stéatose.

PLACE DES DIFFERENTES TECHNIQUES

Les recommandations pour l'utilisation des outils de quantification de la stéatose hépatiques ont été rapportées en 2016 par les associations européennes pour l'étude du foie (EASL), de l'obésité (EASO) et du diabète (EASD) (1). Elles différencient les besoins en diagnostic semi

quantitatif (présence ou non d'une stéatose, importance ou non) des besoins en quantification précise.

Diagnostic semi quantitatif

La découverte d'une stéatose lors d'un examen demandé pour une suspicion clinique de surcharge hépatique en graisse (habitude de vie, obésité, perturbation du bilan biologique hépatique, syndrome métabolique, diabète de type 2, risque ou maladie cardio vasculaire) ou dans un autre contexte (découverte fortuite), doit amener à préciser dans le compte rendu l'existence ou non d'une stéatose et d'en apprécier l'importance (modérée, forte).
Dans cette situation l'échographie est l'examen recommandé pour l'évaluation de la stéatose.

Quantification

Dans le cadre d'un suivi de la progression de la maladie ou de l'évaluation d'une réponse thérapeutique, une quantification précise de la stéatose est nécessaire. Dans ces situations l'outil actuellement recommandé est l'IRM avec la technique multiéchos.

Fibrose hépatique associée

Il est important de souligner que le facteur pronostic majeur d'évolution péjorative associée à la stéatose est l'existence d'une FIBROSE. **Elle doit être recherchée systématiquement** en cas de diagnostic ou de quantification de la stéatose en utilisant les modules d'élastométrie ultrasonore disponible sur les échographes. L'élastométrie MR étant plus performante mais encore très peu accessible en France et donc réservé à la recherche clinique.

CONCLUSION

La stéatose hépatique est un réel problème de santé publique de par son ampleur et ses conséquences. L'imagerie à une place fondamentale dans sa prise en charge en première ligne par le biais l'échographie, et secondairement de l'IRM. Les outils sont simples à utiliser et l'information peut maintenant aisément être fournie au clinicien.

POINTS CLES

La stéatose hépatique est une pathologie fréquente entrainant de nombreuses complications.

L'histologie n'est plus l'examen de référence pour quantifier la stéatose.

L'échographie et le scanner sont des méthodes simples d'évaluation semi-quantitatives.

L'IRM permet une quantification précise de la stéatose grâce aux séquences multi-écho alternant les échos en phase et en opposition de phase.

La quantification combinée du fer et de la graisse en IRM est indispensable pour éviter les erreurs de mesure.

REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

2. De Meijer VE1, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. Br J Surg. 2010;97(9):1331-9.

3. Spitzer AL1, Lao OB, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, Upton MP, Reyes JD, Perkins JD. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. Liver Transpl. 2010;16(7):874-84.

4. Webb M1, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. Am J Roentgenol. 2009;192(4):909-14

5. De Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, Chermak F, Choi PC, Foucher J, Chan CK, Merrouche W, Chim AM, Le Bail B, Wong VW. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(4):848-55.

6. Park SH1, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology. 2006;239(1):105-12.

7. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Feb;288(2):E462–8.

8. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. Radiology. 1984 Oct;153(1):189–94.

9. Glover GH, Schneider E. Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction. Magn Reson Med. 1991 Apr;18(2):371–83.

10. Hines CDG, Frydrychowicz A, Hamilton G, Tudorascu DL, Vigen KK, Yu H, et al. T(1) independent, T(2) (*) corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis. J Magn Reson Imaging. 2011 Apr;33(4):873–81.

11. Gandon Y, Olivié D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet. 2004 Jan 31;363(9406):357–62.

12. D' Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E, Boulic A, Bannier E, Lainé F, et al. Non invasive measurement of liver iron concentration using 3 Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. Eur Radiol. 2017 Nov 24. doi: 10.1007/s00330-017-5106-3. [Epub ahead of print]

TABLEAUX

Grades	% d'hepatocytes graisseux
S0	0-5
S1	6-33
S2	34-66
S3	>66

Tableau 1 : Quantification histologique : pourcentage d'hépatocyte contenant des vacuoles de stéatose

Grade Histologique	Foie/Rein	Se	Sp
S1 > 10%	1,49	100	91
S2 > 33%	1,86	90	90
S3 > 60%	2,23	90	93

Tableau 2 : Semi quantification par le rapport hépato-rénal (d'après Webb et al.)

Index	Seuils	Se	Sp	VPP
Foie/rate	≤ 0.8	82	100	100
Foie-rate	≤ -9	82	100	100

Tableau 3 : Semi quantification de la stéatose en scanner. Index pour prédire une stéatose supérieure à 33% (>S2 grade histologique) (d'après Park SH et al.)

	OP	IP	OP	IP	OP	IP
1,5T	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4
3T	1,2	2,4	3,7	4,9	6,1	7,4

Tableau 4 : TE en phase (IP) et en opposition de phase (OP) en fonction du champ magnétique IRM

LEGENDES DES FIGURES

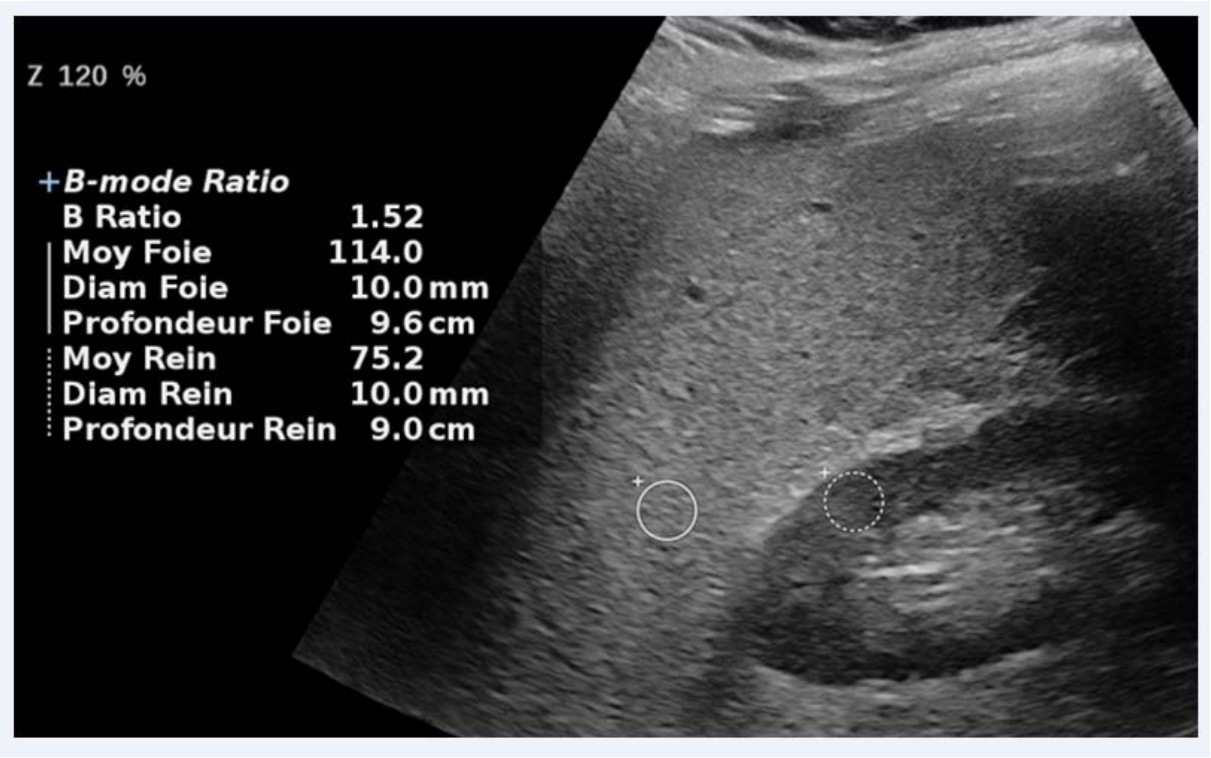


Figure 1 : Mesure du rapport d'intensité de signal mesuré dans des ROI entre le foie et le cortex rénal

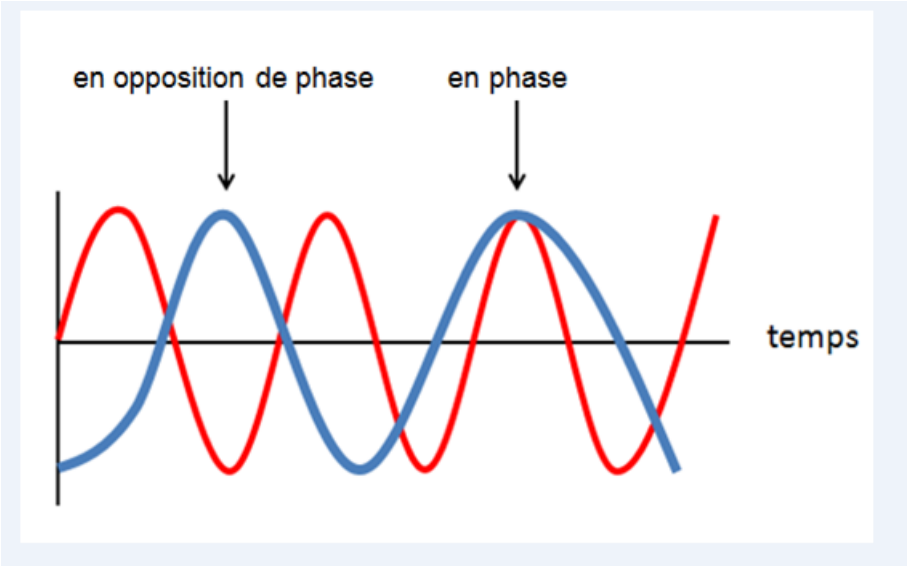


Figure 2 : Signal du tissu et de la graisse alternativement en phase et en opposition de phase.

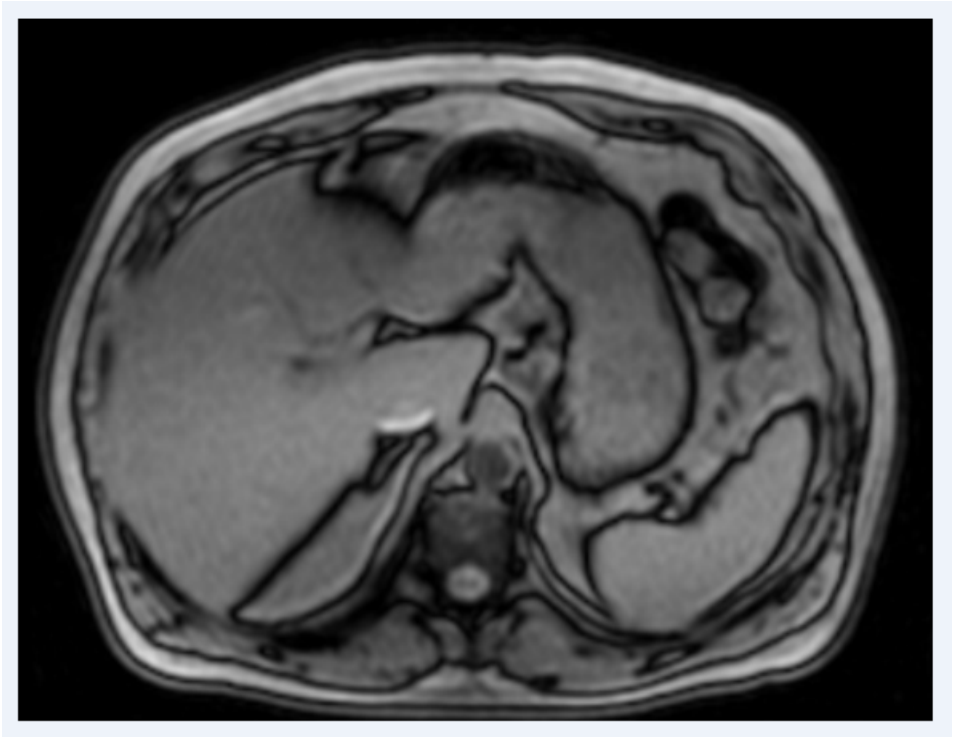
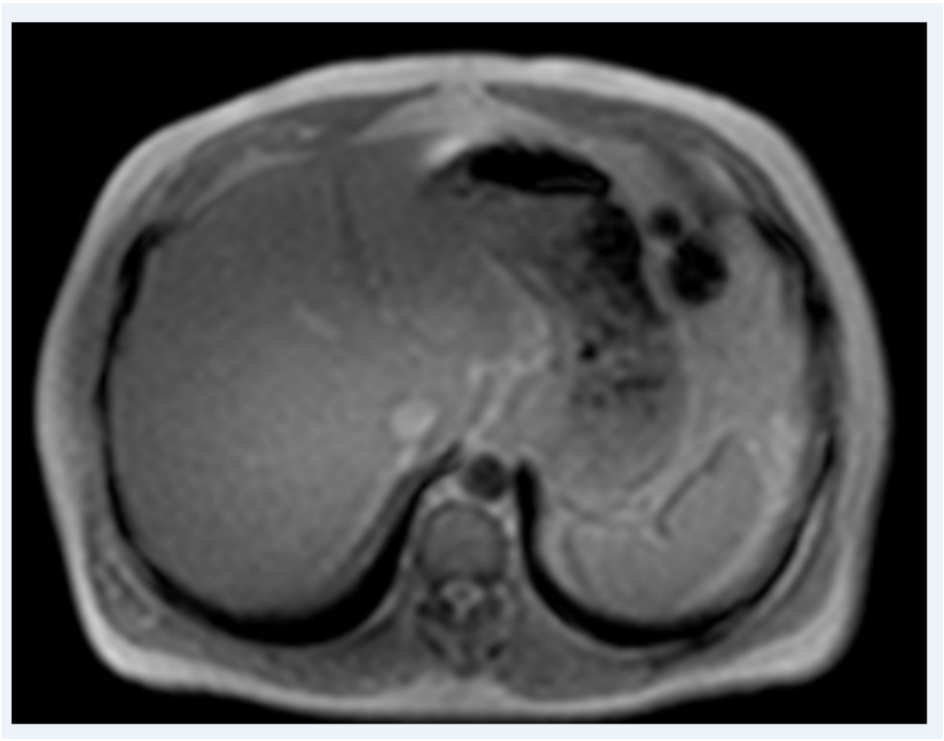


Figure 3 : Foie sain. a. Acquisition en opposition de phase avec artéfact en encre de chine.



b. Acquisition en phase.

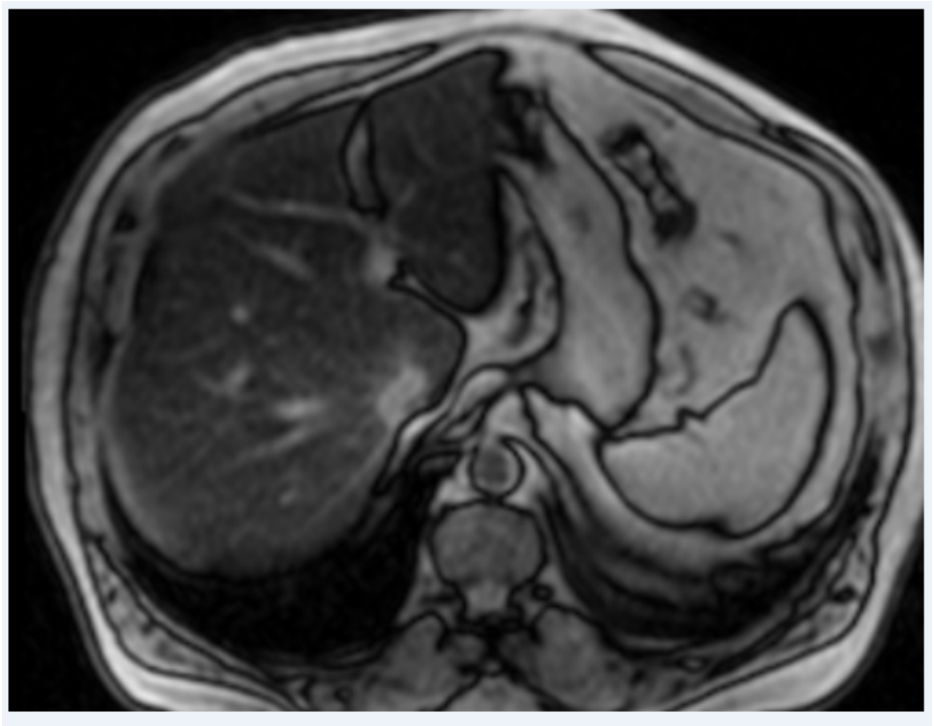
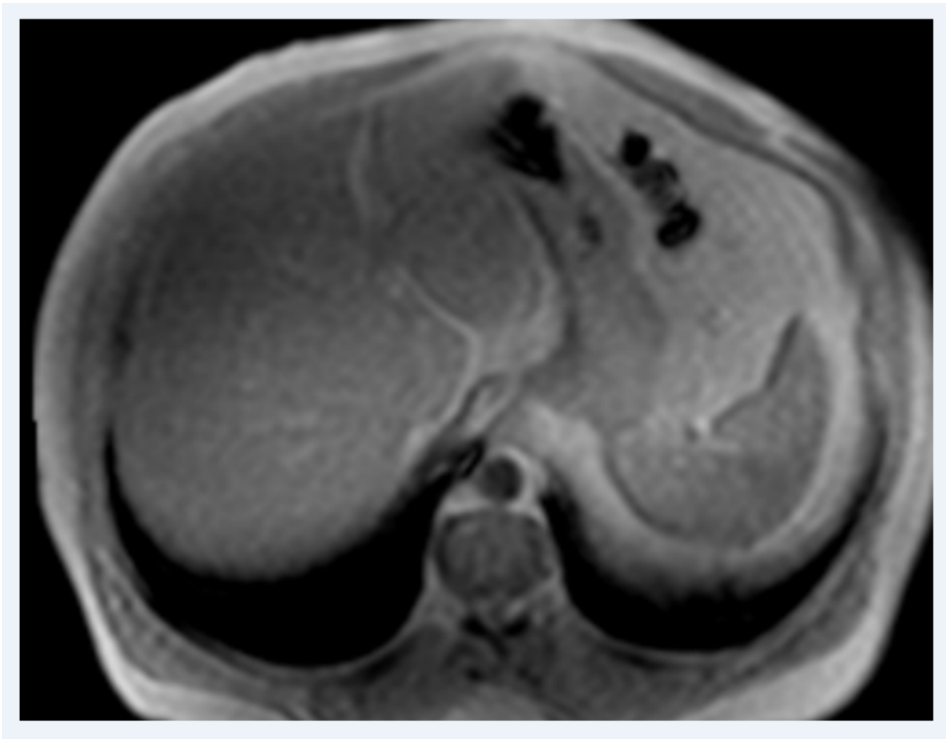


Figure 4 : Foie stéatosique. a. Le signal chute en opposition de phase.



b. Le signal remonte en phase dû à l'addition du signal graisse/tissu.

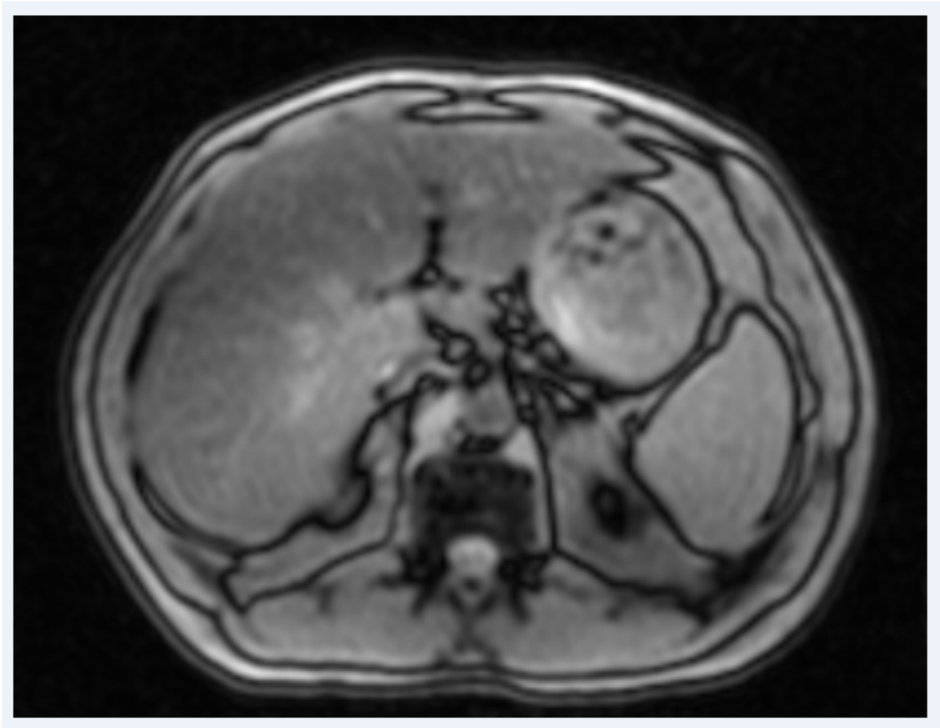
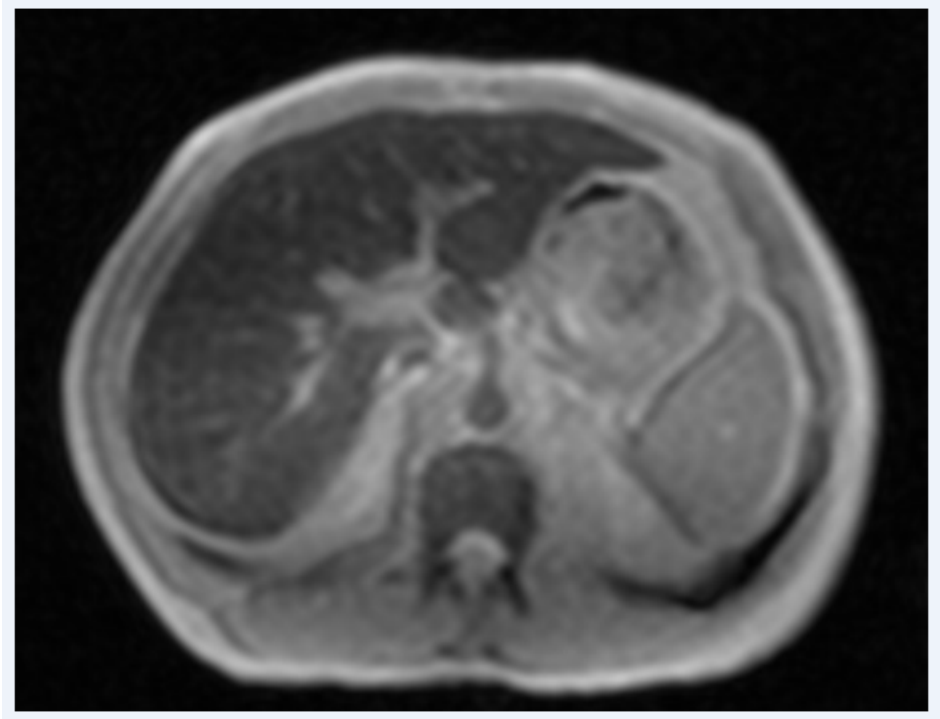


Figure 5 : Foie avec forte surcharge en fer, surcharge en graisse non évaluable.
a. Acquisition en opposition de phase.



b. Acquisition en phase. Le signal chute sur la séquence en phase car une forte concentration en fer entraine une décroissance du signal plus importante que l'addition du signal graisse/tissu.