

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNÉE 2018

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue
Publiquement
Le 16 octobre 2018 à Poitiers
Par Madame Camille PIN

**Prise en charge de la *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)
au CHU de Poitiers de janvier 2012 à décembre 2017 : influence
du diabète**

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur David TOUGERON

Madame le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Frédérique PREVOST

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNÉE 2018

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue
Publiquement
Le 16 octobre 2018 à Poitiers
Par Madame Camille PIN

**Prise en charge de la *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)
au CHU de Poitiers de janvier 2012 à décembre 2017 : influence
du diabète**

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur David TOUGERON

Madame le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Frédérique PREVOST

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie – virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médical

Remerciements

A Madame le Professeur Christine SILVAIN

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être la présidente de mon jury et de m'avoir apporté votre précieux enseignement tout au long de ces années d'internat. Je vous témoigne mon profond respect pour votre bienveillance et votre investissement quotidien dans cette belle spécialité.

A Monsieur le Professeur David TOUGERON

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'apporter ton regard sur ce travail. Merci pour ton enseignement et tes conseils durant ces années d'internat. Je te témoigne mon profond respect.

A Madame le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Frédérique PREVOST

Je te remercie de ton soutien, de tes précieux conseils et de ta disponibilité dans l'élaboration de cette thèse. Ton enseignement et ton implication pédagogique sont de véritables atouts pour le service et pour notre formation. J'espère être à la hauteur de ce premier travail en tant que directrice de thèse.

Merci à **Céline Meillon**, statisticienne à l'ISPED pour ton aide précieuse dans les analyses statistiques.

La gastro à Poitiers :

- Monsieur Beau : même si je n'ai pas pu passer dans votre service, vous m'avez apporté beaucoup grâce à votre enseignement et votre sens clinique indéniable. Votre pratique subtile des calembours m'impressionnera toujours !
- Ginette, je me souviendrai de ma première visite au CHU à tes côtés, merci pour tes remarques justes et ton enseignement.
- Marc et Mr Barrioz : merci pour votre grande pédagogie, l'endoscopie paraît plus facile à vos côtés. Un grand merci à toute l'équipe des « endos » qui ont rendu ce semestre génial.
- Ceux qui sont partis mais qui ont beaucoup compté : Florian Charier, je suis ravie d'avoir passé ces 6 mois aux soins intensifs à tes côtés, ta pédagogie et ton humour vont me manquer. Pauline Liagre, ma première CCA (the best !), Laura Serres, merci d'avoir participé à ma formation de jeune interne.
- A l'équipe soignante du 6ème, en particulier Nicole (la maman de l'aile D !), Juliette et Marie.

- Aux secrétaires du 6ème : Valérie alias Valou, merci pour ta gentillesse, Henriette pour ton travail de l'ombre, aux secrétaires des endos et aux secrétaires des consults !

Aux co-internes et anciens co internes :

- Coralie alias Cocoo, merci pour tes messages de soutien et ton immense gentillesse tout au long de mon internat. Rayan, médecin au nom aux « mille orthographes », merci pour tes conseils avisés et tes démonstrations de charme auprès de la patientèle féminine ! Clémence, merci pour ta disponibilité et ton soutien, au plaisir de venir te voir au soleil. Elodie, merci pour tous ces bons moments passés en aile C. Benjamin, Dr Sueur, merci pour ton grand soutien dans la gestion des cas désespérés au couloir !

- Estelle Bécam, mon alliée de choc depuis l'aile D, aucune gastrostomie ne nous résiste ! Merci pour ton grand soutien. Au plaisir de partager encore des sessions replay de nos programmes préférés en critiquant avec l'accent de cagole chaque minute d'épisode !

- Anne Lise, merci pour ta franchise et ton honnêteté, j'espère bientôt une session surf à tes côtés !

- Raph, merci pour ton soutien, ton optimisme et ton humour, promo 2014 forever !

- La promo des girls : Maud Barilou et Maud C, merci pour ces moments à Angoulême entre le Quick et les footings matinaux, Astrid pour ces sessions codages dans la bonne humeur, Claire pour les sessions bars&jeux et Louise.

- Les mecs : Valentin alias chaton (grand externe devenu grand interne!), Alexandre, Stéphane et Simon. Et les petits derniers : Stéphane, Amale et Jean.

Au service de gastro-entérologie du CHU de Bordeaux :

- A Monsieur le Professeur David Laharie, je vous remercie d'avoir pu passer dans votre service. Votre enseignement et votre implication dans la formation est précieuse. D'avoir pu passer 6 mois dans ce service est une grande chance.

- A Monsieur le Professeur Zerbib, merci pour vos transmissions de connaissances, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

- Aux différents chefs : Florian, Edouard, Clément, merci de votre grande disponibilité. A mes chefs de clinique, Laure et Pauline et à mon duo de choc Marianne et Fanny, sans vous ces 6 derniers mois d'internat n'auraient pas été aussi riches en rires et en émotions.

Aux services d'Imagerie médicale et de Radiologie du CH d'Angoulême et au service de Gastro-entérologie du CH de La Rochelle :

Merci pour ces semestres riches en apprentissage. Passer dans ces services a été un grand atout. Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales qui ont participé à rendre ces moments enrichissants.

A mes co internes rencontrés dans ces moments : Baptiste, Nico, Margot, Simon, Maiwenn, Bide.

A ma famille :

A mes parents sans qui tout ça n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir soutenu pendant ces longues années d'études et d'avoir posé votre regard bienveillant et plein de confiance sur moi dans les moments où j'ai pu douter. Je vous remercie de tout ce que vous faites pour moi. J'espère vous rendre fiers avec ce travail.

A ma sœur, Marina, les mots ne suffisent pas pour te dire à quel point tu comptes pour moi. Ton optimisme à toutes épreuves a été d'une grande aide durant toutes ces années et particulièrement ces derniers mois. Merci infiniment d'être là.

A mes grands-parents, votre soutien inconditionnel est une force, je n'oublierai jamais les moments précieux partagés avec vous et j'espère en vivre encore de nombreux à vos côtés. Merci de m'avoir toujours soutenu.

Au reste de la famille : les oncles, les tantes, les cousins et cousines, merci pour votre soutien depuis ces longues années.

A mes amis :

- Ceux qui sont là depuis très longtemps, Mégane et Titine, même si les kilomètres nous séparent à présent, je garde avec vous des souvenirs merveilleux. Que les fous rires continuent !

- La team du Lycée : Katou, Margot, Marlène, Cycy et Lému, je suis fière de vous avoir à mes côtés. De notre voyage à Barcelone à nos escapades dans le marais Poitevin et à La Tranche sur mer (sa mère !), les années ont passé mais notre amitié n'a fait que grandir, je suis contente de vous savoir près de moi. Aux boys ayant rejoints le « sacpé baby » et contribuant à le rendre encore plus festif : Vincent, JB, Etienne et Pépé.

- Océane et Julie, les années d'externats n'auraient pas été les mêmes sans vous, pleins de souvenirs du Vietnam me font sourire au moment où j'écris ces lignes, merci d'être là ! Pierre, Quentin, Nico et Juliette, merci pour ces moments.

- Aux superbes rencontres de l'internat : à Marina, pour ton énergie et ton sens de l'humour (noir!), à Hélinie pour ta gentillesse et ton grand soutien, à Bubu pour ta créativité et ta disponibilité et à Jacquote pour ta spontanéité et ces soirées improvisées mémorables. Internat de La Rochelle for ever !

Et un grand merci à tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de ces études et de ces années.

Table des Matières

A- Généralités.....	11
I- Histologie de la NAFLD	11
1. Place de l'histologie	11
2. Définition	12
3. Scores histologiques	13
II- Données épidémiologiques.....	15
III- Physiopathologie.....	17
1. L'insulino-résistance : cause et conséquence	17
2. La stéatose	18
3. Rôle du microbiote intestinal	19
4. Facteurs génétiques.....	20
IV- Histoire naturelle	20
1. Evolution vers la fibrose	21
2. Complications et mortalité	21
V- Le diabète, une association à risque.....	22
VI- Démarche diagnostique.....	23
1. Circonstances diagnostiques	23
2. Causes secondaires et comorbidités hépatiques	24
a. <i>Eliminer une cause secondaire</i>	24
b. <i>Rechercher les comorbidités hépatiques</i>	24
3. Explorations complémentaires	25
a. <i>Imagerie</i>	25
b. <i>Marqueurs sériques</i>	25
c. <i>Elastographie hépatique</i>	26
d. <i>Place de la biopsie hépatique</i>	27
e. <i>Perspectives</i>	28
VII- Traitements de la NAFLD	29
1. Mesures non médicamenteuses.....	30
2. Médicaments	32
3. Chirurgie bariatrique.....	32
VIII- Objectifs de l'étude.....	34
B- Matériel et méthodes.....	35
I- Population de l'étude.....	35
1. Critères d'inclusion	35
2. Critères d'exclusion.....	35
II- Données recueillies	35
1. Caractéristiques générales de la population	35
2. Analyse de la fibrose	36
a. <i>Données des tests non invasifs</i>	36
i. <i>Fibroscan®</i>	36
ii. <i>Fibromètre®</i>	37
b. <i>Ponction biopsie hépatique</i>	38
i. <i>Biopsie transjugulaire</i>	38
ii. <i>Biopsie transcutanée</i>	38

III-	Critères de jugement	39
1.	Principaux.....	39
2.	Secondaires.....	39
IV-	Analyse statistique.....	39
C-	Résultats	41
I-	Caractéristiques de la population	41
1.	Généralités	41
2.	Motifs de consultation.....	43
a.	<i>Population générale</i>	43
b.	<i>Selon le stade de fibrose</i>	44
3.	Patients avec biopsie hépatique.....	45
II-	Comparaison des patients diabétiques versus non diabétiques.....	46
1.	Données cliniques	46
2.	Données biologiques	48
III-	Association diabète et fibrose	49
1.	Stades de fibrose	49
2.	Répartition selon l'âge	50
3.	Facteurs associés au diabète	50
4.	Facteurs associés à la fibrose significative	51
5.	Evolution de la fibrose	53
IV-	Population à risque intermédiaire (F2).....	54
1.	Concordance biopsie et tests non invasifs chez les patients F2	54
2.	Acide hyaluronique selon le stade de fibrose	55
3.	Dans la population diabétique	56
D-	Discussion.....	57
E-	Conclusion	62
F-	Annexes	63
G-	Bibliographie	65
H-	Résumé.....	72

Abréviations

ALAT : alanine aminotransférase
ARFI : acoustic radiation force impulse
ARN : acide ribonucléique
ASAT : aspartate aminotransférase
CHC : carcinome hépatocellulaire
CHU : centre hospitalo-universitaire
DT2 : Diabète de type 2
EASL : European Association for the Study of the Liver
FIB-4 : Score Fibrosis 4
FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
GAJ : Glycémie à jeun
GGT : gamma-glutamyl transpeptidase
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : High Density Lipoprotein
HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of insuline resistance
IC : Intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
IQR : Interquartile range
IRM : imagerie par résonance magnétique
kPa : KiloPascal
LPS : lipopolysaccharides
NAFLD : Non alcoholic Fatty Liver Disease
NAS : NAFLD Activity Score
NASH : Non alcoholic Stéatosis Hepatitis
NASH CRN : NASH Clinical Research Network
OH : Alcool
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PBH : Ponction biopsie hépatique
SAF : Stéatose Activité Fibrose
TP : taux de prothrombine
VCTE : élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée
VLDL : very low density lipoprotein
XL : extra large

A- Généralités

En raison de l'épidémie d'obésité installée dans les pays développés et en cours d'installation dans les pays en développement, un des enjeux majeurs de la médecine moderne est une meilleure compréhension de sa physiopathologie et de ses conséquences.

En hépato-gastro-entérologie, les premières études dédiées aux conséquences hépatiques de l'obésité remontent à une trentaine d'années.

En 1980, *Ludwig et al* [1] ont montré pour la première fois que la stéatose hépatique, pathologie bénigne et d'excellent pronostic pouvait s'accompagner d'une inflammation définissant la stéato-hépatite et ce en l'absence de toute consommation excessive d'alcool.

Un des principaux facteurs associés à cette maladie dans cette étude était l'obésité. Depuis ces années 80, l'évolution épidémiologique et l'amélioration des connaissances notamment en anatomopathologie, ont permis d'identifier la *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), comme une des principales causes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, en dehors même de toute fibrose avancée [2,3].

Les publications se sont ensuite multipliées, s'intéressant tant aux mécanismes physiopathologiques qu'aux facteurs associés, et aux possibilités thérapeutiques [4-6].

Cependant, les données épidémiologiques restent imprécises, car les outils et les populations cibles du dépistage sont soumis à des définitions variables ce qui fait de la NAFLD un champ de recherche encore florissant, avec d'importants retentissements attendus en pratique clinique.

I- Histologie de la NAFLD

1. Place de l'histologie

L'histologie hépatique reste l'examen de référence pour l'analyse des lésions élémentaires caractéristiques des stéatopathies non alcooliques. Celle-ci permet d'éliminer les causes associées. Chez les patients ayant une stéatose hépatique dans le cadre d'un syndrome métabolique, la biopsie hépatique sera utile pour différencier stéatose et stéato-hépatite.

L'existence de :

- Un indice de masse corporelle $> 30\text{kg/m}^2$,
- un rapport ASAT/ALAT > 1 ,
- une hypertriglycémie $> 1,7\text{ mmol/L}$,

- un âge > 50 ans,
- un syndrome métabolique (**Annexe 1**),

sont des facteurs prédictifs de lésions de stéato-hépatite et de fibrose et peuvent justifier la biopsie hépatique.

2. Définition

La NAFLD regroupe plusieurs stades d'anomalies histologiques hépatiques allant de la stéatose simple (*non-alcoholic fatty liver* (NAFL)) à la stéato-hépatite non alcoolique (*non-alcoholic steato-hepatitis* (NASH)) avec des risques évolutifs différents selon les stades.

Sa caractérisation nécessite une analyse histologique par biopsie hépatique de bonne qualité.

Elle est définie par la présence d'au moins 5% de stéatose hépatique en l'absence d'autres causes de maladies chroniques hépatiques notamment d'infections virales chroniques, de prise de médicaments (amiodarone, corticothérapie,...), d'hépatite auto-immune ou de consommation excessive d'alcool.

Le spectre histologique de la NAFLD comprend diverses formes de stéatose généralement macro vésiculaire, sans ou avec inflammation lobulaire et/ou portale.

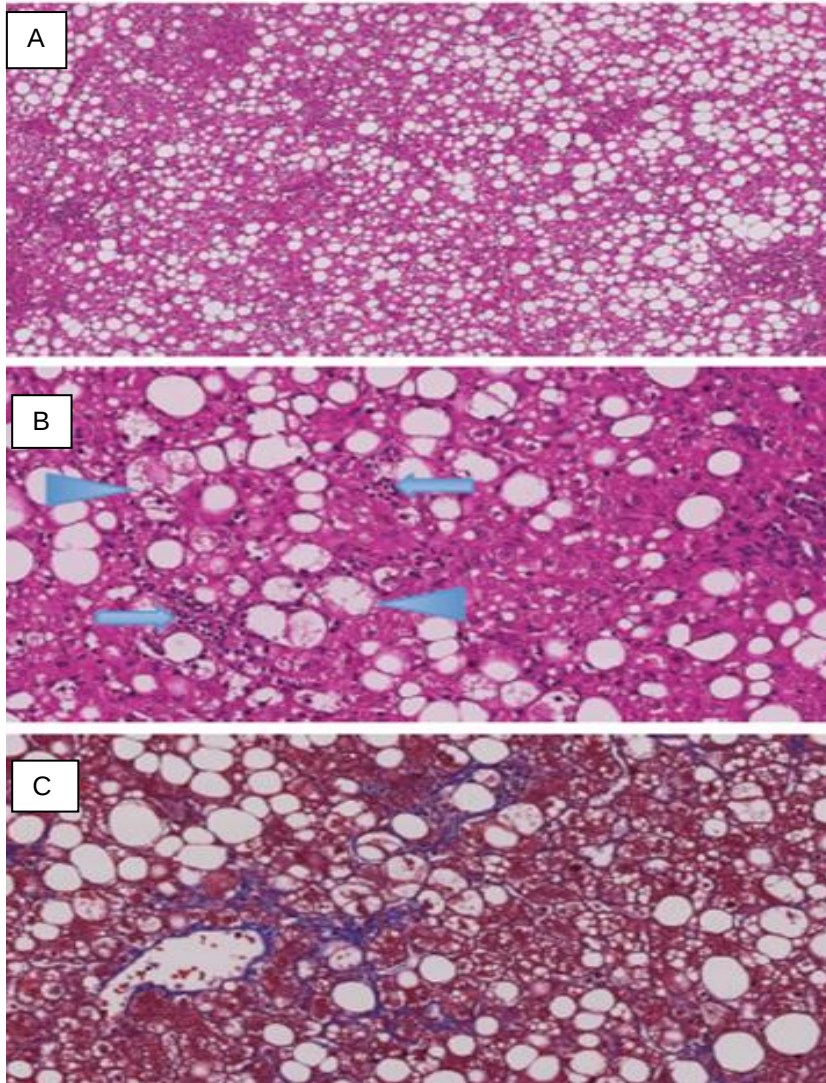
La NASH est caractérisée par l'association d'une stéatose (**Figure 1, A**), d'un infiltrat inflammatoire polymorphe (macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) dans la zone centro-lobulaire hépatique et de signes de souffrance hépatocellulaire (ballonisation/clarification hépatocytaire, apoptose ou nécrose) (**Figure 1, B**) [7].

D'autres caractéristiques histologiques peuvent être observées mais ne sont pas nécessaires ou spécifiques au diagnostic (inflammation portale, infiltrats polymorphes à prédominance de polynucléaires, corps de Mallory-Denk, corps apoptotiques, vacuoles cytoplasmiques claires, stéatose micro vésiculaire et méga mitochondries).

La NASH peut être associée à des lésions de fibrose allant de la fibrose légère (F1) à la cirrhose (F4) (**Figure 1, C**).

Cette fibrose est de localisation particulière, d'abord en région péri centro-lobulaire (zone 3) puis sinusoïdale avant une extension en pont marquant la cirrhose. Les lésions sont réparties de manière inhomogène dans le foie [8] (**Annexe 2**)

Figure 1 : Histologie de la NAFLD, d'après Anty et al, 2017 [9]



3. Scores histologiques

Plusieurs scores histologiques sont utilisés en pratique clinique et en recherche.

Le score METAVIR, communément utilisé et validé dans les hépatites chroniques virales B et C ne l'est pas dans la NAFLD du fait d'un taux de discordance de 70 % pour les F2/F3 [10].

Deux nouveaux scores dédiés ont été créés :

- Le score de Kleiner ou NAS (*NAFLD Activity Score*) [11]. Ce score prend en compte le pourcentage de stéatose (0 à 3), l'inflammation (0 à 3) et la ballonnisation des

hépatocytes (0 à 3). Cependant, il n'a pas de valeur diagnostique mais pronostique pour évaluer la sévérité de la maladie et l'efficacité des traitements.

- *Bedossa et al.* [12] en 2012 ont mis au point le score SAF (Stéatose Activité Fibrose). Il regroupe 3 items : la Stéatose (S0 à S3), l'Activité (somme de l'inflammation cotée de 0 à 2 et de la ballonnisation cotée de 0 à 2) et la Fibrose (F0 à F4 selon la définition de Kleiner, tableau 1). Ce score SAF peut être utilisé pour diagnostiquer une NASH (association d'une stéatose ≥ 1 et d'une activité (somme du score inflammation + ballonnisation) ≥ 2 comportant au moins 1 point pour l'inflammation et au moins 1 point pour la ballonnisation). Le SAF permet de classer simplement les lésions hépatiques et a une bonne reproductibilité entre pathologistes. De plus, le score d'Activité est discriminant avec un diagnostic de NASH certain si le score est supérieur à 2.

Tableaux 1 et 2 : Les scores histologiques de NAFLD, d'après Anty et al, 2017 [7,9, 11, 12]

Fibrose de 0 à 4 :
0 : normal
1 a : fibrose péri-centrolobulaire discrète
1 b : fibrose péri-centrolobulaire modérée
1 c : fibrose péri-portale
2 : fibrose sinusoidale, péri-centrolobulaire et péri portale
3 : septa fibreux
4 : cirrhose

Tableau 1 : Fibrose selon la classification de Kleiner

Tableau 2 : Scores NAS et SAF

Score NAS (NASH CRN)			Score SAF (Bedossa et al.)		
Stéatose	Inflammation Nombre foyer /grossissement 200	Ballonisation des hépatocytes	Stéatose	Inflammation Nombre foyer/ grossissement 200	Ballonisation des hépatocytes
0 : < 5 %	0 : 0	0 : absence	0 : < 5 %	0 : 0	0 : absence
1 : 5-33 %	1 : < 2	1 : quelques cellules	1 : 5-33 %	1 : ≤ 2	1 : taille de l'hépatocyte ballonné < 2 hépatocytes normaux
2 : 34-66 %	2 : 2-4	2 : nombreuses cellules	2 : 34-66 %	2 : > 2	2 : taille de l'hépatocyte ballonné ≥ 2 hépatocytes normaux
3 : 67-100 %	3 : > 4		3 : 67-100 %		
Score NAS = Stéatose + Inflammation + Ballonisation Score NAS entre 0 et 2 : « Non NASH » Score NAS entre 3 et 4 : « NASH borderline » Score NAS ≥ 5 : « NASH »			Score SAF : Stéatose S0-S3, Activité (Inflammation + Ballonisation) A0-A4, Fibrose F0-F4 (selon la définition NASH CRN du tableau 1)		

II- Données épidémiologiques

La distribution mondiale de la NAFLD s'explique par son lien étroit avec le diabète et l'obésité, pathologies ayant atteints le rang d'épidémie.

Les données les plus fiables dans les études épidémiologiques reposent sur la présence d'une stéatose à l'imagerie et non sur les perturbations du bilan hépatique telles que l'augmentation de la GGT du fait de la fréquente normalité de ces tests dans un contexte de NAFLD [13].

Les données actuelles sont donc imprécises du fait d'un dépistage encore non organisé et sans recommandation validée.

Younossi et al. [14] ont mené une méta analyse en 2016 permettant d'obtenir des données épidémiologiques majeures dont certains chiffres sont à retenir.

Ainsi, la prévalence de la NAFLD serait de 25.24 % de la population adulte mondiale [14]. De façon plus précise, l'incidence serait de 13.5% en Afrique, 27.4% en Asie, 23.7% en Europe, 31.8% en Moyen-Orient, 24.1% en Amérique du Nord et 30.4% en Amérique du sud.

La NASH serait décrite chez 1.5 à 6.45% de la population générale et environ 15 à 20% des personnes avec une NAFLD aurait une NASH.

On note une importante association avec les comorbidités métaboliques créant des implications pour la gestion clinique de la maladie.

En effet, l'obésité est présente chez 51% des individus avec une NAFLD et chez 82% des patients ayant une NASH.

La prévalence du syndrome métabolique chez les patients avec NAFLD est de 41% et de 71% chez les patients avec NASH.

Le diabète a lui été identifié chez 23% des patients avec NAFLD et chez 47% des patients avec NASH, dépassant la prévalence dans la population générale. Cette constatation invite à se pencher plus spécifiquement sur l'association entre le diabète et la stéato-hépatite.

Tableau 3 : Prévalence des anomalies métaboliques au cours de la NAFLD et de la NASH à travers le monde [14]

	NAFLD	NASH
Obésité	51 %	82 %
Diabète de type 2	23 %	47 %
Hyperlipidémie/ dyslipidémie	69 %	72 %
Hypertension artérielle	39 %	68 %
Syndrome métabolique	41 %	71 %

On remarque également que la prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge : 22,4 % chez les 30-39 ans, 26,5 % chez les 40-49 ans, 27,4 % chez les 50-59 ans, 28,9 % chez les 60-69 ans et 34 % chez 70-79 ans.

Tous ces éléments démographiques font de la NASH la deuxième cause de transplantation hépatique aux Etats-Unis. Elle est annoncée comme future première cause d'ici 2025 [15].

Il n'existe pas encore de données épidémiologiques globales sur la NAFLD en France. Une étude est en cours, menée par Lawrence Serfaty *et al* en vue d'estimer la prévalence de la NAFLD chez les sujets inclus dans la cohorte CONSTANCES à partir de scores biochimiques non invasifs [16].

III- Physiopathologie

La NAFLD est une maladie complexe et hétérogène impliquant de nombreux paramètres notamment environnementaux, génétiques et épigénétiques.

Une alimentation déséquilibrée, riche en calories, en acide gras saturés ou en fructose industriel est associée à une prise de poids. L'ensemble de ces facteurs, surajouté à une sédentarité et un défaut d'activité physique ont pour conséquence un stockage dans le tissu adipeux.

Les principaux mécanismes en jeu dans la NAFLD sont détaillés par la suite.

1. L'insulino-résistance : cause et conséquence

L'insulino-résistance correspond à une diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles.

Chez l'homme, on distingue le tissu adipeux viscéral (profond) et le tissu adipeux sous cutané (superficiel). Le tissu adipeux profond stocke les lipides en post prandial et les libère à la demande à distance des repas sous forme d'acides gras libres pour fournir de l'énergie aux muscles et au foie.

L'augmentation du tissu adipeux s'accompagne de différentes anomalies.

En effet, le premier élément est l'apparition d'une inflammation locale entraînant une production d'adipokines à tendance pro-inflammatoires (Interleukine-6, leptine et *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*). Cela engendre une augmentation de la lipolyse responsable d'un relargage massif d'acides gras dans la circulation veineuse systémique (issu du tissu adipeux sous cutané) et portale (issu du tissu adipeux viscéral).

Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néo-glucogénèse hépatique. Les acides gras s'accumulent dans les hépatocytes sous forme de triglycérides aboutissant à la stéatose.

Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose dans le phénomène d'oxydation : les acides gras libres sont oxydés en priorité,

entraînant une production accrue d'acetyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse.

Cela entraîne une diminution du stockage et de l'utilisation du glucose au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il existe une stimulation de la néo-glucogénèse concourant à l'augmentation de la glycémie voir à l'apparition d'un diabète de type 2 par épuisement des cellules insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans [17].

2. La stéatose

L'accumulation diffuse ou focale de graisse, essentiellement les triglycérides, dans le cytoplasme des cellules hépatiques, définit la stéatose, telle que vue en histologie.

On distingue habituellement deux formes, selon la taille des dépôts lipidiques :

- macro vésiculaire (vacuoles ayant une taille supérieure au noyau cellulaire, le refoulant), fréquente et de bon pronostic.
- micro vésiculaire (vacuoles ayant une taille inférieure au noyau cellulaire), rare et plus grave.

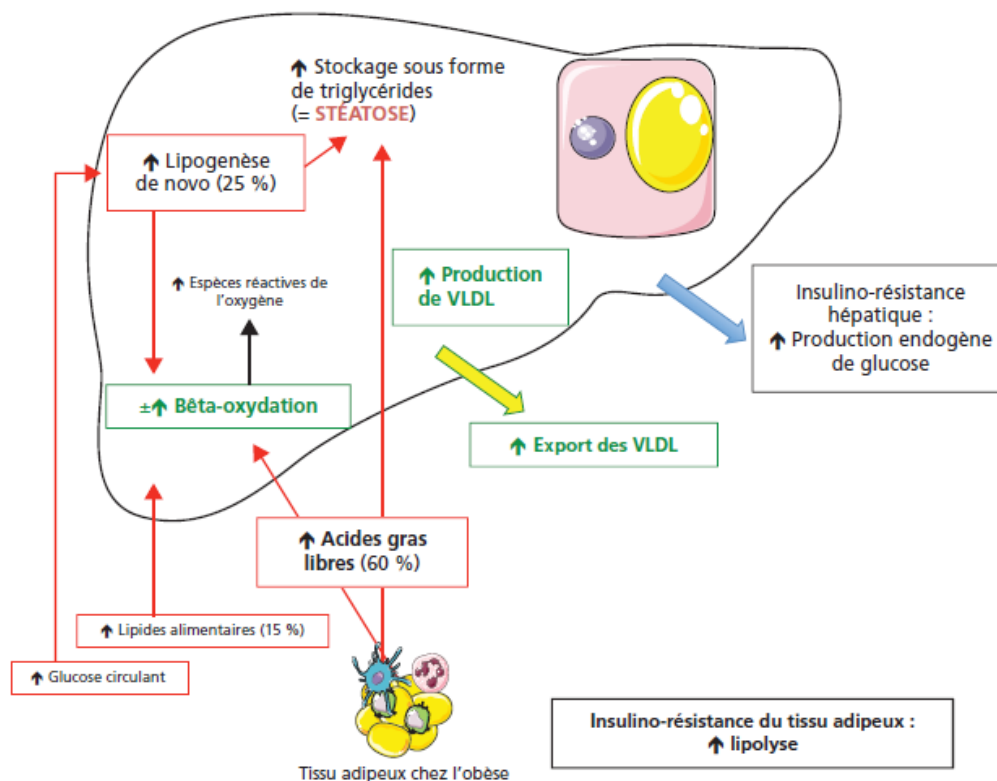
Les principales causes de stéatose macro vésiculaire sont l'obésité, le diabète, l'intoxication alcoolique alors que la stéatose micro vésiculaire peut être vue au cours d'intoxications médicamenteuses, de la stéatose aigue gravidique ou du syndrome de Reye.

Au cours de la NASH, il existe une augmentation de la bêta oxydation au niveau hépatique participant au stress oxydatif. Lorsque les mécanismes de défenses anti-oxydantes sont dépassés, ce stress oxydatif devient délétère et altère les mitochondries.

L'accumulation de lipides lipotoxiques va aggraver la dysfonction mitochondriale, le stress cellulaire et l'inflammation conduisant à une souffrance voire une mort hépatocytaire. La mort hépatocytaire active des *damage-associated molecular patterns* (DAMP) qui peuvent activer les cellules inflammatoires hépatiques (notamment les cellules de Kupffer) provoquant des lésions cellulaires.

L'ensemble de ces signaux cellulaires vont activer les cellules stellaires en myofibroblastes responsables de la production de collagène puis de fibrose.

Figure 2 : Représentation schématique du développement de la stéatose hépatique, d'après Anty et al, 2017 [9]



VLDL : very low density lipoprotein

3. Rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes se trouvant dans le tube digestif (environ 10^{14} individus).

Les modifications de cette flore intestinale ont une implication dans l'apparition de nombreuses maladies systémiques comme l'obésité, le diabète et la NAFLD.

Des études réalisées sur modèles murins ont démontré que ce microbiote intestinal influence le métabolisme de l'hôte [18, 19].

Dans la NAFLD, la dysbiose intestinale observée entraînerait une augmentation des débris bactériens dans la circulation portale, les PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) et les lipopolysaccharides (LPS). Ces éléments activeraient les macrophages hépatiques via des récepteurs spécifiques TLR (*Toll Like Receptor*) et favoriseraient l'apparition de lésions de NASH [20].

Boursier et al. [21], en 2016, ont étudié le microbiote intestinal de 57 patients ayant une NAFLD prouvée histologiquement. La composition taxonomique a été déterminée en utilisant le séquençage du gène de l'ARN ribosomique 16S des échantillons des selles des patients.

Le genre *Bacteroides* était indépendamment associé à la NASH alors que le genre *Ruminococcus* était corrélé au stade de fibrose.

Ainsi, l'analyse du microbiote fournit des pistes thérapeutiques potentielles ciblant ces bactéries.

4. Facteurs génétiques

On estime que 40% du déterminisme de la NAFLD est d'origine génétique [22].

Dans une méta analyse de 2011, il a été montré que le polymorphisme du gène *PNPLA3* (*Patatin-Like Phospholipase domain-containing Protein 3*), protéine impliquée dans l'hydrolyse des triglycérides dans les hépatocytes, était associé à la stéato-hépatite avec un Odds Ratio (OR) à 3,48 et à la fibrose avec un OR à 3,2 [23, 24].

En 2014, un autre gène a été identifié comme modificateur de la maladie, le gène *TM6SF2* (*Transmembrane 6 superfamily 2*), également associé au degré de stéatose et à la fibrose. Il aurait également une utilité clinique pour déterminer la morbidité de cause hépatique vs de cause cardiovasculaire [25,26].

Encore plus récemment, un troisième gène a été identifié, le gène *MBOAT7-TMC4* (*membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7- transmembrane channel-like 4 gene*)[27].

L'ensemble de ces gènes est associé aux différents stades de la NAFLD et cela indépendamment de l'insulino-résistance.

IV- Histoire naturelle

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la NAFLD a permis de mieux cerner son évolution naturelle.

1. Evolution vers la fibrose

La stéatose est présente chez environ 80 % des « NAFLD ». La stéato-hépatite, quant à elle, touche 20 % des patients atteints de « NAFLD ».

Les patients avec une stéatose « pure », c'est-à-dire sans inflammation ni ballonnisation hépatocytaire associées ont un risque évolutif faible vers la fibrose significative ou la NASH mais ce risque est tout de même bien présent [28,29]. La progression moyenne dans la NAFLD vers un stade de fibrose se fait sur 7,7 ans (IC 95%, 5,5-14,8).

La fibrose hépatique est le principal facteur pronostique de la mortalité hépatique et globale [30].

Les taux d'incidence de la mortalité hépatique et de la mortalité globale chez les patients seraient respectivement de 0,77 (IC 95 % : 0,33-1,77) et 15,44 (IC 95 % : 11,72-20,34) pour 1000 personnes-années.

Dans la méta-analyse de Younossi et al [14], le taux annuel moyen de progression de la fibrose chez les patients avec NASH était de 0,09 (IC 95% : 0,06-0,12).

Cependant, les lésions de stéatose, de NASH voir même de fibrose aux stades initiaux peuvent être réversibles (montrés en cas de chirurgie bariatrique, perte de poids $\geq$ 8-10 % du poids initial).

2. Complications et mortalité

L'apparition d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients suivis pour une NAFLD est le deuxième enjeu hépatique majeur.

L'incidence annuelle du CHC chez les malades avec NAFLD et NASH était respectivement de 0,44 (IC 95 % : 0,29-0,66) et de 5,29 (IC 95 % : 0,75-37,56) pour 1000 personnes-années [14].

Habituellement, le CHC complique une cirrhose. Cependant, 30 % des CHC apparaissent hors cirrhose, voire hors NASH (sur stéatose simple) [31].

Cela souligne la nécessité de définir les patients avec une NAFLD sans cirrhose devant bénéficier d'un dépistage du CHC dans les années futures.

Annuellement, environ 9% des patients avec NASH évoluent vers la cirrhose (6-12%). Parmi eux, 2,6% développent un CHC.

Dans une étude italienne multicentrique comparant les CHC sur NAFLD vs les CHC sur hépatite C, on remarquait que les CHC sur NAFLD étaient détectés à un stade plus tardif avec par conséquent un pronostic plus péjoratif. Cependant, après appariement des patients, le taux de survie restait similaire entre les deux groupes [32].

Malgré la morbidité hépatique, les causes de mortalité dans la NASH sont en premier lieu d'origine cardio-vasculaire, puis viennent les cancers extra-digestifs. Les causes hépatiques sont à la 3^{ème} place [33].

La mortalité cardio-vasculaire augmente parallèlement au stade de fibrose (augmentation du risque relatif en cas de fibrose avancée) [34].

Les cancers plus fréquemment associés à la NASH sont semblables à ceux des cohortes de patients obèses et diabétiques : cancers du colon, du pancréas et du sein. Aucun programme de dépistage spécifique n'est reconnu à l'heure actuelle.

Cette mortalité peut être aggravée chez les patients avec NAFLD ayant des co-morbidités comme le diabète ou un syndrome métabolique responsables d'une progression plus rapide de la maladie hépatique [35-38].

V- Le diabète, une association à risque

La prévalence de la NAFLD chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) est très élevée. En effet, certaines études ont suggéré que jusqu'à deux tiers des patients diabétiques avaient une NAFLD [39, 40] et il existe plus de 2 millions de diabétiques en France.

Le foie joue un rôle clé dans la physiopathologie du DT2 car il contribue de façon importante au développement de l'insulino-résistance, élément central dans le développement d'une hépatosidérose dysmétabolique [41].

L'indice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of insuline resistance*) est un index permettant de calculer l'insulino-résistance basée sur la formule : glycémie $\times$ insuliniémie/22,5 [42]. Chez les patients non diabétiques, cet index sert de marqueur indirect de l'insulino-résistance.

La progression de la maladie hépatique était associée à la persistance ou à l'aggravation des anomalies métaboliques, incluant l'indice HOMA-IR [43, 44].

Cette observation a été confirmée dans une étude réalisée en 2015, où un nombre important de patients diabétiques de type 2 connus, en surpoids ou obèses avait une NAFLD sans aucune anomalie de leur bilan hépatique [45, 46].

Plusieurs études récentes ont montré que les patients avec NAFLD et un diabète de type 2 non contrôlé avaient une fibrose plus avancée et un taux plus élevé de ballonnisation hépatocytaire en histologie [47-50].

De plus, la mortalité toutes causes confondues des patients diabétiques avec NAFLD est trois fois plus élevée que celle des patients NAFLD non diabétiques [43].

Par ailleurs, la présence d'une NAFLD chez les diabétiques de type 2 est non seulement associée à un mauvais contrôle de la glycémie, mais aussi aux complications microvasculaires et macrovasculaires, telles que les rétinopathies, les néphropathies et les maladies cardiovasculaires, en plus d'une augmentation de la mortalité globale [51-54].

Un dépistage systématique de la NAFLD chez les patients diabétiques est donc indispensable.

VI- Démarche diagnostique

1. Circonstances diagnostiques

Les recommandations de pratique clinique de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL), l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et l'*European*

Association for the Study of Obesity (EASO) sur la prise en charge de la stéatopathie métabolique, révisée en 2016, impliquent de rechercher une NAFLD chez tous les patients ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire notamment un surpoids ou une obésité, un diabète de type 2 ou des troubles de la régulation glycémique ou un syndrome métabolique [55].

Celles-ci rejoignent les recommandations américaines les plus récentes, révisées en 2018 [56].

Des perturbations du bilan hépatique (élévation de l'ALAT, ASAT et/ou GGT) doivent être également un point d'appel.

A l'inverse, la découverte d'une stéatose hépatique implique de rechercher systématiquement les différents paramètres du syndrome métabolique.

2. Causes secondaires et comorbidités hépatiques

a. Eliminer une cause secondaire

Il est nécessaire d'effectuer un interrogatoire précis et certains examens complémentaires selon les données clinico-biologique afin d'éliminer les causes secondaires de NAFLD.

Celles-ci comportent la prise de médicaments stéatogènes (corticoïdes, tamoxifène, amiodarone, méthotrexate..), la maladie de Wilson, une pullulation microbienne intestinale, une nutrition parentérale, l'hypopituitarisme, l'hypothyroïdie et plus exceptionnellement un déficit en lipase acide lysosomal (stéatose chez le sujet jeune sans facteur de risque métabolique).

b. Rechercher les comorbidités hépatiques

La recherche d'une consommation d'alcool est le premier élément important car l'association d'une NAFLD et d'une consommation d'alcool est relativement fréquente. En effet, une consommation d'alcool supérieure à 50g/jour contribue certainement à la formation de stéatose.

La consommation considérée à risque est définie par une consommation supérieure à 20g/jour chez la femme et à 30g/jour chez l'homme.

Il faut également éliminer les causes « classiques » d'atteinte hépatique : hépatites virales B et C, l'hémochromatose, l'hépatite auto-immune, la cholangite biliaire primitive...

3. Explorations complémentaires

a. Imagerie

L'échographie est l'examen radiologique de première intention à visée diagnostique car elle permet de détecter une stéatose modérée à sévère et permet d'éliminer d'autres causes hépatobiliaires.

Les recommandations 2016 de l'EASL préconisent la combinaison d'un test de biomarqueurs sériques et d'une mesure de l'élastographie impulsionnelle hépatique (FibroScan®, sonde M ou sonde XL spécialement développée pour les patients obèses) pour évaluer la fibrose hépatique [55].

b. Marqueurs sériques

Les examens biologiques de routine ne suffisent pas pour poser le diagnostic de NAFLD. En effet, certains paramètres comme les phosphatases alcalines ou la bilirubinémie sont généralement normales. L'augmentation isolée de la ferritine (saturation de la transferrine normale) est présente dans 20 à 50% des cas.

Cela a conduit au développement d'outils appelés « tests non invasifs de fibrose ». Ces tests reposent sur l'obtention de scores composites via un algorithme à partir de dosages sanguins ou avec l'élastographie impulsionnelle ultrasonore.

Le premier outil d'évaluation indirecte de la fibrose repose sur les marqueurs sériques.

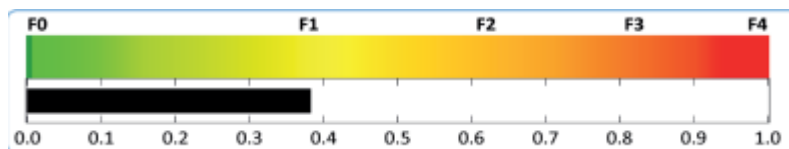
Il existe différents test sériques, certains gratuits (NAFLD fibrosis score, FIB-4) et d'autres commerciaux (ELF®, FibroTest®, FibroMeter®).

Ces tests sont performants dans la distinction de la fibrose extensive ($\geq F3$) par rapport à la fibrose non extensive mais ne le sont pas pour la fibrose significative ($\geq F2$) ou tout stade de fibrose ($\geq F1$) par rapport à l'absence de fibrose [57].

Celui utilisé dans notre service, le FibroMeter® NALFD est réalisé à partir des données cliniques (poids, âge du patient) et des résultats d'analyse de 5 marqueurs sanguins (Plaquettes, ASAT, ALAT, Ferritine, Glycémie). Deux marqueurs supplémentaires peuvent être utilisés (acide hyaluronique et taux de prothrombine) afin de déterminer l'étendue de la fibrose hépatique en pourcentage.

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de graphique (cf figure ci-dessous).

Figure 3 : Résultats du Fibromètre®



Le Fibromètre® est un des examens les plus performants dans le diagnostic de la fibrose $\geq F2$ [58]. Sa sensibilité est de 78%, sa spécificité de 95%, sa valeur prédictive négative de 92% et sa valeur prédictive positive de 91%.

c. Elastographie hépatique

Le deuxième outil d'évaluation indirecte de la fibrose est le Fibroscan®. Il s'agit du test physique d'évaluation de l'élasticité hépatique le mieux évalué dans la NAFLD [59, 60].

Cet examen permet d'évaluer la « dureté » du foie (exprimée en kilopascal, kPa) et l'atténuation ultrasonore (exprimée en décibel/mètre, Db/m). Il se pratique sur un patient allongé sur le dos, le bras droit relevé derrière la tête et à jeun depuis au moins 2 heures. L'examen comprend 10 mesures successives par le biais d'une sonde positionnée perpendiculairement à la surface de la peau au niveau d'un espace intercostal. L'examen est totalement indolore.

Les résultats sont exprimés en kiloPascals avec des valeurs comprises entre 2,5 et 75 kPa.

Lorsque la valeur d'élasticité hépatique est inférieure à 7 kPa, il est probable qu'il n'existe pas de fibrose ou une fibrose minime (F0-F1 selon le score Metavir). Lorsque la valeur d'élasticité hépatique est supérieure à 10 kPa, la fibrose est probablement sévère (F3-F4), et lorsque la valeur est supérieure à 14 kPa, l'existence d'une cirrhose est très probable.

L'un des principaux inconvénients de ce test est l'incertitude des résultats chez les patients avec un IMC élevé et/ou un périmètre abdominal trop important. Chez ces patients, il faut utiliser la sonde XL afin de réduire le taux d'échec qui reste élevé (35%) [61].

D'autres tests nécessitent des études complémentaires de validation : la méthode ARFI (*acoustic radiation force impulse*), la *2Dshear wave elastography* (Aixplorer™) et l'élastographie par résonnance magnétique.

Il a été démontré récemment que l'association du test sérique FibroMeter™ et de l'élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée (VCTE™) (FibroMeter VCTE) avait une bonne performance diagnostique chez les patients atteints d'hépatite virale chronique (B,C) ou atteints de stéatose métabolique [62].

d. Place de la biopsie hépatique

Lorsque le résultat des tests non invasifs est non contributif ou discordant, une biopsie hépatique doit être proposée.

De la même manière, dans le cas où les méthodes non invasives sont en faveur de lésions de fibrose sévère ou de cirrhose, une biopsie hépatique de confirmation peut être réalisée.

La réalisation d'une biopsie hépatique reste encore difficilement acceptable par les comités d'éthiques à l'inclusion des patients dans des études de phase II ou III étudiant les effets des médicaments anti-NASH.

En effet, la réalisation de ce geste invasif expose à plusieurs risques qui nécessitent des informations appropriées aux patients participants à ces études notamment à propos des risques propres à chaque technique de ponction.

e. Perspectives

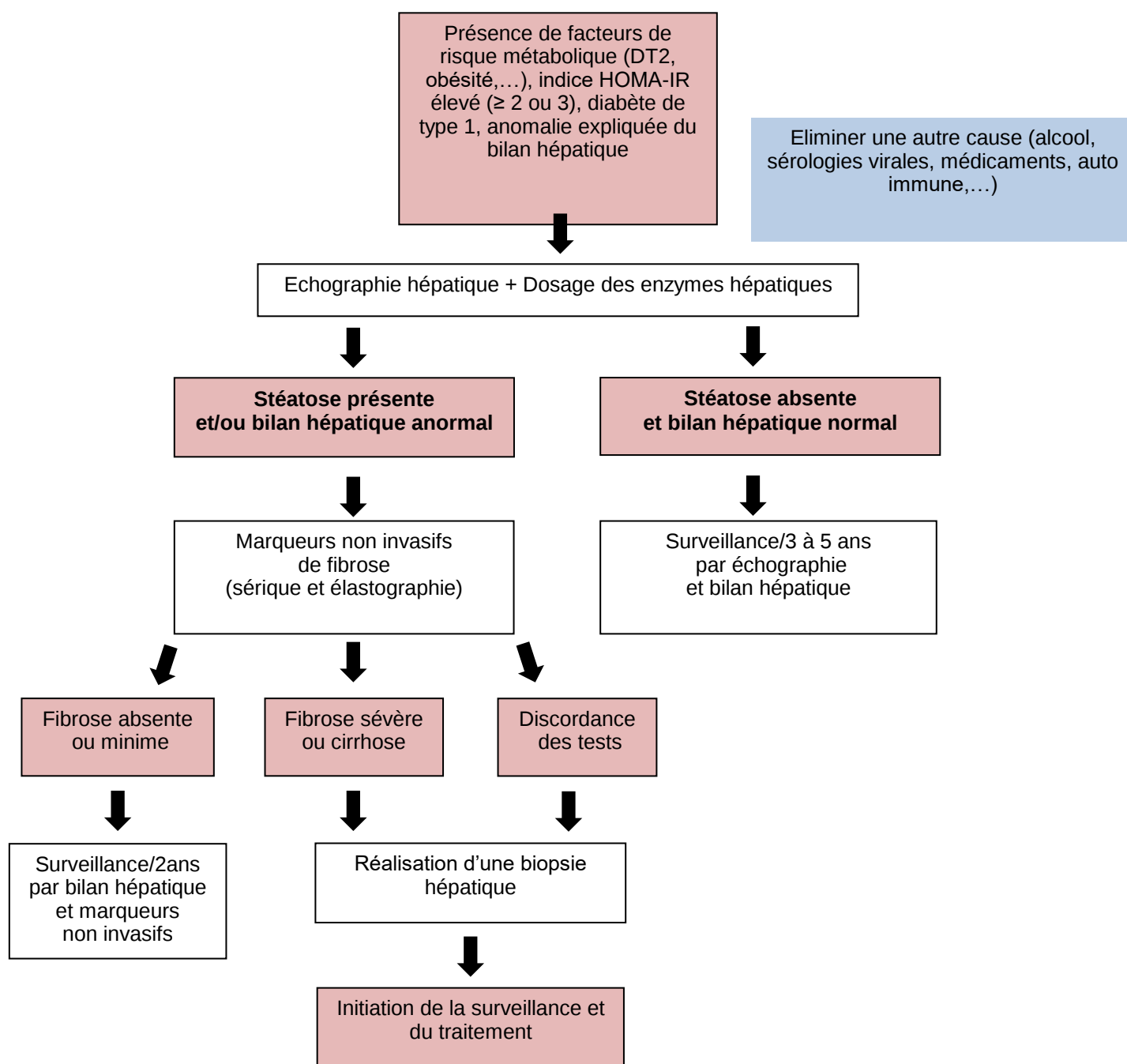
Aucun test ou marqueur avec une bonne performance diagnostique n'a été validé à large échelle [55].

Boursier et al [63] dans une étude récente parue en 2017 dans *Journal of Hepatology*, ont développé un test appelé *the easy liver fibrosis test* (eLIFT) utilisant des paramètres biologiques et physiques simples (âge, sexe, GGT, ASAT, plaquettes, TP).

En pratique clinique, le but d'eLIFT est d'être utilisé par n'importe quel médecin pour identifier les patients à risque de fibrose avancée qui nécessitent une évaluation plus poussée avec un test de fibrose plus précis, le FibroMeterVCTE. L'ensemble constitue l'algorithme eLIFT-FM VCTE. Celui-ci a une excellente sensibilité pour la détection des patients cirrhotiques et une bonne sensibilité pour la détection des patients atteints de fibrose avancée.

La démarche diagnostique dans la NAFLD est détaillée dans la figure suivante.

Figure 4 : Démarche diagnostique dans la NAFLD, d'après les recommandations EASL de 2016 [55]



VII-Traitements de la NAFLD

La prise en charge doit être globale et multidisciplinaire. L'étiologie multifactorielle rend difficile les traitements spécifiques de l'atteinte hépatique du syndrome métabolique.

1. Mesures non médicamenteuses

Le premier traitement non médicamenteux de la NAFLD va reposer sur la perte de poids grâce à l'optimisation des règles hygiéno-diététiques et l'activité physique. Un objectif de perte pondérale de 7 à 10% de masse corporelle semble efficace.

Il n'existe pas de régime spécifique recommandé, la restriction énergétique et l'exclusion des composants favorisant la NAFLD (produits transformés, aliments avec forte teneur en fructose) sont recommandés [55]. Une diminution de la ration calorique de 500 à 1000Kcal et la réalisation d'une activité physique de 150-200 minutes par semaine est proposée [64,65].

Le régime traditionnel méditerranéen a de nombreux effets bénéfiques car il optimise l'équilibre glycémique et améliore le métabolisme lipidique [66]. La consommation de café est plutôt protectrice de la stéatose [67, 68].

Le plus souvent, la prise en charge nutritionnelle doit s'adapter au cas par cas.

La consommation d'alcool doit être inférieure aux recommandations actuelles, à savoir 30g/j chez l'homme et 20g/jour chez la femme. L'arrêt de toute consommation d'alcool est impératif en cas de cirrhose ou de fibrose sévère [69].

L'ensemble des recommandations pratiques de l'EASL est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Traitement de la stéatohépatite non-alcoolique : des mesures hygiéno-diététiques à la chirurgie bariatrique. Hepato Gastro 2017 D'après Lassailly G, Gnemmi V, Baud G, Anty R [55]

Cibles	Recommandations
Restriction énergétique	Diminution de la ration calorique de 500 à 1 000 kcal afin d'induire une perte de poids de 500 à 1 000 g/semaine Objectif : perte de 7 à 10 % du poids initial Approche au long cours, à combiner avec l'augmentation de l'activité physique selon les principes de thérapie cognitivo-comportementale
Composition en macronutriments	Régime méditerranéen Régime pauvre en graisse et riche ou modéré en hydrate de carbone (par ex. : hydrates de carbone 64 %, lipides 22 % avec < 10 % de la ration calorique apportée par des acides gras saturés, protéines 14 %) Privilégier des hydrates de carbone à faible index glycémique
Apports en fibres	Au moins 5 portions de fruits ou légumes par jour (apport en fibres > 20 g/j)
Apports en fructose industriel	Éviter les sodas et les aliments riches en fructose industriel
Prise d'alcool	Garder des apports inférieurs aux recommandations (30 g/j chez l'homme, 20 g/j chez la femme)
Café	Pas de limitation hépatique
Exercice/activité physique	≥ 150-200 min./semaine d'activité physique modérée aérobie, en 3 à 5 sessions (marche rapide, vélo statique...) Les exercices en résistance sont aussi efficaces Le type d'activité physique doit dépendre des préférences du patient afin que celle-ci soit maintenue au long cours. Réduction de la sédentarité (temps passé assis ou allongé typiquement devant un écran).

L'augmentation de l'activité physique, notamment contre résistance et aérobie ainsi que la lutte contre la sédentarité améliore la stéatose hépatique même en l'absence de perte de poids. Des études ont en effet montré une diminution du contenu graisseux du foie mesuré par résonnance magnétique spectroscopique lors des séances d'aérobic ou d'exercice de résistance [70,71]. Les données restent cependant imprécises sur le type et l'intensité du travail musculaire à conseiller aux patients.

Malheureusement, l'efficacité à long terme des règles hygiéno-diététiques est décevante, avec seulement 6-10 % de patients obtenant une perte de poids de 10 % de masse corporelle à 2 ans [72].

2. Médicaments

Chez les patients diabétiques avec NAFLD, l'utilisation d'un traitement par metformine est possible même si celui-ci n'entraîne pas d'amélioration des transaminases ou de l'histologie hépatique [73].

L'utilisation du liraglutide®, agoniste du récepteur du *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1), est adaptée du fait de résultats encourageants publiés dans *Lancet* en 2015 montrant une diminution de la stéatose, de la stéato-hépatite et de la fibrose chez les patients avec NASH avec ou sans diabète de type 2 (Etude LEAN) [74].

Plusieurs thérapeutiques sont recommandées par les sociétés savantes américaines et européennes mais leurs indications ne sont pas validées en France. On retrouve dans ces traitements, la vitamine E, et le pioglitazone®. Cette dernière molécule a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour certains patients très sélectionnés présentant une NASH et un diabète de type 2.

La recherche de nouveaux médicaments anti-NASH est actuellement très active. Plusieurs traitements sont à l'épreuve dans des essais de phase III. L'acide obéticholique® (agoniste synthétique du récepteur Farsénoïde X) améliorerait l'insulino-résistance dans le diabète de type 2 et améliorerait les lésions de stéatose et de fibrose chez les patients avec NAFLD [75].

D'autres médicaments sont également en cours d'essais : l'élafibranor® (double agoniste du Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha et du PPAR delta), le cénicriviroc® (antagoniste du C-chemokine receptor type 2 (CCR2) et CCR5) et le selonsertib® (inhibiteur du apoptosis signal-regulating kinase 1) [76].

3. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique, notamment la *sleeve gastrectomy* ou le *gastric by pass* permettent une réduction du poids corporel et des complications métaboliques avec des résultats stables à long terme [77].

D'un point de vue histologique, la chirurgie bariatrique permet une résolution de la stéato-hépatite dans 85% des cas et de la fibrose dans 30 à 50% des cas [77, 78].

Ce traitement est également utile sur les co-morbidités associées à la NAFLD, ainsi, on constate une amélioration du diabète de 25% à 5 ans de la chirurgie contre 5% à 5 ans avec un traitement médicamenteux [79].

La place de la chirurgie bariatrique doit maintenant être mieux définie dans le positionnement thérapeutique du fait de son caractère invasif.

VIII- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'impact du diabète sur la sévérité de la fibrose chez les patients suivis pour une NAFLD au CHU de Poitiers.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs de risque d'une fibrose sévère dans cette même population ainsi que les facteurs favorisant l'aggravation de celle-ci.

Ces données pourront être comparées à celles déjà établies à l'échelle nationale et internationale, et serviront à potentialiser la prise en charge spécialisée et multidisciplinaire de ces patients dans un centre hospitalier de recours.

B- Matériel et méthodes

I- Population de l'étude

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients suivis pour une NAFLD au CHU de Poitiers entre janvier 2012 et décembre 2017.

Il s'agissait d'une étude rétrospective mono-centrique avec un recueil prospectif des données.

Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés de plus de 18 ans et être suivis pour une NAFLD, prouvés histologiquement ou non.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une infection virale B ou C ainsi que les causes secondaires de NAFLD :

- Prise de médicaments stéatogènes (corticothérapie, méthotrexate, amiodarone, tamoxifène, œstrogène, anti protéase du VIH)
- La consommation excessive d'alcool
- Causes nutritionnelles : nutrition parentérale ou dénutrition sévère
- Maladie de Wilson
- Pullulation microbienne intestinale
- Une a/hypo-bétalipoprotéïnémie
- Autres causes plus rares : hypopituitarisme ou hypothyroïdie

II- Données recueillies

1. Caractéristiques générales de la population

Pour chaque patient, ont été étudiées plusieurs caractéristiques générales :

- âge,
- sexe,
- indice de masse corporelle (IMC),
- tour de taille,
- diabète,

- hypertension artérielle,
- hypercholestérolémie,
- accident vasculaire cérébral/infarctus du myocarde/artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
- motif de consultation
- présence d'une stéatose à l'imagerie (échographie, scanner ou IRM).

La consommation d'alcool était relevée pour chaque patient lorsque l'information était disponible. Les patients ayant une consommation d'alcool supérieure aux seuils définis par l'HAS (soit >20g d'alcool/jour pour les femmes et >30g d'alcool/jour pour les hommes) étaient considérés comme consommateurs à risque, de même que les patients étant sevrés mais ayant eu une consommation antérieure à risque.

Les données biologiques les plus récentes de chaque malade étaient recueillies (ASAT, ALAT, GGT, Phosphatases alcalines, Ferritine, Albumine, glycémie à jeun, TP et plaquettes).

2. Analyse de la fibrose

Chaque patient inclus dans l'étude avait bénéficié de tests non invasifs (Fibroscan® et/ou Fibromètre®) et/ou d'une évaluation invasive de la fibrose par la réalisation d'une ponction biopsie hépatique.

La fibrose était classée en cinq stades de F0 à F4 selon les résultats du Fibroscan®, du Fibromètre® et de la biopsie hépatique.

Certains patients avaient bénéficié de plusieurs tests non invasifs entre janvier 2012 et décembre 2017. Toutes les données de ces tests ont été recueillies et analysées, de même que l'intervalle de temps en années entre les différents tests.

a. Données des tests non invasifs

i. Fibroscan®

Le Fibroscan® mesurait la « dureté » du foie qui variait en fonction de l'inflammation des tissus et du taux de fibrose. Plus le milieu était dur, plus son élasticité augmentait.

Pour chaque patient ayant bénéficié d'un Fibroscan®, était donc recueilli l'élasticité hépatique exprimé sous forme de kPa. Le résultat correspondait à la médiane de 10 mesures valides, compris entre 2,5 et 75 kPa.

Les critères de qualité du Fibroscan® étaient :

- l'interquartile range (IQR) qui apprécie la variabilité des mesures valides devait être inférieur à 30 % de la médiane si la valeur d'élasticité était $\geq 7,1$ kPa
- 10 mesures valides minimum
- Patient à jeun depuis au moins 2h

La fibrose était classée selon 5 stades selon les résultats obtenus, basés sur les dernières recommandations européennes [55]:

- F0 pour une élasticité comprise entre 0 et 6kPa
- F1 pour une élasticité comprise entre 6 et 7,1kPa
- F2 pour une élasticité comprise entre 7,1 et 8kPa
- F2-F3 pour une élasticité comprise entre 8 et 8,8kPa
- F3 pour une élasticité comprise entre 8,8 et 10,3kPa
- F3-F4 pour une élasticité comprise entre 10,3 et 11,6kPa
- F4 pour une élasticité comprise entre 11,6 et 75kPa

La mesure de l'élasticité hépatique se faisait par le biais de sondes dédiées à la morphologie du patient : sonde M pour les morphologies standards et sonde XL pour les patients en surpoids.

Malgré la sonde XL, il existait un certain nombre d'échec notamment pour des patients avec un tour de taille très augmenté, car ils ne remplissaient pas les critères de qualité.

ii. Fibromètre®

Dans notre population de patients, nous utilisons le plus souvent le Fibromètre NAFLD® permettant d'obtenir un score entre 0 et 1 correspondant à la probabilité d'avoir une fibrose significative ou une cirrhose (Figure 3).

Depuis 2014, le Fibromètre VCTE®, combinaison d'un score sanguin et de l'approche physique du Fibroscan® constitue un outil avec une performance diagnostique supérieure [80]. Certains patients ont bénéficié de cette technique. Selon les recommandations, son utilisation pour les patients dépendait du médecin prescripteur.

b. Ponction biopsie hépatique

Une ponction biopsie hépatique était réalisée chez certains patients. La majorité d'entre elles étaient réalisées du fait d'une discordance des tests non invasifs afin d'obtenir une preuve histologique du stade de fibrose.

Pour certain patients, des biopsies hépatiques étaient réalisées lors d'interventions chirurgicales autres telles qu'une chirurgie bariatrique ou une cholécystectomie (exemple : découverte fortuite d'un foie dysmorphique en per opératoire conduisant à une biopsie).

La biopsie hépatique non chirurgicale était réalisée soit par voie trans-jugulaire ou par voie transcutanée par un médecin du service ou un radiologue.

i. Biopsie transjugulaire

La biopsie hépatique par voie trans-jugulaire était réalisée en condition d'asepsie stricte, idéalement dans une salle de radiologie interventionnelle. La ponction de la veine jugulaire droite interne se faisait sous contrôle échographique avec une aiguille-cathéter de 18 Gauge après anesthésie locale à la lidocaïne 2%.

Après introduction d'un guide métallique, un introducteur de 9-French de 10 cm de long était placé selon la technique de Seldinger. Pour s'assurer que le cathéter était bien en place dans la veine hépatique droite, un contrôle angiographique sous fluoroscopie était effectué avec 10mL de produit de contraste iodé injectés à la main.

Arrivé au niveau du foie, la ponction était réalisée en aspirant un fragment de tissu, puis le cathéter était retiré.

ii. Biopsie transcutanée

Le patient étant couché sur le dos, un repérage échographique du foie était réalisé pour déterminer la zone de la ponction. Après une désinfection cutanée, on pratiquait une anesthésie locale (Xylocaïne) de la paroi au niveau d'un espace intercostal inférieur droit. La ponction hépatique était pratiquée par un trajet dans le foie avec une aiguille permettant de prélever par aspiration un échantillon hépatique.

Les résultats anatomopathologiques étaient analysés par un médecin anatomopathologiste expérimenté du CHU de Poitiers.

La fibrose était classée selon la classification de Kleiner (*Tableau 1*), selon les dernières recommandations EASL européennes [10, 55].

III- Critères de jugement

1. Principaux

Nous avons pris le parti que lorsque deux tests non invasifs de fibrose étaient discordants, le stade de fibrose attribué était le plus élevé (exemple : un patient dont le Fibromètre® ou le Fibroscan® répondait F2-F3 était classé en F3 de manière arbitraire).

Une fibrose sévère était une fibrose F3-F4 selon la classification de Kleiner.

2. Secondaires

L'aggravation de la fibrose était définie par le passage d'un stade n à un stade n+1 de fibrose selon la classification de Kleiner (*Tableau 1*).

Les différentes caractéristiques et facteurs de risque métabolique étaient étudiés pour évaluer leurs impacts sur la sévérité et l'aggravation de la fibrose dans cette même population. Ces facteurs étaient l'âge, le sexe, l'IMC, l'HTA, l'hypercholestérolémie, les antécédents d'AVC/AOMI/IDM et la consommation d'alcool.

IV- Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées sous forme de moyenne (écart-type) et les variables qualitatives sous forme de nombre (pourcentage).

La comparaison des variables quantitatives était effectuée grâce au T-test ou au test de Wilcoxon et celle des variables qualitatives avec le test du Chi-deux ou le test de Fisher.

L'analyse multivariée était réalisée grâce à une régression logistique et les résultats étaient exprimés sous forme d'Odds ratios ajustés.

Parmi les 477 patients analysés, 117 patients soit 25% de notre échantillon ont bénéficié d'au moins deux tests non invasifs de fibrose sur l'intervalle des 5 ans de l'étude. Nous

avons pu ainsi étudier l'évolution de la fibrose entre les différents tests (régression, stabilité, aggravation).

Le modèle de régression de Cox était utilisé sur cet échantillon de patients.

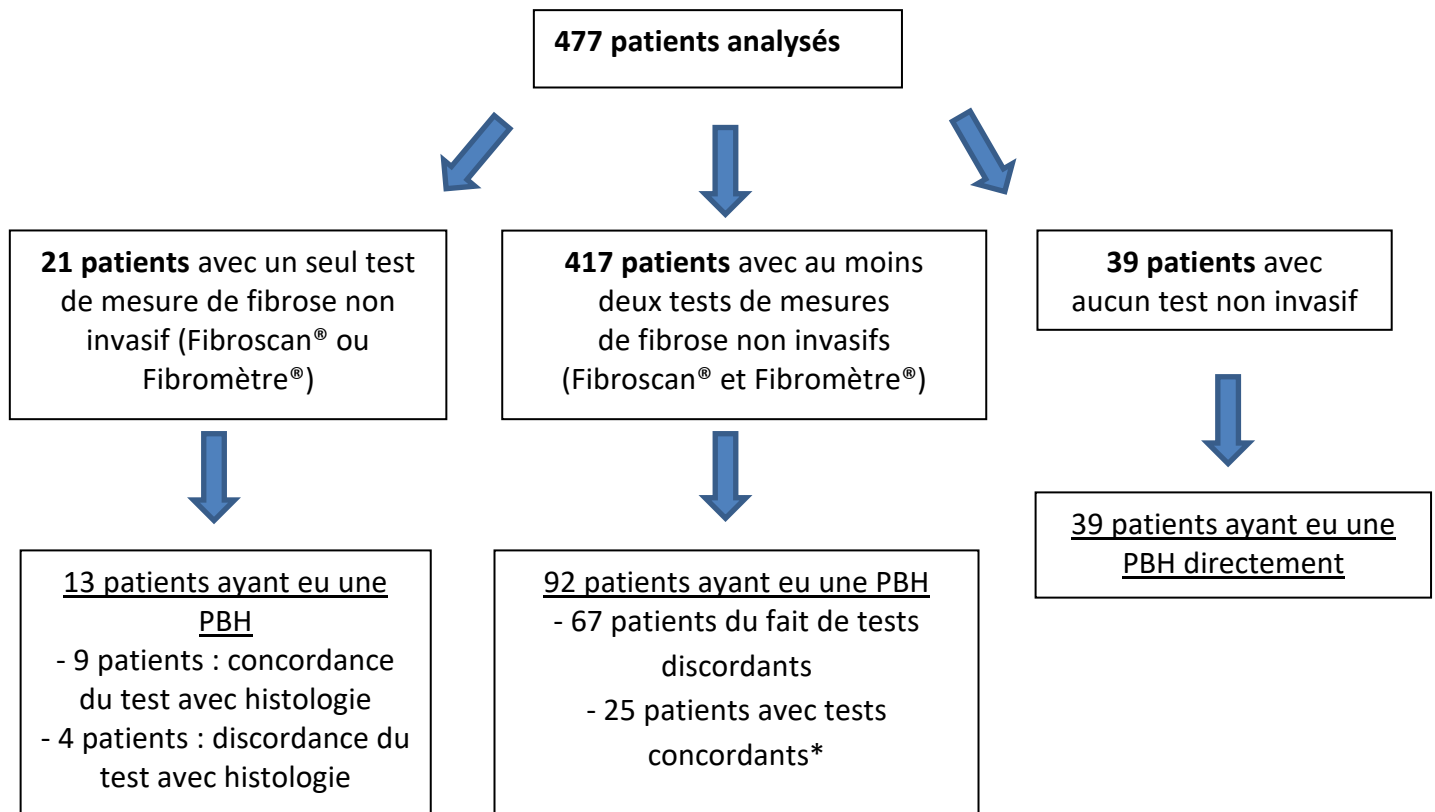
Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Ces analyses ont été réalisées via le logiciel R version 3.5.1.

C- Résultats

Entre janvier 2012 et décembre 2017, 477 patients ont été inclus dans l'étude. 417 patients ont bénéficié de plusieurs tests de mesure de fibrose non invasifs, 21 patients ont eu un seul test et 39 patients n'ont eu aucun test.

Figure 5 : Flow-chart



PBH : ponction biopsie hépatique

** Patients ayant eu des tests en faveur d'une fibrose significative avec indication de biopsie*

I- **Caractéristiques de la population**

1. Généralités

Entre janvier 2012 et décembre 2017, 477 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 5.

Il s'agissait principalement d'hommes (62,1 %) dont l'âge moyen dans la population était de 60 ans [19-86 ans].

La majorité des patients de l'étude étaient en surpoids (33,4%) voir obèses (51,2%).

Il y avait 206 patients diabétiques (43,2%).

23,2 % des patients déclaraient une consommation d'alcool sevrée ou actuelle.

Les valeurs biologiques moyennes étaient normales pour la bilirubine, les ASAT, les PAL, l'albumine, les plaquettes et le TP.

Par contre, ces valeurs étaient au-dessus de la normale pour la GGT (4,2N), la ferritine (2,1N) et la glycémie à jeun (1,04N).

Une stéatose était présente à l'imagerie pour 85,3% des patients.

Tableau 5 : Caractéristiques clinique et biologique de la population globale

Patients	Valeurs Données	Données manquantes (n)
Sexe, n (%)		
Féminin	181 (37,9)	0
Masculin	296 (62,1)	
Age, années, moyenne [écart]	60 [19-86]	0
Poids, kilogramme, moyenne [écart]	89,2 [50-180]	3
IMC, kg/m2, moyenne [écart]	31,5 [19-61]	34
Répartition, n (%)		
Entre 18,5 et 25kg/m2	68 (15,3)	
Entre 25 et 30kg/m2	148 (33,4)	
Entre 30 et 35kg/m2	136 (30,7)	
Entre 35 et 40kg/m2	56 (12,6)	
> 40kg/m2	35 (7,9)	
Tour de taille, cm, moyenne [écart]	106,8 [74-168]	289
Diabète, n (%)	206 (43,2)	0
HTA, n (%)	233 (48,8)	0
Hypercholestérolémie, n (%)	291 (61)	0
AVC/AOMI/IDM, n (%)	74 (15,5)	4
Consommation d'alcool, n (%)		0
Actuel	89 (18,6)	
Sevré	22 (4,6)	

CHC, n (%)	11 (2,3)	0
Stéatose à l'imagerie, n (%)	407 (85,3)	0
Biologie, moyenne		
Bilirubine (N : 1-17µmol/l)	9,6	71
ASAT (5-50 UI/l)	36,1	9
ALAT (5-50 UI/l)	50,1	3
GGT (5-36 UI/l)	150,9	96
PAL (35-104 UI/l)	80,8	106
Ferritine (20-200µg/l)	424,3	34
Albumine (35-52g/l)	43	300
Glycémie à jeun (0,65-1,15g/l)	1,2	11
Plaquettes (150-400 G/l)	230	1
TP (70-100%)	93,1	10

IMC : indice de masse corporelle

HTA : Hypertension artérielle

AVC : accident vasculaire cérébral

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

CHC : carcinome hépatocellulaire

ASAT : aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

GGT : gamma-glutamyl transpeptidase

TP : taux de prothrombine

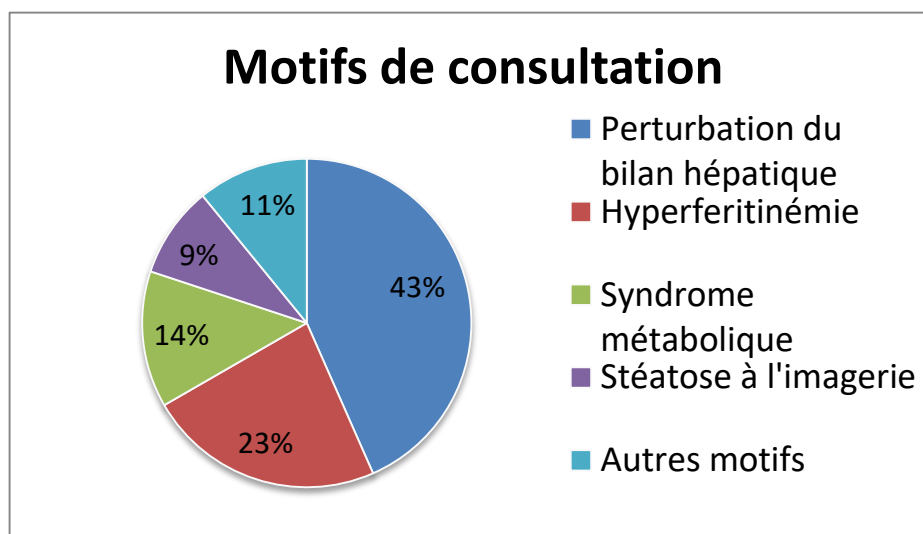
**Données manquantes*

2. Motifs de consultation

a. Population générale

Le principal motif de consultation dans la population de l'étude était les perturbations de bilan hépatique (43%). Les autres motifs étaient, par ordre de fréquence décroissante : une hyperferritinémie (23%), un syndrome métabolique (14%) ou encore une stéatose à l'imagerie (9%).

Figure 6 : Répartition des différents motifs de consultation



Parmi les autres motifs de consultation, on retenait une hypertension portale à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale (3%), dans le cadre du bilan d'un psoriasis (2%) ou encore la découverte d'une thrombopénie (2%).

Les motifs les plus rares (1% des patients) : le diagnostic macroscopique per opératoire, dans le cadre d'un bilan pré chirurgie bariatrique ou d'une thrombose porte.

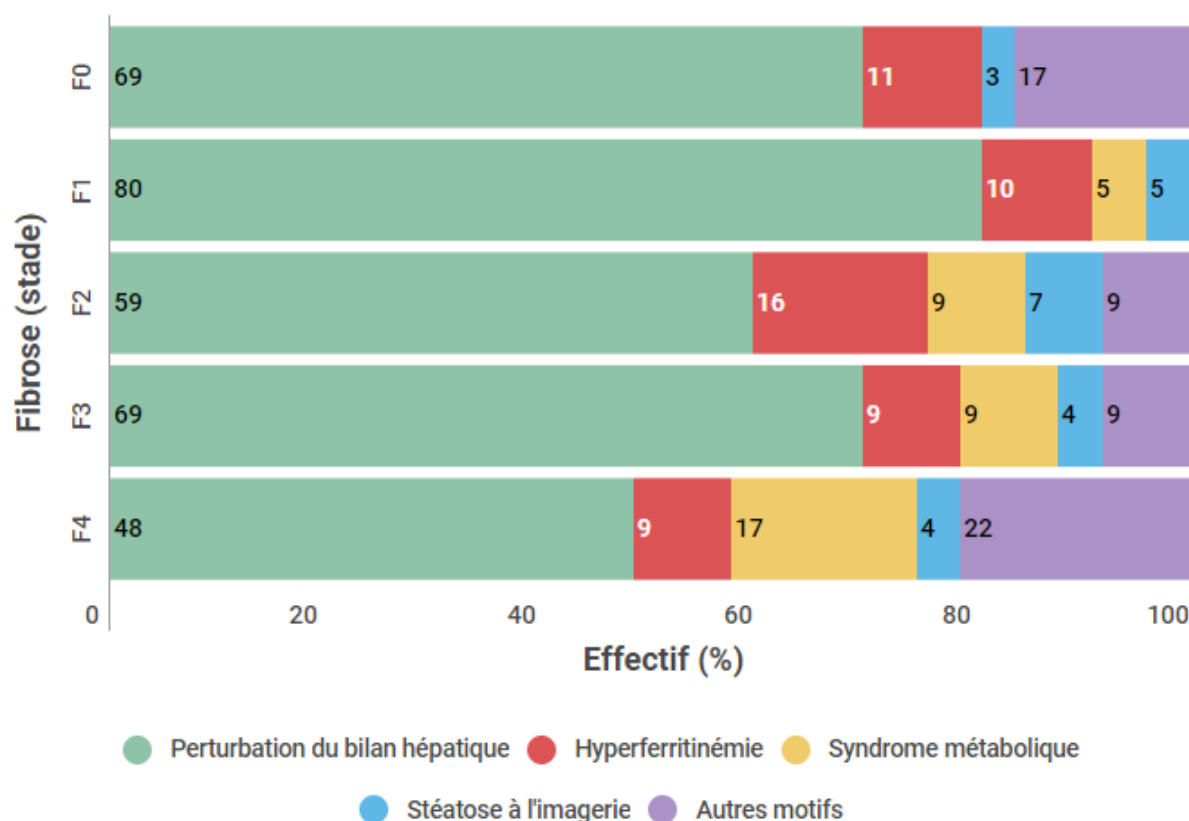
b. Selon le stade de fibrose

Afin de mieux caractériser les patients ayant une fibrose plus avancée, nous avons analysé le motif de consultation des patients selon leurs stades de fibrose.

Le motif le plus fréquent restait les perturbations du bilan hépatique quel que soit le stade de fibrose.

Pour les patients avec une fibrose F4, l'autre raison principale était la thrombopénie (13%).

Figure 7 : Motifs de consultation selon le stade de fibrose



3. Patients avec biopsie hépatique

144 patients ont eu une ponction biopsie hépatique, soit 30,2% des patients de l'étude. Ces malades étaient diabétiques dans 58,3% des cas, hypertendus dans 52,7% des cas et avaient une hypercholestérolémie dans 59,1% des cas. 30,5% d'entre-eux étaient classés F2. La fibrose significative (> F2) concernait 31,2% des patients, dans notre groupe.

Lorsque l'on comparait les patients ayant eu une biopsie hépatique (n=144) avec ceux ayant eu uniquement des tests non invasifs, il n'existait pas de différence statistiquement significative sur les caractéristiques cliniques ($p > 0,05$). On notait cependant une consommation d'alcool significativement supérieure chez les patients biopsiés ($p=0,045$). Sur le plan biologique, les patients ayant eu une biopsie hépatique présentaient de manière significative une augmentation de la GGT et des PAL comparativement à la population non biopsiée ($p < 0,001$).

Tableau 6 : Caractéristiques des patients ayant eu une PBH

	F0 (n=36) 25 %	F1 (n=19) 13, 2 %	F2 (n=44) 30,5 %	F3 (n=22) 15,2 %	F4 (n=23) 16 %
Sexe Masculin/Féminin	19/ 17	12/7	29/15	12/10	14/9
Diabète (nombre) (%)	12 (33,3)	9 (47,3)	32 (72,7)	13 (59)	18 (78,2)
HTA (nombre) (%)	15 (41,6)	7 (36,8)	27 (61,3)	13 (59)	14 (60,8)
Hypercholestérolémie (%)	19 (52,7)	9 (47,3)	30 (68,1)	13 (59)	14 (60,8)
AVC/AOMI/IDM (%)	4 (11,1)	4 (21)	11 (25)	4 (18,1)	6 (26)
IMC > 30kg/m2 (%)	19 (55,8)	11 (61,1)	21 (47,7)	11 (50)	15 (65,2)
Age (valeurs extrêmes) Moyenne	(22-77) 52	(19-79) 51	(44-83) 63	(43-86) 64	(44-85) 67

Parmi les 144 patients ayant eu une biopsie, 46 patients (32%) n'avaient bénéficié d'aucun test non invasif de fibrose.

Parmi les 98 patients ayant eu un ou plusieurs tests non invasifs : 46 patients n'avaient aucun des tests concordants avec l'histologie, 9 patients avaient une concordance des 2 tests avec l'histologie, 23 patients avaient un Fibroscan® concordant et 20 patients un Fibromètre® concordant.

La fibrose hépatique chez les patients ayant eu une biopsie hépatique n'était pas statistiquement plus sévère que chez les patients ayant eu uniquement les tests non invasifs ($p=0,07$).

II- Comparaison des patients diabétiques versus non diabétiques

1. Données cliniques

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients diabétiques et non diabétiques en termes de sexe ou de consommation d'alcool.

En revanche, les patients diabétiques présentaient significativement plus d'hypertension artérielle (67% vs 35%), d'hypercholestérolémie (69% vs 55%) et d'antécédents cardio-vasculaires marqués : AVC/AOMI/IDM (24% vs 9%).

Les patients diabétiques avaient un IMC et un tour de taille plus élevés que les patients non diabétiques. En effet seuls 4% des patients diabétiques avaient un IMC compris entre 18,5 et 25 (poids idéal selon l'OMS) contre 17% chez les patients non diabétiques. Il est important de noter que 11,2% des patients diabétiques étaient en obésité morbide avec un IMC > 40kg/m² (contre 5,3% pour les non diabétiques).

Les patients diabétiques étaient plus âgés que les non diabétiques avec 69% des patients de plus de 60 ans (versus 49% chez les non diabétiques).

La présence d'une stéatose à l'imagerie (échographie, IRM ou scanner) était statistiquement plus fréquente dans la population diabétique (92% vs 79%).

Tableau 7 : Comparaison des différents paramètres en fonction du statut diabétique, n=477

		Statut		
	Données Manquantes	DIABETIQUE n=206	NON DIABETIQUE n=271	p-valeur
Sexe, n(%)				0,5895 ^a
	Hommes	125 (60,7)	171 (63,1)	
	Femmes	81 (39,3)	100 (36,9)	
IMC, n(%)	34			<,0001 ^a
	< 18,5 kg/m2	0	0	
	Entre 18,5 et 25 kg/m2	8 (4,1)	35 (17,2)	
	Entre 25 et 30 kg/m2	42 (21,4)	91 (36,8)	
	Entre 30 et 35 kg/m2	71 (36,2)	75 (30,4)	
	Entre 35 et 40 kg/m2	53 (27)	33 (13,4)	
	> 40 kg/m2	22 (11,2)	13 (5,3)	
Age en classes, n(%)				<,0001 ^a
	< 30 ans	0	12 (4,4)	
	De 30 ans à 45 ans	13 (6,3)	35 (12,9)	
	De 45 ans à 60 ans	50 (24,3)	91 (33,6)	
	De 60 ans à 75 ans	114 (55,3)	105 (38,7)	
	≥ 75 ans	29 (14,1)	28 (10,3)	
Fibrose à la biopsie, n(%)				<,0001 ^a
	F0	12 (5,8)	24 (8,8)	
	F1	9 (4,4)	10 (3,7)	
	F2	32 (15,5)	12 (4,4)	
	F3	13 (6,3)	9 (3,3)	

F4			18 (8,7)	5 (1,8)	
Mode de diagnostic, n(%)	1				<,0001^a
Perturbation du bilan hépatique			82 (39,8)	125 (46,3)	
Syndrome métabolique			52 (25,2)	12 (4,4)	
Hyperferritinémie			29 (14,1)	82 (30,4)	
Stéatose à l'imagerie			16 (7,8)	27 (10)	
Autre			27 (13,1)	24 (8,9)	
HTA, n(%)					<,0001^a
Oui			138 (67)	95 (35)	
Non			68 (33)	176 (65)	
Hypercholestérolémie, n(%)					0,002^a
Oui			142 (69)	149 (55)	
Non			64 (31)	122 (65,6)	
Ponction biopsie hépatique, n(%)					<,0001^a
Oui			84 (40,8)	60 (22,1)	
Non			122 (59,2)	211 (77,9)	
AVC/AOMI/IDM, n(%)	4				<,0001^a
Oui			50 (24,3)	24 (9)	
Non			156 (75,7)	243 (91)	
Stéatose à l'imagerie, n(%)					<,0001^a
Oui			191 (92,7)	216 (79,7)	
Non			15 (7,3)	55 (20,3)	
CHC, n(%)					0,046^a
Oui			8 (3,9)	3 (1,1)	
Non			198 (96,1)	268 (98,9)	
OH (actuel ou sévère), n(%)					0,19^a
Oui			54 (26,2)	57 (21)	
Non			152 (73,8)	214 (79)	
Tour de taille > seuil, n(%)	289				<,0001^a
Oui			70 (93,3)	72 (63,7)	
Non			5 (6,7)	41 (36,3)	

^a Test du Chi-deux ou Fisher selon ce qui est approprié

^b T-Test ou autre test de comparaison de moyennes selon ce qui est approprié

2. Données biologiques

La ferritinémie était significativement plus élevée chez les patients non diabétiques (473,8µg/l) que chez les patients diabétiques (356,6µg/l).

Le TP était significativement plus bas dans la population diabétique.

Les autres valeurs biologiques n'étaient pas statistiquement différentes en fonction du statut du patient.

Tableau 8 : Comparaison des paramètres biologiques en fonction du statut diabétique

Valeurs biologiques, Moyenne (Ecart-type)	Statut diabétique			
	Données manquantes	OUI N=206	NON N=271	p-valeur
Bilirubine	71	10,1 (16)	9,3 (4,4)	0,557 ^b
GGT	96	175,5 (245,6)	129,8 (203,5)	0,05 ^b
PAL	106	84,5 (46,7)	77,7 (35,1)	0,12 ^b
ASAT	9	37,8 (24)	34,6 (27,3)	0,18 ^b
ALAT	3	48,5 (36,4)	51,2 (53)	0,52 ^b
Ferritine	34	356,6 (419,1)	473,8 (520,2)	0,009^b
Albumine	300	42,8 (3,7)	43,3 (4,5)	0,44 ^b
Glycémie à jeun	11	1,4 (0,5)	0,9 (0,2)	<,0001^b
Plaquettes	1	223,5 (77,7)	234,8 (63,6)	0,09 ^b
TP	10	91 (10,5)	94,7 (6,7)	<,0001^b

^a Test du Chi-deux ou Fisher selon ce qui est approprié

^b T-Test ou autre test de comparaison de moyennes selon ce qui est approprié

III- Association diabète et fibrose

1. Stades de fibrose

Il existait une association forte entre le statut diabétique et la présence d'une fibrose significative.

La fibrose significative (F3-F4) était significativement plus importante ($p < ,0001$) chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques.

En effet, en analyse univariée, le diabète était associé à la fibrose significative OR 5,24 (IC 95% 3,33-8,26) et en analyse ajustée sur l'âge, le sexe, l'IMC et le mode de diagnostic, celui-ci était associé à la fibrose significative OR 3,26 (IC 95% 1,92-5,52).

Tableau 9 : Mesure de l'association entre le statut diabétique et la présence de fibrose significative (F3-F4), n=477

Variable	Analyse univariée			Analyse ajustée		
	OR	IC 95 %	p-valeur	OR	IC 95 %	p-valeur
Diabète	5,24	3,33 – 8,26	< 0,0001	3,26	1,92 – 5,52	< 0,0001

OR : Odds ratio

IC : intervalle de confiance

2. Répartition selon l'âge

Lorsque la stratification était réalisée sur l'âge, on remarquait que les patients diabétiques plus âgés présentaient davantage de fibrose significative (F3-F4).

On notait que dès 45 ans, la présence d'un diabète était significativement associée à une fibrose plus sévère.

Les résultats devaient être interprétés avec précaution notamment chez les patients âgés de moins de 45 ans du fait de l'intervalle de confiance élevé.

Tableau 10 : Mesure de l'association entre le statut diabétique et la présence de fibrose significative (F3-F4), stratifié sur l'âge des patients, n=477

	OR ^a	IC 95%		P-valeur
Effet du diabète sur la présence d'une fibrose significative				
<= 45 ans	1,96	0,04	212,6	0,725
De 45 ans à 60 ans	3,91	1,22	13,7	0,0254
De 60 ans à 75 ans	4,07	2,04	8,41	<,0001
≥ 75 ans	2,23	0,49	10,56	0,3

Chaque modèle était ajusté sur le sexe, l'IMC et le mode de diagnostic

3. Facteurs associés au diabète

Il existait d'autres facteurs associés au diabète en dehors de la fibrose significative F3-F4. En analyse multivariée, on notait que l'HTA et la stéatose à l'imagerie étaient des facteurs significativement associés au diabète, respectivement p=0,005 (OR 2,17 (IC 95% 1,26-3,75)) et p=0,014 (OR 3,49 (IC 95% 1,29-9,42)).

Tableau 11 : Etude des facteurs associés au diabète, analyse multivariée, résultats significatifs

	OR	IC 95%		P-valeur
Facteurs				
HTA	2,17	1,26	3,75	0,005
Stéatose à l'imagerie	3,49	1,29	9,42	0,014
Ferritine	0,99	0,99	1,00	0,012

4. Facteurs associés à la fibrose significative

Nous avons voulu nous intéresser aux autres facteurs en dehors du diabète associés à une fibrose significative.

En analyse univariée, les patients avec une fibrose significative présentaient de façon statistiquement significative : un IMC plus élevé, un âge plus avancé, un tour de taille plus élevé, du diabète, de l'HTA, une stéatose à l'imagerie et une consommation d'alcool plus importante. Sur le plan biologique, l'ensemble des données étudiées étaient associés significativement à la fibrose significative hormis la ferritine et la bilirubine.

En analyse multivariée, seuls le diabète OR 3,51 (IC 95% 2-6,15) et la consommation d'alcool OR 2,02 (IC 95% 1,04-3,93) étaient associés de manière significative à la fibrose sévère F3-F4.

Tableau 12 : Etude des facteurs associés à la fibrose significative F3-F4, analyse univariée et multivariée

	DM	Analyse univariée			Analyse multivariée
		Fibrose F3-F4 n=123	Fibrose ≤F2 n=354	p-valeur	OR ajustés IC 95% p-valeur
Sexe, n(%)				0,564 ^a	NS
Hommes		79 (64,2)	217 (61,3)		
Femmes		44 (35,8)	137 (38,7)		
IMC, n(%)	34			<,0001 ^a	NS
< 18,5 kg/m ²		0	0		
Entre 18,5 et 25 kg/m ²		7 (6,1)	36 (11,0)		
Entre 25 et 30 kg/m ²		17 (14,8)	116 (35,4)		
Entre 30 et 35 kg/m ²		39 (33,9)	107 (32,6)		
Entre 35 et 40 kg/m ²		34 (29,6)	52 (15,9)		
> 40 kg/m ²		18 (15,7)	17 (5,2)		
Age en classes, n(%)				<,0001 ^a	NS
< 30 ans		0	12 (3,4)		
De 30 ans à 45 ans		2 (1,6)	46 (13,0)		
De 45 ans à 60 ans		23 (18,7)	118 (33,3)		
De 60 ans à 75 ans		77 (62,6)	142 (40,1)		
≥ 75 ans		21 (17,1)	36 (10,2)		
Diabète, n(%)				<,0001 ^a	3,51 (2-6,15) < 0,0001
Oui		89 (72,4)	117 (33,1)		
Non		34 (27,6)	237 (66,9)		
Mode de diagnostic, n(%)	1			0,0006 ^a	NS
Perturbation du bilan hépatique		48 (39,0)	159 (45,0)		
Syndrome métabolique		28 (22,8)	36 (10,2)		
Hyperferritinémie		21 (17,1)	90 (25,5)		
Stéatose à l'imagerie		7 (5,7)	36 (10,2)		
Autre		19 (15,5)	32 (9,1)		
HTA, n(%)				<,0001 ^a	NS
Oui		81 (65,9)	152 (42,9)		
Non		42 (34,2)	202 (57,1)		
Hypercholestérolémie, n(%)				0,054 ^a	NS
Oui		84 (68,3)	207 (58,5)		
Non		39 (31,7)	147 (41,5)		
AVC/AOMI/IDM, n(%)				0,087 ^a	NS
Oui		25 (20,5)	49 (14,0)		
Non		97 (79,5)	302 (86,0)		

Stéatose à l'imagerie, n(%)				0,037^a	NS
	Oui		112 (91,1)	295 (83,3)	
	Non		11 (8,9)	59 (16,7)	
CHC, n(%)				<,0001^a	NS
	Oui		10 (8,1)	1 (0,3)	
	Non		113 (91,9)	353 (99,7)	
OH (actuel ou sévère), n(%)				<,0001^a	2,02 (1,04-3,93)
	Oui		39 (31,7)	46 (13,0)	
	Non		84 (68,3)	308 (87,0)	
Tour de taille > seuil, n(%)		289		0,017^a	NS
	Oui		40 (88,9)	102 (71,3)	
	Non		5 (11,1)	41 (28,7)	
Valeurs biologiques, Moy(ET)			Fibrose F3-F4	Fibrose ≤F2	P-valeur
Bilirubine			11,9 (19,9)	8,8 (4,6)	0,265 b
GGT	96		228,8 (323,3)	120,2 (161,6)	<,0001 b
PAL	106		92,9 (45,3)	76,2 (38,3)	<,0001 b
ASAT	9		46,7 (32,2)	32,3 (22,3)	<,0001 b
ALAT	3		52,2 (33,8)	49,3 (50,2)	0,0014 b
Ferritine	34		497,2 (653,9)	400,2 (410)	0,516 b
Albumine	300		41,40 (5,09)	43,88 (3,3)	0,0011 b
GAJ	11		1,39 (0,5)	1,10 (0,4)	<,0001 b
Plaquettes	1		197,8 (68,5)	241,1 (67,4)	<,0001 b
TP	10		90,99 (10,5)	94,69 (6,7)	<,0001 b

*Modèle multivarié contrôlé sur l'âge, le sexe et l'IMC

NS : non significatif

5. Evolution de la fibrose

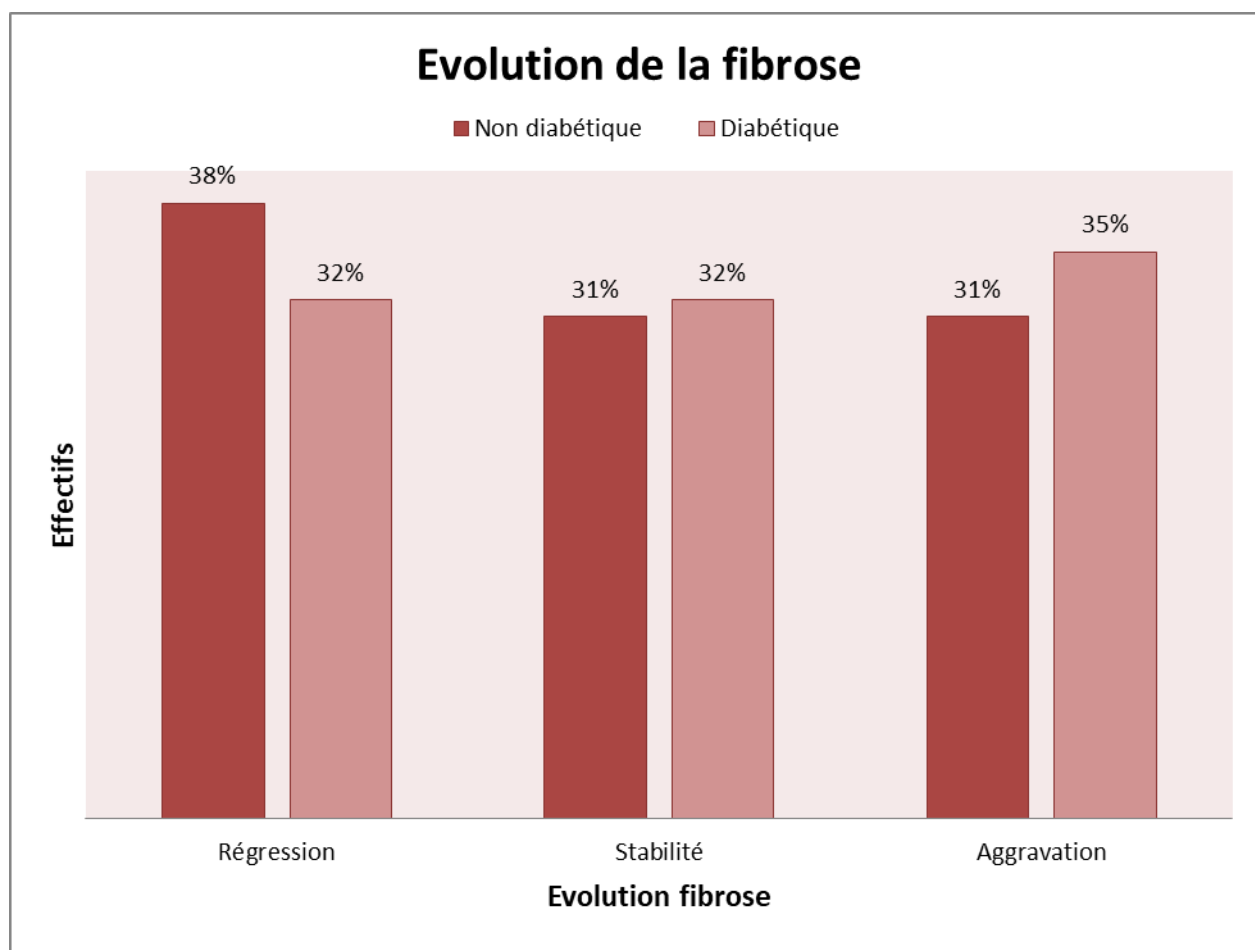
Parmi les 477 patients inclus dans l'étude, 117 ont eu plusieurs mesures de la fibrose hépatique par le biais des tests non invasifs nous permettant une analyse longitudinale.

Parmi ces 117 malades, 59 étaient diabétiques et 58 patients non diabétiques.

Chez les 59 diabétiques, 21 patients (35%) aggravaient leurs stades de fibrose hépatique (passage à un stade supérieur), 19 patients (32%) restaient au même stade de fibrose et 19 (32%) patients amélioraient leurs stades de fibrose (passage à un stade inférieur).

Chez les 58 non diabétiques, 18 patients (31%) aggravaient leurs stades de fibrose, 18 patients (31%) restaient au même stade de fibrose et 22 patients (38%) amélioraient leurs stades de fibrose.

Figure 8 : Evolution de la fibrose globale selon le statut diabétique



IV- Population à risque intermédiaire (F2)

Les patients avec une fibrose F2 sont une population particulière.

En effet, leur évolution vers une fibrose plus significative est moins prévisible et les recommandations sur leurs suivis restent à définir.

1. Concordance biopsie et tests non invasifs chez les patients F2

Pour les 44 patients avec une fibrose histologique F2, 37 patients ont bénéficié de tests non invasifs. Pour ces 37 patients, 16,2% avaient un Fibroscan® concordant avec la fibrose hépatique histologique contre 10,8% pour le Fibromètre®.

Pour 5,4 % des patients, les deux tests étaient concordants.

Pour les 67,5% de patients n'ayant eu aucun des deux tests concordants, on remarquait que le Fibromètre était le test non invasif le plus proche du résultat de fibrose histologique, à 48%.

Tableau 13 : Concordance tests non invasifs et fibrose histologique

Tests non invasifs	Patients avec fibrose histologiques F2 (n=44), nombre (%)
Aucun test réalisé	7 (16)
Fibroscan® concordant	6 (16,2)
Fibromètre® concordant	4 (10,8)
Concordance des 2 tests	2 (5,4)
Aucun des tests concordants	25 (67,5)
Fibroscan le + proche	3
Fibromètre le + proche	12
Aucun	10

2. Acide hyaluronique selon le stade de fibrose

L'acide hyaluronique est un marqueur sanguin direct de la fibrose hépatique. Il est facilement dosable, et il est globalement le plus performant des marqueurs directs [81, 82].

Il fait partie d'un des paramètres biologiques réalisés lors du Fibromètre NAFLD®.

Dans notre étude, on remarquait que selon le stade de fibrose, les valeurs de l'acide hyaluronique variaient peu. En effet, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les patients avec une fibrose F2 et ceux ayant une fibrose F3 ou F1.

Tableau 14 : Concordance acide hyaluronique selon le stade de fibrose

	F2	F1		F3	
		Moyenne	p	Moyenne	p
Acide hyaluronique, moyenne (N : 10-100µg/l)	69,3	68,4	0,96	61,9	0,67

3. Dans la population diabétique

Lorsque l'on s'intéressait aux patients diabétiques ayant eu une biopsie hépatique et que l'on comparait les patients avec une fibrose $\leq$ F2 aux patients avec une fibrose F3-F4, il n'existait pas de différence statistiquement significative sur les données cliniques et les comorbidités (**Annexe 3**).

De la même manière, il n'y avait pas de différence significative entre ces populations au niveau biologique.

D- Discussion

Les patients diabétiques suivis pour une NAFLD représentent un large effectif des patients suivis à Poitiers en Hépatologie au CHU.

Dans notre analyse, les patients diabétiques représentaient 43,2% de notre effectif total soit 206 patients sur les 477 suivis pour une NAFLD sur les 5 dernières années. Ils avaient de manière significative plus d'antécédents cardio-vasculaires (HTA, hypercholestérolémie, AVC, IDM ou AOMI) que la population non diabétique et ils étaient pour 38% d'entre eux en obésité sévère ou morbide. En analyse multivariée, le diabète était significativement associé à l'hypertension artérielle (OR 2,17 (IC 95% 1,26-3,75), $p=0,005$) et à la présence d'une stéatose à l'imagerie (OR 3,49 (IC 95% 1,29-9,42), $p=0,014$).

Si l'on compare notre population suivie pour NAFLD avec les données les plus récentes rassemblées dans la méta-analyse de *Younossi et al* [14], le pourcentage de patients diabétiques était plus important que les données publiées de 22,5% (IC 95% : 17.92-27.89). Nos chiffres se rapprochent d'une étude plus récente de 2018 [83]. Ce travail avait pour objet de projeter la dynamique de progression de la maladie sur 15 ans dans la population américaine et annonçait des taux impressionnants en 2030 : 81% des patients avec NASH seraient obèses, 43,6% diabétiques, 67,9% hypertendus et 72,1% dyslipidémiques.

Peu d'études à notre connaissance ont relevé spécifiquement le motif de consultation des patients suivis pour NAFLD. Le plus fréquent dans notre travail quel que soit le stade de fibrose ou le statut diabétique était les perturbations du bilan hépatique (43%) suivi par l'hyperferritinémie (23%). Ces perturbations biologiques étaient constatées par le médecin généraliste ou le diabétologue qui adressaient alors le patient à l'hépatologue pour des examens complémentaires. Ces résultats sont en accord avec les données des recommandations européennes [55] préconisant un bilan de dépistage systématique de la NAFLD chez tout patient ayant une augmentation persistante des enzymes hépatiques.

Sur les données biologiques, la cytolysé sur les ALAT ou l'élévation de la GGT n'était pas retrouvées de manière significative chez les diabétiques soulignant la nécessité de ne

pas se baser uniquement sur les données biologiques pour rechercher une NAFLD chez ces patients.

De manière étonnante, on remarquait que la ferritine était plus élevée de manière significative chez les patients non diabétiques que chez les patients diabétiques ($p < 0,05$).

Cette constatation est difficile à expliquer, plusieurs études [84, 85] ont montré une diminution des ALAT avec les traitements antidiabétiques comme la Metformine® mais aucune n'a montré l'impact des antidiabétiques oraux ou de l'insuline sur le taux de ferritine sérique. De la même manière, les mesures hygiéno-diététiques et la perte de poids chez les diabétiques ont peu d'influence sur l'hyperferritinémie.

La stéatose peut être suspectée à l'imagerie en cas de présence de graisse dans le foie $> 30\%$ (échographie, IRM ou scanner). En échographie, le foie apparaît hyperéchogène comparativement au parenchyme rénal adjacent ou sous forme de plages focales. La stéatose en échographie est détectée avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 100% mais sa quantification est impossible. L'IRM avec séquence phase-opposition de phase est l'un des examens les plus performants.

Chez nos diabétiques, la stéatose était décrite à l'imagerie chez 92,7% des patients ce qui est supérieur à certaines études où elle est décrite entre 63 et 76% des cas [39, 86, 87]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la plupart des examens radiologiques étaient réalisés par des radiologues ou des hépatologues sensibilisés, car la plupart du temps dans le cadre d'un dépistage au CHU.

Notre étude a confirmé l'existence d'une association forte entre le statut diabétique et la présence d'une fibrose significative F3-F4 (OR supérieur à 3 en analyse ajustée). Cela confirme les données de plusieurs études réalisées jusqu'ici, faisant du diabète un facteur de risque indépendant d'évolution vers la cirrhose [37].

De la même manière, en analyse multivariée, les facteurs associés à la fibrose significative, étaient le diabète (OR 3,51 (IC 95% 2-6,15), $p < 0,0001$) et la consommation d'alcool actuelle ou sevrée (OR ajusté à 2,02 (IC 95% 1,04-3,93), $p = 0,038$).

Dans l'étude rétrospective menée par *Younossi et al* [35] en 2004, sur 132 patients avec une NAFLD histologiquement prouvée, une cirrhose était survenue chez 25% des diabétiques atteints de NAFLD contre 10% des non diabétiques atteints de NAFLD ($p = 0,04$).

Ces données se confirment dans le travail de *Loomba et al* [88] en 2012 portant sur 1069 patients. Le diabète ou une histoire familiale de diabète étaient significativement associés à la NASH et à une fibrose plus sévère. En effet, après ajustement, le diabète était associé à une fibrose significative (F3-F4) avec un OR de 2.39 (95% CI: 1.68-3.14; $p < 0.0001$).

Fait important, notre étude a montré que dès 45 ans, la présence d'un diabète était significativement associée à une fibrose significative F3-F4 avec un OR à 3,91 et que cette association était encore plus importante entre 60 ans et 75 ans (OR à 4,07). Dans la plupart des recommandations de sociétés savantes, l'âge de début de surveillance est 50 ans, ce qui encourage à prendre en charge plus précocement ces malades.

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative sur l'évolution de la fibrose entre les patients diabétiques et non diabétiques dans notre étude.

Pourtant, quelques travaux [28,89] étudiant l'évolution de la fibrose par la réalisation de plusieurs séries de biopsies chez des patients avec NAFLD ont montré que les personnes ayant une fibrose progressive étaient plus susceptibles d'être diabétiques au départ et avaient également un risque plus important de développer un diabète dans les années suivantes.

Nous avons envisagé d'étudier l'influence du diabète sur le délai d'aggravation de la fibrose. Toutefois, le peu de mesures répétées et surtout la réalisation de tests à intervalle non régulier ne nous a pas permis d'obtenir des résultats significatifs.

Dans une seconde partie de notre travail, nous avons voulu nous intéresser à une population particulière, les patients avec une fibrose F2, dont les règles de suivi restent à définir. En effet, l'une des principales questions dans cette population est de définir le risque d'évolution vers une fibrose plus sévère et les éventuels co-facteurs qui seraient susceptibles d'impliquer une surveillance rapprochée.

Une étude publiée dans *J Hepatol* en 2016 comparant neuf tests non invasifs de fibrose [90] a confirmé la très bonne performance diagnostique du Fibroscan® avec une aire sous la courbe ROC de 0,82. La combinaison de tests non invasifs améliore la performance du

diagnostic de fibrose hépatique dans la NAFLD et permet de diminuer significativement la nécessité de recours à la biopsie hépatique.

Or, dans notre étude, pour les 37 patients classés F2 histologiquement et ayant eu des tests non invasifs de fibrose, le Fibroscan® était le test le plus concordant dans seulement 16,2 % des cas vs 10,8% pour le Fibromètre®. De plus, seulement 5,4% des patients avaient les deux tests concordants avec l'histologie. Le faible échantillonnage de patients pourrait expliquer cette discordance.

Sur le plan biologique, l'acide hyaluronique est considéré comme le marqueur direct le plus fiable au cours des hépatopathies chroniques. Sa performance diagnostique pour le diagnostic de cirrhose est de 86 % ce qui est supérieur aux autres marqueurs directs de fibrose [91]. Son intérêt est surtout de permettre d'exclure une cirrhose ou une fibrose extensive quand le taux est < 60 µg/l avec une performance diagnostique de 99 % et 93 % respectivement [81].

Dans notre étude, l'acide hyaluronique variait peu selon les stades de fibrose confirmant sa performance diagnostique individuelle insuffisante pour un usage isolé.

La population diabétique est donc une population à risque de fibrose plus sévère et d'évolution plus rapide vers la cirrhose.

Le NAFLD fibrosis score (NFS) est prédictif de l'apparition d'un diabète et ses variations sont associées à la mortalité. Ce test est très performant dans la distinction de la fibrose extensive (≥ F3) par rapport à la fibrose non extensive.

Dans une étude publiée en 2015 dans *Diabetes Care* [92], *Bazick et al*, ont cherché à déterminer les facteurs associés à la fibrose avancée chez les patients diabétiques afin d'identifier les patients devant être référés à un hépatologue pour des examens plus poussés. Ils ont développé un score clinico-biologique permettant de détecter les patients diabétiques avec une fibrose avancée (le modèle classait correctement 76,6% des patients). Le modèle proposé par les auteurs donnait de meilleurs résultats que le NAFLD fibrosis score dans la détection de la fibrose avancée chez les patients diabétiques.

Une enquête française menée en 2012 par *Ratziu et al* [93] a montré qu'un grand nombre de patients suivis pour un syndrome métabolique par les endocrinologues et à risque de NAFLD n'étaient pas adressés aux gastro-entérologues.

Depuis 2012, les pratiques ont changé et les recommandations ont évolué, mais il reste encore pour nous hépatologues, à définir un algorithme ou un score permettant de détecter quels patients diabétiques sont à surveiller plus étroitement car plus à risque d'évoluer vers la cirrhose.

D'après les résultats de notre étude et en s'appuyant sur les recommandations EASL de 2016, nous pourrions, pour les patients diabétiques:

- Préconiser une consultation avec un hépatologue, après une première évaluation échographique confirmant la stéatose hépatique et une combinaison de tests non invasifs chez :

- Les diabétiques de type 2 **dès l'âge de 45 ans**, et plus particulièrement en cas de comorbidités (HTA ou une obésité)

- Les diabétiques de type 2 **ayant une consommation d'alcool à risque ou sevrée**

- Selon les résultats des tests non invasifs :

- Patients avec fibrose F3-F4 : suivi spécialisé consacré échographique et biologique semestriel

- Patients avec fibrose F0-F1 : poursuite du suivi avec le médecin traitant ou l'endocrinologue par la réalisation d'un bilan biologique hépatique semestriel et la réalisation de nouveaux tests non invasifs à 2 ans.

- Patients avec fibrose F2, population à risque indéterminé d'évolution vers la fibrose : suivi spécialisé par la réalisation de tests non invasifs à 1 an.

E- Conclusion

Notre étude confirme que les patients diabétiques ont un risque plus élevé de fibrose significative (F3-F4) et ce dès le diagnostic de diabète. Cette fibrose significative est présente dès 45 ans imposant des mesures de suivi précoce du fait du risque de complication que cela engendre.

Cette population présente plus de comorbidités que les patients non diabétiques avec significativement plus d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, d'obésité ou d'antécédents d'AVC, d'IDM ou d'AOMI.

La population à risque intermédiaire F2 reste une population particulière dont les modalités de suivi sont difficiles. Dans notre population F2, peu de patients avaient une concordance des deux tests non invasifs utilisés dans notre centre (Fibroscan® et Fibromètre®) et les variations de l'acide hyaluronique selon les stades de fibrose étaient peu importantes.

Le dépistage systématique de la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2 et ce quelles que soit les données biologiques et l'âge du patient, restent indispensable. Une prise en charge multidisciplinaire entre diabétologue, hépatologue et médecin généraliste s'impose du fait du risque de mortalité augmentée dans cette population.

F- Annexes

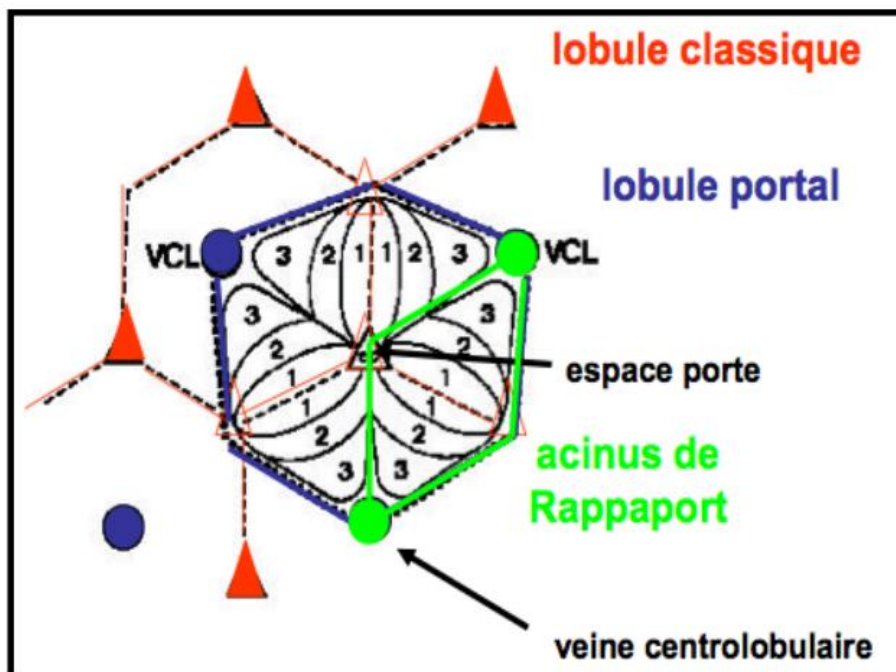
Annexe 1 : Définition internationale du syndrome métabolique (2009)

3 éléments parmi :

Obésité centrale	Tour de taille (variable selon l'éthnie) Sujet européen : Homme $\geq 94\text{cm}$; Femme $\geq 80\text{cm}$ Sujet américain : Homme $\geq 102\text{cm}$; Femme $\geq 88\text{cm}$ Sujet asiatique : Homme $\geq 90\text{cm}$; Femme $\geq 80\text{cm}$
Elévation des triglycérides	$\geq 1,7 \text{ mmol/L}$ (1,5 g/L) ou traitement spécifique
Baisse du HDL-cholestérol	Homme : $< 1,03 \text{ mmol/L}$ (0,4 g/L) Femme : $< 1,29 \text{ mmol/L}$ (0,5g/L) ou traitement spécifique
Elévation de la pression artérielle	Systolique $\geq 130 \text{ mmHg}$ ou Diastolique $\geq 85 \text{ mmHg}$ ou traitement spécifique
Elévation de la glycémie	$\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ (1,0 g/L) ou diabète de type 2 connu

Annexe 2 : Le lobule hépatique, acinus de Rappaport

D'après Martin E. [94] et Rappaport [95]



- 1-Zone péri-portale
- 2-Zone médio-lobulaire
- 3-Zone centro-lobulaire

Annexe 3 : Comparaison des patients diabétique avec fibrose ≤ F2 vs fibrose significative

		Diabétiques		p-valeur
	Données Manquantes	Fibrose ≤F2 N=53	Fibrose F3-F4 N= 31	
Sexe, n(%)				
	Hommes	31 (58,5)	17 (54,8)	0,744 ^a
	Femmes	22 (41,5)	14 (45,2)	
HTA, n(%)				0,661 ^a
	Oui	35 (66)	19 (61,3)	
	Non	18 (34)	12 (38,7)	
Hypercholestérolémie, n(%)				0,887 ^a
	Oui	35 (66)	20 (64,5)	
	Non	18 (34)	11 (35,5)	
AVC/AOMI/IDM, n(%)				0,912 ^a
	Oui	16 (30,2)	9 (29)	
	Non	37 (69,8)	22 (71)	
Stéatose à l'imagerie, n(%)				0,712 ^a
	Oui	46 (86,8)	26 (83,8)	
	Non	7(13,2)	5 (16,2)	
OH (actuel ou sévère), n(%)				0,784 ^a
	Oui	9 (17,0)	6 (19,4)	
	Non	44 (83,0)	25 (80,6)	
Age, moyenne (écart-type)		62,2 (11,4)	66,1 (9,4)	0,110 ^b
Extrêmes		33 - 83	44 - 85	
IMC, moyenne (écart-type)		32,8 (5,4)	32,8 (5,0)	0,906 ^b
Extrêmes		22 - 52	23 - 46	
ALAT, moyenne (écart-type)		60,1 (50,7)	59,4 (47,96)	0,653 ^b
Extrêmes		12 - 281	10 - 264	
Ferritine, moyenne (écart-type)		393,1 (566,3)	221,6 (227,5)	0,178 ^b
Extrêmes		13 - 3626	9 - 932	
Bilirubine, moyenne (écart-type)		9,2 (5,9)	17,6 (37,15)	0,763 ^b
Extrêmes		3 - 31	3 - 177	

^a Test du Khi-deux

^b Test de non paramétrique Wilcoxon

G- Bibliographie

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clin Proc 1980.
2. White, D.L. et al. (2012) Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 10, 1342–1359.
3. Gonzalez L., Blanc J.F., Sa Cunha A., and al. Obesity as a risk factor for hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic patient *Semin Liver Dis* 2004 ; 24 : 415-419.
4. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol 1990;85:1349-55.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413-9.
6. Leon A, Adams, James F et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study Gastroenterology 2005;129:113-21.
7. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2010 ; 16:5286–5296.
8. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121:91-100.
9. Anty R, Canivet CM, Gual P, Tran A. Stéatoses hépatiques métaboliques : histoire naturelle, physiopathologie et démarche diagnostique. Hépatogastro 2017 ; 24 : 702-718.
10. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2005;128:1898-1906.
11. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005 ; 41:1313.
12. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, J Tordjman, Clement K. Algorithme histopathologique et système de notation pour l'évaluation des lésions hépatiques chez les patients souffrant d'obésité morbide. Hepatology 2012;56:1751.
13. Fracanzani A.L., Valenti L., Fargion S. Risk of severe liver disease in non-alcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance *Hepatology* 2008 ; 48 : 2088.
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016 ; 64 : 73-84.

15. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 547-55.
16. Epidémiologie de la stéatose hépatique non alcoolique - L. Serfaty, Hôpital Hautepierre.
17. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 1769-77.
18. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444 :1027-31.
19. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-85.
20. Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2016 ; 13 : 412-25.
21. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of NAFLD is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016 ; 63 : 764-75.
22. Anstee QM, Day CP. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis* 2015 ; 35 : 270-90.
23. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011 ; 53 : 1883-94.
24. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1209–1217.
25. Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014 ; 5.
26. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.
27. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 1443-8.
28. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies : implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015 ; 62 : 1148-55.
29. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis : a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 643-54.

30. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–1554.
31. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;13(3):594–601.e1.
32. Piscaglia F, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63:827–838.
33. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 389-97 e10.
34. Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M., Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States, *Hepatology*, 2013, 57, 1357-1365.
35. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004.2(3):262-5. 41.
36. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010.59(10):1410-5. 42.
37. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009.7(11):1224-9. 43.
38. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with nonalcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013.62(3):352-60.
39. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-119.
40. Fan N, Zhang L, Xia Z, Peng L, Wang Y, Peng Y. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res* 2016; 2016:3805372.
41. Stern SE, Williams K, Ferrarrini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005 ; 54 : 333-9.
42. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 :362-5.

43. McPherson, S. *et al.* Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 62, 1148–1155 (2015).
44. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, *et al.* A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
45. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, *et al.* High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231-2238.
46. Fracanzani, A. L. *et al.* Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 48, 792–798 (2008).
47. Puchakayala BK, Verma S, Kanwar P, Hart J, Sanivarapu RR, Mohanty SR. Histopathological differences utilizing the nonalcoholic fatty liver disease activity score criteria in diabetic (type 2 diabetes mellitus) and non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7:2610---8.
48. Aller de la Fuente R, *et al.* Histopathological differences in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018.
49. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, *et al.* Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63:138-147.
50. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, *et al.* Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359-1368.
51. Adams, L. A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 1567–1573 (2010).
52. Targher, G. *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30, 1212–1218 (2007).
53. Targher, G. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/ laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 51, 444–450 (2008).
54. Byrne, C. D. & Targher, G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 62 (Suppl. 1), S47–S64 (2015).
55. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASLEASD-EASO Clinical Practice Guidelines

- for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 1388-402.
56. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357.
 57. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455–460.
 58. Ratziu V, Massard J, Charlotte F et al.; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
 59. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 ; 51:454–462.
 60. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD : Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1356-62.
 61. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
 62. Boursier et al. A new combination of blood test and FibroScan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastro.* 2011.106(7):1255-63.
 63. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, Lannes A, Bertrais S, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Calès P. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol*. 2017; 66:1158-1165.
 64. Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 1490-2.
 65. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 255-66.
 66. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a lowcarbohydrate. Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 229-41.
 67. Cheng S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and non_alcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;3:435-41.
 68. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multi-ethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;1:118-25.

69. Nascimbeni F, Loria P, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis and investigations. *Dig Dis Sci* 2014;32:586-96.
70. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011;60:1278-83.
71. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-12.
72. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *New Engl J Med* 2011 ; 365: 1969-79.
73. Haukeland Jw, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformine in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853-60.
74. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015.
75. 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* 2015;385:956–965.
76. Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016;61:1398-1405.
77. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 641-51.
78. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 379-88 ; quiz e15-6.
79. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014 ; 260 : 893-8discussion 8-9.
80. Dincses E, Yilmaz Y. Diagnostic usefulness of FibroMeter VCTE for hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27: 1149–1153.
81. Plevris JN, Haydon GH, Simpson KJ, Dawkes R, Ludlum CA, Harrison DJ, et al. Serum hyaluronan-a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 1121-7.

82. Halfon P, Bourlière M, Penaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005 ; 4 : 6
83. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–133. doi: 10.1002/hep.29466.
84. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100(5):1082-90.
85. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004;19(5):537-44.
86. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association with Cardiovascular Disease among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212–1218.
87. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:141–149.
88. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943–951.
89. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42:132–138.
90. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 ; 65 : 570-8.
91. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1609-16.
92. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: Guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38:1347–55.
93. Ratziu V, Cadranel JF, Serfaty L, Denis J, Renou C, Delassalle P, et al. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. *J Hepatol*;57(2):376–83.
94. Martin E. Anatomie pathologique des cirrhoses et des lésions pré-cirrhotiques. *Encycl. Méd. Chir., Paris, Foie-pancréas*, fasc. 7034 A10, 5-1983
95. Rappaport A.M. Physioanatomic considerations. In : *Diseases of the Liver*. Ed. by L. SCHIFF, E.R. SCHIFF. 6th Ed. - Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987 - p. 1-46.

H- Résumé

Titre : Prise en charge de la NAFLD au CHU de Poitiers de janvier 2012 à décembre 2017 : influence du diabète.

Introduction : La NAFLD constitue un problème de santé publique dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Son dépistage dans la population diabétique s'avère indispensable du fait de son évolution plus sévère et du taux de morbi-mortalité élevée. Notre objectif principal était d'étudier l'impact du diabète sur la sévérité de la fibrose hépatique chez les patients suivis pour une NAFLD au CHU de Poitiers. Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs de risque d'une fibrose sévère dans cette même population ainsi que les facteurs favorisant l'aggravation de celle-ci.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement les caractéristiques de patients diagnostiqués « NAFLD », de Janvier 2012 à Décembre 2017 au CHU de Poitiers. La fibrose était évaluée par tests non invasifs et/ou par analyse histologique. 25% des patients ont bénéficié de plusieurs mesures non invasives permettant d'étudier l'évolution de la fibrose.

Résultats : Parmi 477 patients (296 hommes de 60 ans, en surpoids ou obèses), 43,2 % étaient diabétiques et adressés en consultation pour perturbations du bilan hépatique (43%), hyperferritinémie (23%) ou présence d'un syndrome métabolique (14%).

Les patients diabétiques présentaient significativement plus d'hypertension artérielle ($p < 0,0001$), d'hypercholestérolémie ($p = 0,002$) et d'antécédent cardio-vasculaire ($p < 0,0001$). La stéatose à l'imagerie était plus fréquente chez ces derniers ($p < 0,0001$) et la ferritine étonnamment plus basse ($p = 0,009$).

Il existait une association forte entre le statut diabétique et la présence d'une fibrose significative F3-F4, OR 3,51 (IC 95% 2-6,15), $p < 0,0001$ et ce, dès 45 ans OR 3,91 (IC 95% 1,22-13,7).

117 patients ont eu au moins deux tests non invasifs de fibrose, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'évolution de la fibrose entre diabétiques et non diabétiques.

Conclusion : Notre étude confirme la forte association entre le diabète et la présence d'une fibrose sévère et ce dès l'âge de 45 ans. Cela valide la pertinence de la mise en place de méthodes de dépistage et de suivi spécifique précoce de cette population à risque.

Mots clés : NAFLD, diabète, fibrose hépatique, stéatose, tests non invasifs, hyperferritinémie, perturbations du bilan hépatique



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Titre : Prise en charge de la NAFLD au CHU de Poitiers de janvier 2012 à décembre 2017 : influence du diabète.

Introduction : La NAFLD constitue un problème de santé publique dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Son dépistage dans la population diabétique s'avère indispensable du fait de son évolution plus sévère et du taux de morbi-mortalité élevée. Notre objectif principal était d'étudier l'impact du diabète sur la sévérité de la fibrose hépatique chez les patients suivis pour une NAFLD au CHU de Poitiers. Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs de risque d'une fibrose sévère dans cette même population ainsi que les facteurs favorisant l'aggravation de celle-ci.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement les caractéristiques de patients diagnostiqués « NAFLD », de Janvier 2012 à Décembre 2017 au CHU de Poitiers. La fibrose était évaluée par tests non invasifs et/ou par analyse histologique. 25% des patients ont bénéficié de plusieurs mesures non invasives permettant d'étudier l'évolution de la fibrose.

Résultats : Parmi 477 patients (296 hommes de 60 ans, en surpoids ou obèses), 43,2 % étaient diabétiques et adressés en consultation pour perturbations du bilan hépatique (43%), hyperferritinémie (23%) ou présence d'un syndrome métabolique (14%).

Les patients diabétiques présentaient significativement plus d'hypertension artérielle ($p < 0,0001$), d'hypercholestérolémie ($p = 0,002$) et d'antécédent cardio-vasculaire ($p < 0,0001$). La stéatose à l'imagerie était plus fréquente chez ces derniers ($p < 0,0001$) et la ferritine étonnamment plus basse ($p = 0,009$).

Il existait une association forte entre le statut diabétique et la présence d'une fibrose significative F3-F4, OR 3,51 (IC 95% 2-6,15), $p < 0,0001$ et ce, dès 45 ans OR 3,91 (IC 95% 1,22-13,7).

117 patients ont eu au moins deux tests non invasifs de fibrose, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'évolution de la fibrose entre diabétiques et non diabétiques.

Conclusion : Notre étude confirme la forte association entre le diabète et la présence d'une fibrose sévère et ce dès l'âge de 45 ans. Cela valide la pertinence de la mise en place de méthodes de dépistage et de suivi spécifique précoce de cette population à risque.

Mots clés : NAFLD, diabète, fibrose hépatique, stéatose, tests non invasifs, hyperferritinémie, perturbations du bilan hépatique