



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :090

VÉRIFICATION DE LA PERTINENCE DE LA NOUVELLE  
FORMULE CAPC POUR LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC  
DE LA NAFLD: ÉTUDE DE CAS À L'HMIMV RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

**Madame Zoubayda BAOUBBOU**

*Née le 15 Décembre 1995 à Agadir*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés:** Stéatose hépatique non alcoolique, NAFLD, Paramètre d'atténuation contrôlée, CAP, Fibroscan.

**Membres du Jury :**

**Monsieur Khalid Ennibi**  
Professeur de Médecine interne

**Madame Zohra Ouzzif**  
Professeur de Biochimie

**Monsieur Abdelkader Belmekki**  
Professeur D'hématologie

**Madame Leila Benchekroun**  
Professeur de Biochimie

**Monsieur Youssef Sekkach**  
Professeur de Médecine interne

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

## 1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

#### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la EMPR**  
Neurologie

#### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité**

#### **des Orangers**

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV**

#### **Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

#### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de EMPT**  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen**

#### **de la EMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

**Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

**(Cheikh Khalifa)**

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Enseignant militaire

Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir\*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLEH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Enseignant militaire

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

**Ibn Sina Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*

Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI  
Mohamed Ali

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
  
Anatomie Pathologique  
  
Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
  
Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss\*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale\*

Radiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEADI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne

Enseignant militaire

Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie

Enseignant militaire

Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

## 2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

Enseignant militaire

# *Dédicaces*



# *Dédicaces*



---

*Je dédie cette thèse à :*

*A Allah*

*Le tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Qui m'a donné l'audace pour dépasser toutes les difficultés*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

---

# Dédicaces



---

*A ma très chère mère*

*Asma Lamrani El Gasri*

*Je vous remercie d'être une source inépuisable de tendresse, de patience, et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.*

*Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour que je n'ai su exprimer avec les mots.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie, et que vous demeuriez la phare qui guide et illumine mon chemin.*

---

# Dédicaces



---

*A mon très cher père*

*El Houssain Baoubbou*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer la profonde gratitude que je vous témoigne pour les immenses efforts, et sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi. Que ce travail puisse être le résultat de vos efforts.*

*Puisse Dieu, le très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je vous déçoive.*

---

# Dédicaces



---

*A ma chère sœur Wissal, à mon cher frère Othmane*

*Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire.*

*Je vous remercie énormément pour votre encouragement et votre soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*Que Dieu vous prête un bon avenir plein de bonheur et de réussite.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*A mes chers grands-parents maternels Moulay Tahar Lamrani El  
Gasri et Fatima Oubouzi*

*Votre générosité et votre bienveillance à mon égard sont pour moi  
d'un soutien infini, vos prières et vos conseils sont pour moi une  
source intarissable de réconfort.*

*Puisse Allah le tout puissant, vous préserve, et vous accorde bonheur,  
santé, et longue vie.*

---

# Dédicaces



---

*A la mémoire de mes chers grands-parents paternels Othmane  
Baoubbou et Fatima Belhihi, ainsi que ma chère grand grand-mère*

*Zaina Zaki*

*Que vous reposiez dans le paradis du Seigneur*

*A mes chers oncles et tantes, ainsi que leurs familles : La famille de  
Lamrani Moulay Hafid, la famille de Lamrani Moulay Ahmed, la  
famille El Meziouzi, la famille Wehbe, et la famille Kodsi*

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous,*

*Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand  
secours.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de  
santé, de bonheur, et vous procurer une longue vie.*

---

# Dédicaces



---

*A mes chers cousins et cousines : Aya, Yassine, Taha, Zakaria, Reda,  
Malek, Wissam, Arwa, Rim, Mohamed Ryad, Ahmed Nour*

*Je suis très heureuse d'avoir des cousins et des cousines merveilleuses  
comme vous. Que Dieu vous accorde une vie pleine de santé, de  
réussite, et d'amour.*

*A mes chères amies : Sara, Soukaina, Selma, Houriya, Zaynab*

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre  
encouragement, et de votre serviabilité*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il  
faut pour vous combler. Merci pour votre aide précieuse à la  
réalisation de ce travail.*

---

# *Remerciements*



# Remerciements



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Khaled ENNIBI*

*Professeur de médecine interne*

---

*J'ai été très sensible à l'accueil que vous m'avez réservé et à l'intérêt  
que vous avez porté à ce travail.*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement  
ont toujours suscité mon admiration.*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de diriger  
et présider cette thèse.*

*Veillez trouver ici, l'expression de mon estime et de mon grand  
respect.*

---

# Remerciements



*A notre maître et rapporteur de thèse  
Madame le Professeur Zohra OUZZIF  
Professeur de biochimie clinique*

---

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.*

*Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession*

*Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

---

# Remerciements



*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKJI*

*Professeur d'hématologie*

---

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail, je vous  
en remercie.*

*Votre compétence scientifique et pédagogique fait de vous l'un des  
enseignants les plus remarquables qu'on puisse rencontrer au cours de  
son cursus universitaire.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations  
professionnelles.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.*

---

# Remerciements



*A notre maître et juge de thèse*

*Madame le Professeur Leila BENCHEKROUN*

*Professeur de Biochimie*

---

*Vous m'avez honoré d'accepter avec grande amabilité de siéger parmi  
mon jury de thèse.*

*Je tiens à vous remercier pour l'immense honneur que vous m'avez  
fait en acceptant de juger mon travail.*

*Veillez trouver dans ce travail cher Maître, le témoignage de mon  
grand respect, ma profonde reconnaissance et mes sincères  
remerciements.*

---

# Remerciements



*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Youssef SEKKACH*

*Professeur de médecine interne*

---

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger cette thèse et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury. Nous tenons à vous remercier profondément et sincèrement, et à vous exprimer nos sentiments les plus respectueux*

---



## *Liste des Abréviations*



<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>APRI</b>	: ASAT to Platelet Ratio Index
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>AUROC</b>	: Area Under Receiver Operating Characteristic
<b>CAP</b>	: Controlled Attenuation Parameter
<b>CHC</b>	: Carcinome hépatocellulaire
<b>dB/m</b>	: Décibel par mètre
<b>ECR</b>	: Etude Contrôlée Randomisée
<b>FIB-4</b>	: Fibrosis score 4
<b>FLI</b>	: Fatty Liver Index
<b>GGT</b>	: Gamma Glutamyl Transférase
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IMC</b>	: Indice de Masse Corporelle
<b>IR</b>	: Insulinorésistance
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LSM</b>	: Liver Stiffness Measurement
<b>MetS</b>	: Metabolic syndrome
<b>NAFLD</b>	: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
<b>NAS</b>	: NAFLD Activity Score

**NASH** : Non Alcoholic Steatohepatitis

**NASH CRN** : NASH Clinical Research Network

**NFS** : NAFLD Fibrosis Score

**PBH** : Ponction Biopsie Hépatique

**PNPLA3** : Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

**SAF** : Steatosis Activity Fibrosis

**SRM** : Spectroscopie par Résonance Magnétique

**T2DM** : Type 2 Diabetes Mellitus

**TDM** : Tomodensitométrie

**VCTE** : Elastographie impulsionnelle à vibration contrôlée



## *Liste des illustrations*



## Liste des figures

Figure 1 : Répartition de la population étudiée selon le sexe (N=56).....	11
Figure 2: Répartition des patients selon les tranches d'âge (N=56) .....	12
Figure 3: Répartition du groupe NAFLD étudié selon l'IMC (n=37) .....	13
Figure 4 : Répartition du groupe non NAFLD étudié selon l'IMC (n'=19) .....	14
Figure 5 : Répartition des patients malades selon leurs taux de transaminases hépatiques (n=37).....	15
Figure 6 : Répartition des patients témoins selon leurs taux en transaminases hépatiques (n'=19).....	16
Figure 7 : Répartition de la population étudiée selon leur CAP en catégories (S1, S2, S3) (n=37).....	17
Figure 8: Répartition de la population étudiée selon leur CAPc en catégories (S1, S2, S3) (n=37).....	18
Figure 9: Diagramme de nuage en points montrant la forte corrélation entre l'IMC et le CAP. ....	22
Figure 10: Diagramme de nuage en points démontrant la forte corrélation entre l'ALAT et le CAP. ....	22
Figure 11: Courbe ROC montrant la performance de la nouvelle formule CAPc. ....	23
Figure 12: Histoire naturelle de la NAFLD [39].....	29
Figure 13: Voies contribuant à l'accumulation hépatique de TG .....	34
Figure 14: Théorie "multiple hit" expliquant le mécanisme de développement de la NAFLD ... ..	37
Figure 15: Impact de la flore intestinale sur le profil immunologique du foie .....	39
Figure 16: Grande implication de la flore intestinale dans la NAFLD .....	42
Figure 17: Grande implication de l'IR dans la NAFLD. ....	46

Figure 18: Algorithme de diagnostic recommandé pour évaluer la nécessité d'effectuer la PBH chez les sujets atteints de la NAFLD. ....	55
Figure 19: Caractéristiques histologiques, classement, et stadification de la NAFLD. ....	59
Figure 20: Algorithme FLIP/SAF. ....	64
Figure 21: Echographie du foie. ....	67
Figure 22: Coupe de TDM d'un foie normal et d'un autre stéatosique.....	69
Figure 23: Cartographie IRM-PDFF montrant un foie normal et un autre stéatosique. ....	72
Figure 24: Evaluation du CAP et de la LSM par le Fibroscan.....	74
Figure 26: Algorithme proposé guidant l'utilisation de la nouvelle formule CAPc.....	89
Figure 25: Cibles des interventions nutritionnelles pour traiter la NAFLD.....	117

## Liste des tableaux

Tableau I : Moyenne et écart-type des différents paramètres biologiques mesurés ainsi que les résultats du test de Student non apparié (N=56). .....	20
Tableau II : Résultats du test de corrélation mené sur les différents paramètres biologiques mesurés (n=37). .....	21
Tableau III : Résultats de la courbe ROC mesurant la spécificité, la sensibilité et la valeur seuil du CAPc. ....	24
Tableau IV : Prévalence mondiale de la NAFLD selon chaque région[29]. .....	30
Tableau V : Fonctions des différents gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme lipidique[119]. .....	48
Tableau VI : Score NAS[172]. .....	61
Tableau VII : Stadification de la fibrose[172]. ....	62
Tableau VIII: Plus-values et limites des méthodes de diagnostic de la NAFLD .....	91
Tableau IX : Effets de la chirurgie bariatrique sur le spectre NAFLD, ainsi que sur ses facteurs de risque [279]. .....	111



# *Sommaire*



Introduction .....	<b>1</b>
Matériels et méthodes.....	<b>5</b>
I. Matériels.....	6
1. Type et lieu de l'étude .....	6
2. Population .....	6
II. Méthodes.....	6
1. Protocole de recrutement .....	6
2. Fiche patient (Outil de recrutement des patients).....	7
3. Elastographie impulsionnelle (FibroScan®) .....	7
4. Données biochimiques.....	8
5. Analyse statistique .....	8
Résultats .....	<b>10</b>
I. Répartition des patients .....	11
1. Selon le sexe .....	11
2. Selon l'âge .....	12
3. Selon l'IMC .....	13
4. Selon le résultat des transaminases (ASAT et ALAT).....	15
5. Selon le résultat du CAP du Fibroscan en dB/m .....	17
6. Selon la valeur du CAP calculé par la formule CAPc (Figure 8).....	18
II. Résultats des paramètres biologiques .....	19
1. Description statistique .....	19
1.1. Test de Student non apparié .....	19
1.2. Test de corrélation.....	20
1.3. Courbe ROC.....	23
<b>Discussion.....</b>	<b>25</b>
I. Généralités : Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).....	26
1. Définition.....	26
2. Histoire naturelle .....	27
3. Epidémiologie.....	29
4. Physiopathologie.....	31

4.1. Théorie obsolète « double hit » expliquant la pathogenèse de la NAFLD .....	31
4.2. Théorie « multiple hit » expliquant les mécanismes de développement de la NAFLD.....	32
4.2.1. Métabolisme lipidique et lipotoxicité .....	32
4.2.2. NAFLD, peroxydation des lipides et stress oxydatif.....	35
4.2.3. Rôle de la flore intestinale dans la pathogenèse de la NAFLD .....	38
5. Facteurs de risque .....	42
5.1. Age .....	42
5.2. Sexe .....	43
5.3. Ethnicité .....	43
5.4. Syndrome métabolique.....	44
5.4.1. NAFLD et l'insulinorésistance (IR) .....	45
5.4.2. NAFLD vs le syndrome métabolique en cas de MCV .....	46
5.5. Facteurs génétiques et épigénétiques .....	47
6. Diagnostic .....	51
6.1. Ponction biopsie hépatique (PBH) .....	52
6.1.1. Rôle et indications de la PBH.....	53
6.1.2. Rôle de la PBH dans la stadification de la NASH et de la fibrose (systèmes de score) .....	56
6.1.3. Limites de la PBH.....	65
6.1.3.1. Erreurs d'échantillonnage .....	65
6.1.3.2. Variabilité inter et intra-observateurs .....	65
6.1.3.3. Risque et complications .....	65
6.1.3.4. Problèmes du diagnostic pathologique .....	65
6.2. Méthodes d'imagerie.....	66
6.2.1. Echographie abdominale (US).....	66
6.2.2. Tomodensitométrie (TDM) .....	68
6.2.3. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM) .....	70
6.2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	70
6.2.5. Examen FibroScan®.....	72

6.3. Marqueurs non invasifs .....	74
6.3.1. Marqueurs non invasifs pour prédire la fibrose.....	75
6.3.1.1. NFS (NAFLD Fibrosis Score) .....	75
6.3.1.2. HFS (Hepamet Fibrosis Score) .....	76
6.3.1.3. FIB-4 (Score fibrosis-4).....	76
6.3.1.4. Score BARD (IMC, ALAT/ASAT, diabète) .....	77
6.3.1.5. Score ELF (Enhanced Liver Fibrosis) .....	78
6.3.1.6. Score BAAT (BMI, Age, ALT, TG).....	78
6.3.2. Marqueurs non invasifs pour prédire la NASH.....	79
6.3.2.1. CK18 (la cytokératine 18).....	80
6.3.2.2. Score HAIR (hypertension, ALAT, insulino-résistance).....	81
6.3.2.3. Score Shimada .....	81
6.3.3. Marqueurs non invasifs pour prédire la stéatose .....	82
6.3.3.1. FLI (Fatty liver index) .....	82
II. Discussion des résultats .....	83
1. Discussion des données épidémiologiques et biologiques .....	83
2. Synthèse des données bibliographiques et données pratiques :.....	90
3. Limites d'étude .....	95
4. Recommandations.....	95
Conclusion.....	<b>96</b>
Résumés .....	<b>98</b>
Annexes.....	<b>102</b>
I. Traitement .....	106
1.1. Réduction pondérale.....	106
1.2. Régime alimentaire .....	106
1.3. Activité physique.....	109
1.4. Chirurgie bariatrique .....	110
1.5. Supplémentation en antioxydants et / ou hépatoprotecteurs .....	113
1.5.1. Vitamine E.....	113
1.5.2. Vitamine D .....	114

1.5.3. Vitamine C.....	115
1.5.4. L-carnitine .....	116
1.5.5. Acides gras polyinsaturés et monoinsaturés .....	116
1.6. Médicaments .....	118
1.6.1. Traitement de l'IR par des antidiabétiques.....	118
1.6.1.1. Metformine .....	118
1.6.1.2. Thiazolidinediones .....	119
1.6.1.3. Analogues du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) .....	120
1.6.1.4. Inhibiteurs du cotransport sodium-glucose (SGLT-2).....	121
1.6.1.5. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4) .....	122
1.6.2. Statines.....	123
<b>Bibliographie / citographie.....</b>	<b>125</b>



# *Introduction*



La stéatose hépatique non alcoolique (**Non Alcoholic Fatty Liver Disease** ou **NAFLD**) est la maladie du foie la plus répandue. La prévalence mondiale est de 25% [1], avec plus de 80 millions de personnes touchées aux Etats-Unis seulement. En Asie le taux de prévalence groupé est estimé à 27,4% [2].

Aux Etats-Unis, la NAFLD et son sous type la stéatohépatite non alcoolique (**Non Alcoholic Steatohepatitis** ou **NASH**) touchent respectivement 30% et 5% de la population [2]. De plus, la NAFLD est considérée comme la deuxième étiologie chez les adultes en attente d'une transplantation hépatique [3]. La prévalence globale de la NAFLD est augmentée chez les hommes, mais la prévalence de la NASH avec des stades plus avancés de fibrose semble être quelque peu enrichie chez les femmes [2].

La NAFLD est fortement liée aux différentes composantes du syndrome métabolique tel que l'obésité, les dyslipidémies, le diabète de type 2 (T2DM) et l'hypertension artérielle (HTA). Elle est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique, comme l'atteste l'augmentation de sa prévalence parallèlement à celle de l'épidémie mondiale dudit syndrome (MetS) [4].

La NAFLD englobe un spectre évolutif de manifestations hépatiques allant d'une simple stéatose à la NASH avec ou sans fibrose associée, pouvant évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). La cirrhose due à la NASH est fréquente, aux Etats-Unis, près de 3,3 millions d'individus présentent une fibrose avancée [5]. Les taux de cirrhose décompensée de la NASH devraient augmenter de 168%, les décès liés au foie de 178%, et les taux de CHC de 137% entre 2015 et 2030 [5].

Outre le spectre mentionné des maladies du foie, la NAFLD s'associe avec des risques multi-systémiques inhérents dont les principaux sont la coexistence de maladies cardiovasculaires, certains cancers extrahépatiques (notamment les cancers colorectaux), etc [6].

Bien qu'elle affecte environ un quart de la population mondiale, la stéatose hépatique reste une maladie peu connue dans les soins de santé primaires, puisque la NAFLD et la NASH sont asymptomatiques jusqu'à un stade avancé de la maladie [7].

De ce fait, plusieurs méthodes de diagnostic ont été proposées et appliquées au fil des années pour assurer un diagnostic précoce où la stéatose hépatique est réversible, afin de réduire les taux submergés de comorbidités et mortalité associés à cette maladie.

L'examen histologique, basé sur la ponction biopsie hépatique (PBH), est jusqu'à maintenant le seul diagnostic fiable et sensible de la NAFLD (Gold standard). Il a, cependant plusieurs limites, notamment sa nature invasive et son risque de saignement.

Récemment, un grand intérêt a été porté aux méthodes de diagnostic non invasives permettant non seulement la quantification de la stéatose, notamment l'imagerie (échographie hépatique, imagerie par résonance magnétique IRM, tomodensitométrie TDM...), mais aussi l'estimation précoce de la quantité de graisses dans le foie tel que les scores semi invasifs (NFS, BARD, FIB-4, APRI...), et le Fibroscan, en mesurant le paramètre d'atténuation contrôlée [8].

Néanmoins, et malgré la grande diversité de ces méthodes, elles présentent toutes des limites, notamment la difficulté d'interprétation des scores au sein des différentes populations, le coût, la difficulté d'accès, l'incapacité à distinguer la NASH des autres sous-types de la NAFLD etc.

Le CAP ou Paramètre d'Atténuation Contrôlée, est une nouvelle technique qui a été développée dans le but de quantifier la stéatose hépatique, en mesurant l'atténuation du signal échographique dans le foie par le Fibroscan. La mesure du CAP par le Fibroscan présente plusieurs avantages. C'est une méthode non invasive, indolore, et rapide.

Même si le CAP présente une performance diagnostique bonne à excellente, il a été démontré que ses résultats peuvent être altérés dans certaines situations, notamment en cas d'IMC très élevé.[9].

De nos jours, nombreux sont les tests diagnostiques, non ou peu invasifs, qui permettent d'exclure la fibrose ou la cirrhose. Néanmoins, aucun test pris isolément n'est disponible pour identifier la stéatose, diagnostiquer précocement la NASH ou pour prédire la progression de la maladie [8]. Le besoin de développer une méthode de diagnostic simple, accessible, précise et surtout sensible est alors indispensable.

La présente étude se propose d'introduire une nouvelle formule de calcul, le CAPc pour le diagnostic de la NAFLD en utilisant des indicateurs cliniques et biologiques de routine, et d'évaluer sa pertinence et sa précision en la comparant avec le CAP du Fibroscan.

Ainsi, dans une première partie de ce travail, nous nous proposons de décrire la démarche méthodologique adoptée. Dans la seconde partie, nous présenterons les résultats de l'étude avant de les discuter, dans la dernière partie, au regard des données de la littérature.



## *Matériels et méthodes*



# I. Matériels

## 1. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude évaluative rétrospective menée à l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohammed V (HMIMV), durant la période allant de 2019 à 2020, par le laboratoire de biochimie-toxicologie dirigé par Mme le Professeur Z. OUZZIF, en collaboration avec le centre de virologie sous la direction de Mr. Le Professeur K. ENNIBI.

## 2. Population

Le recrutement des patients est une étape cruciale puisqu'il conditionne la qualité de l'étude. Ont été inclus, **trente-sept (n=37) patients adultes** atteints de la stéatose hépatique non alcoolique **pure (Groupe NAFLD)**, et **dix-neuf (n'=19) patients** servant de témoin (**Groupe non NAFLD**).

- **Critères d'exclusion : Ont été exclus**, tous les patients ayant une stéatose hépatique alcoolique, une lésion hépatique d'origine médicamenteuse ou une maladie hépatique virale ou auto-immune[10].

- **Critères d'inclusion : Ont été inclus**, les patients ayant un CAP au Fibroscan supérieur à **238 dB/m**, correspondant au seuil de positivité de la stéatose hépatique non alcoolique. Ce seuil a été utilisé par les deux études, transversale menée par la société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif[11], et celle originale menée sur le CAPc[12].

# II. Méthodes

## 1. Protocole de recrutement

Un protocole de recrutement a été dans un premier temps élaboré afin de mieux expliquer l'étude aux différents investigateurs impliqués, et de vérifier l'éligibilité des patients inclus.

Ce protocole informatif décrit le processus de recrutement des 56 patients choisis, tout en expliquant le but principal de l'étude, les promoteurs, les paramètres biochimiques intégrés

à analyser, ainsi que la formule numérique CAPc, objet de vérification dans le cadre du présent travail (Annexe 1).

## 2. Fiche patient (Outil de recrutement des patients)

Une fiche patienta été dans un second temps élaborée [10], afin de documenter les données biométriques relatives à chaque patient (Annexe II).

Ces données comprennent des variables d'ordre clinique et biologique :

- **Les variables qualitatives** : Sexe, notion d'HTA, et notion du diabète de type 2.
- **Les variables quantitatives** : Age, IMC, glycémie à jeun, TG, cholestérol-HDL, ALAT, ASAT, GGT.
- Les résultats du Fibroscan (Valeur CAP en dB/m).
- Les résultats de la nouvelle formule CAPc présentée ci-après :
  - **$CAPc = 113,163 + (0,252 * ALAT) + (6,316 * IMC)$**
- Les résultats de la biopsie hépatique, si réalisée.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion pour confirmer l'éligibilité de chaque patient choisi.

## 3. Elastographie impulsionnelle (FibroScan®)

L'élastographie impulsionnelle a été réalisée par le FibroScan® (Echosens, Paris, France) au niveau du centre de virologie.

Le FibroScan®a été utilisé pour mesurer la valeur du CAP (Controlled Attenuation Parameter) pour chaque patient retenu dans l'étude. Ce paramètre CAP a été conçu pour mesurer l'atténuation ultrasonore hépatique en dB/m.

Ce système dispose de différents types de sondes (M et XL) choisies par un logiciel du FibroScan® et variant selon la distance peau-foie.

La valeur seuil du CAP choisie pour distinguer un patient non NAFLD d'un patient NAFLD est de **238 dB/m**.

## 4. Données biochimiques

Les paramètres biochimiques intégrés dans l'exploration biologique sont notamment la détermination de l'activité enzymatique des transaminases, ALAT et ASAT et de la GGT, le dosage de la glycémie à jeun, le dosage des paramètres d'exploration d'une anomalie lipidique :

- Cholestérol HDL.
- Cholestérol LDL.
- Triglycérides.

Ces examens ont été réalisés au laboratoire de biochimie- toxicologie de l'HMIMV, selon les exigences qualité requises.

Toutes les informations pré analytiques requises par ces dosages sont précisées dans le manuel de prélèvement du laboratoire.

Les étapes analytiques et post analytiques relatives à la réalisation de ces examens ont également obéi aux exigences qualité dictées par les référentiels qualité opposables au laboratoire d'analyses de biologie médicale, et précisées dans les documents de ce laboratoire.

## 5. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies dans le logiciel IBM SPSS Statistics version 23.

L'analyse statistique des données a été réalisée en utilisant *le langage R* et *le logiciel RStudio*.

**En analyse descriptive**, les résultats des variables qualitatives ont été présentés en pourcentage.

Pour les variables quantitatives et en considérant que leur distribution est normale, les résultats ont été exprimés en moyenne plus ou moins écart type.

Le test de *Shapiro-Wilk* a été utilisé pour vérifier la normalité des variables quantitatives.

**En analyse comparative :**

- **Le test « two sampled t-test »** ou **test de Student non apparié** permet la comparaison des moyennes des deux groupes indépendants : Groupe NAFLD et non NAFLD, en détectant toute différence significative entre les deux groupes.
- **Le test de régression linéaire** a été utilisé pour établir la relation entre les différentes variables biométriques (IMC, ALAT, ASAT, ...) et le CAP.
- **Une courbe ROC** (Receiving operating characteristics) permet l'évaluation des performances notamment, la sensibilité et la spécificité, de la nouvelle méthode de diagnostic CAPc.

Le seuil statistiquement significatif est p de **0,05**.



## *Résultats*



## I. Répartition des patients

Durant la période d'étude, 56 patients (n= 37 patients, n'= 19 témoins) ont fait l'objet d'un recueil de données.

### 1. Selon le sexe

La totalité de la population étudiée (N= 56), se répartit comme suit (Figure 1) :

- **Dans le groupe NAFLD** :23 cas sont de sexe féminin (soit 56.8 %), et 14de sexe masculin (soit 43.2 %).

- **Dans le groupe non NAFLD** : 11 patients sont de sexe féminin (soit 57.9 %), et 8 de sexe masculin (soit 42.1 %).

Le sexe ratio global H/F est de 0.93.

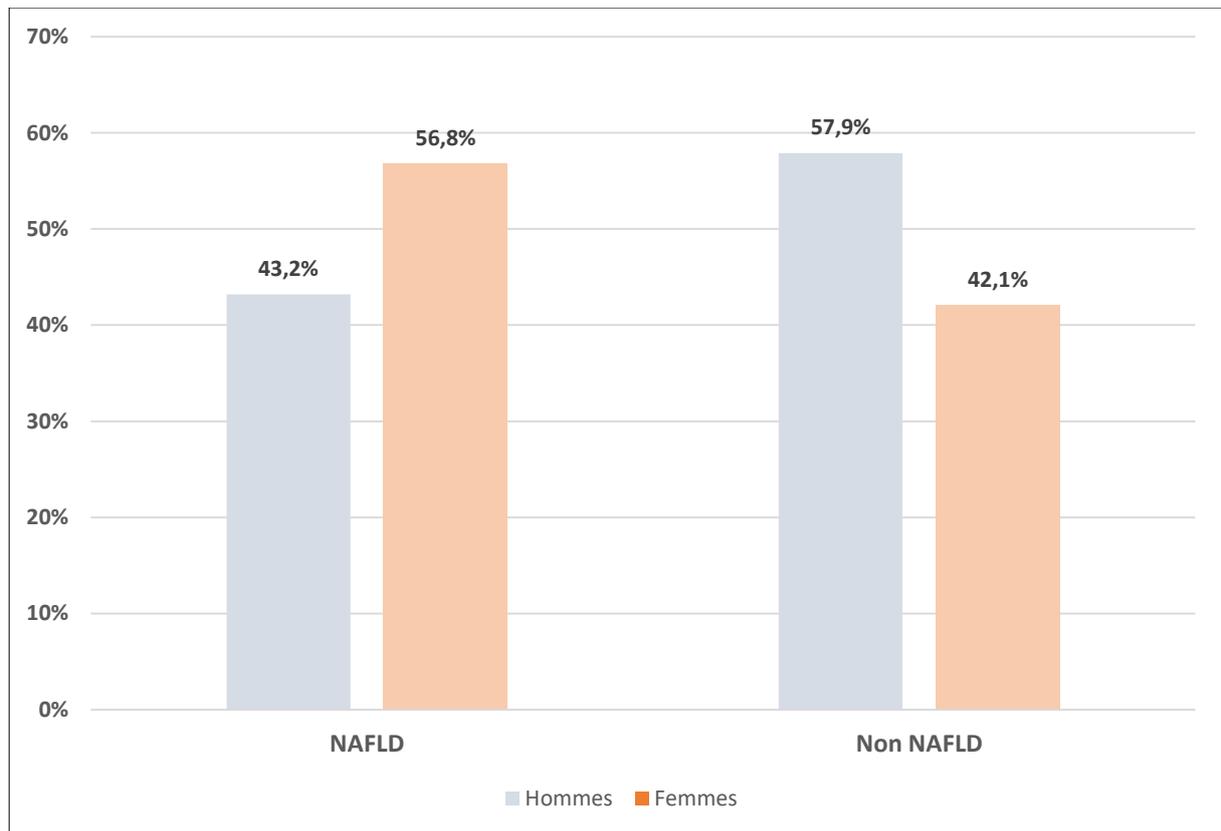


Figure 1 :Répartition de la population étudiée selon le sexe (N=56)

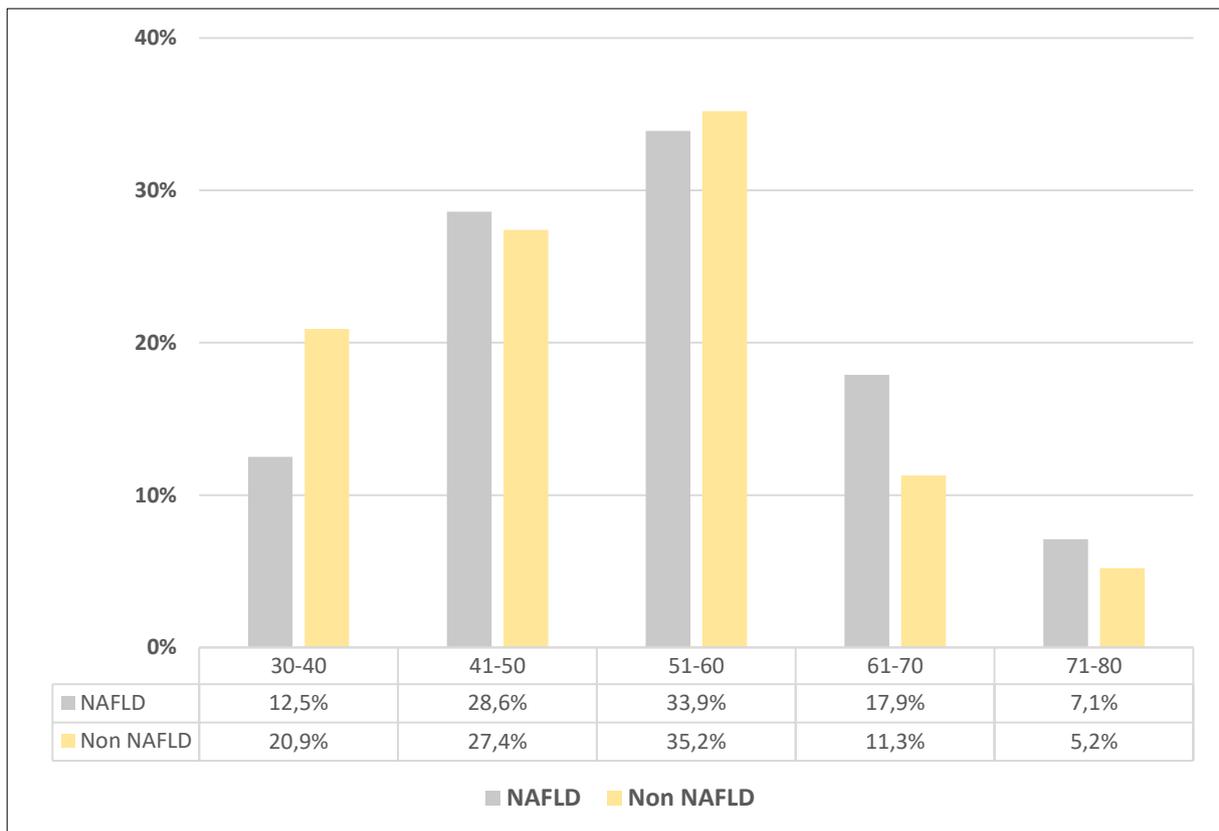
## 2. Selon l'âge

L'âge des patients inclus fluctue entre 30 ans et 79 ans, avec une médiane de 54 ans, ainsi qu'une moyenne de  $53.59 \pm 10.99$  ans.

L'analyse de la répartition selon l'âge montre (Figure 2) :

- **Dans le groupe NAFLD** : la tranche qui présente le taux le plus élevé (33.9%) est celle de 51-60 ans, suivie par les tranches 41-50 ans (28,6%), 61-70 ans (17.9 %), 30-40 ans (12.5 %), puis 71-80 ans (7.1 %).

- **Dans le groupe non NAFLD** : La catégorie d'âge ayant le plus grand pourcentage est celle comprise entre 51-60 ans (35.2 %), suivie par les tranches 41-50 ans (27.4 %), 30-40 ans (20.9 %), 61-70 ans (11.3 %), puis 71-80 ans (5.2 %).



**Figure 2: Répartition des patients selon les tranches d'âge (N=56)**

### 3. Selon l'IMC

Dans la population étudiée, l'indice de masse corporelle (IMC) permet de définir 4 catégories majeures suivant les recommandations de l'OMS[13].

- La Maigreur, pour un  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- La Corpulence normale, pour un  $IMC : 18,5 < IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$
- Le Surpoids, pour un  $IMC : 25 < IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ , et
- L'Obésité, pour un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

#### • Dans le groupe NAFLD:

La figure 3 illustre la répartition des patients selon l'IMC. L'obésité représente la catégorie dominante, avec un pourcentage de 52,4%, suivie par la catégorie relative au surpoids (33,3%). Les patients avec une corpulence normale ne représentent que 14,3%.

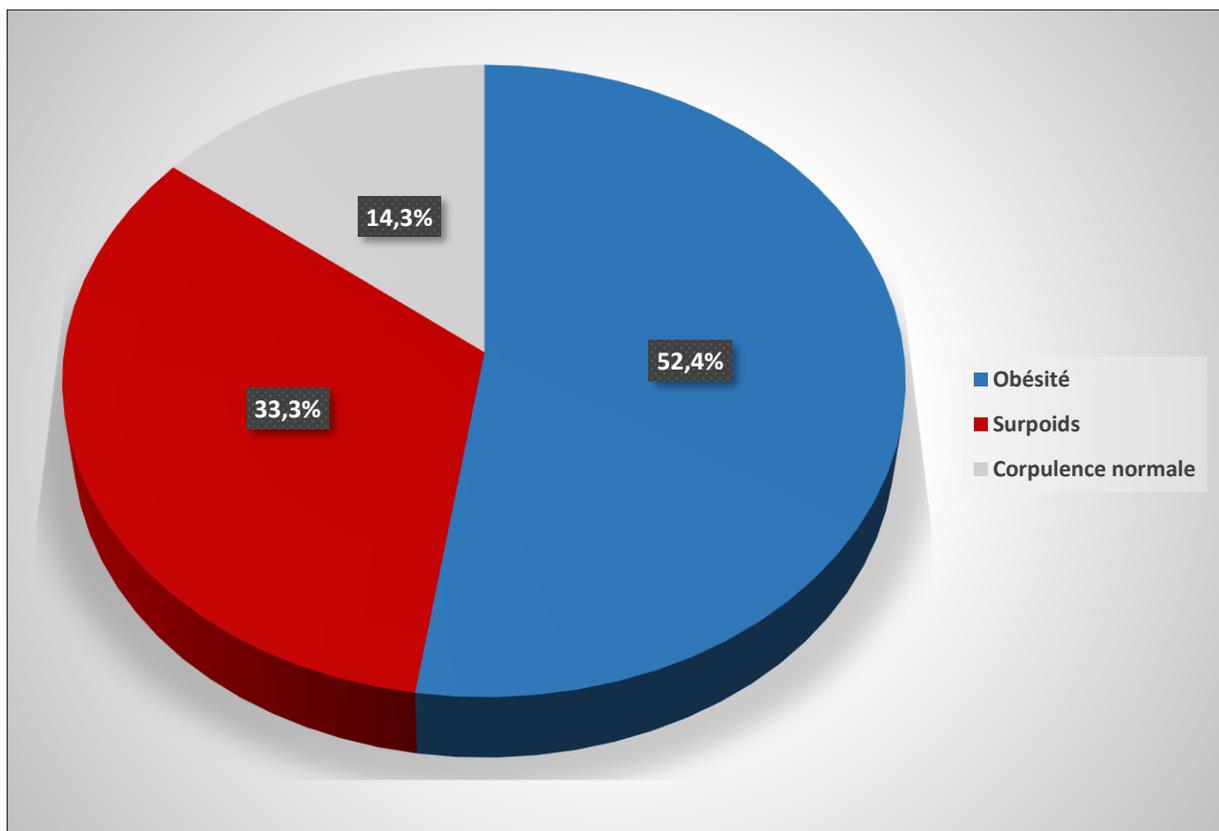
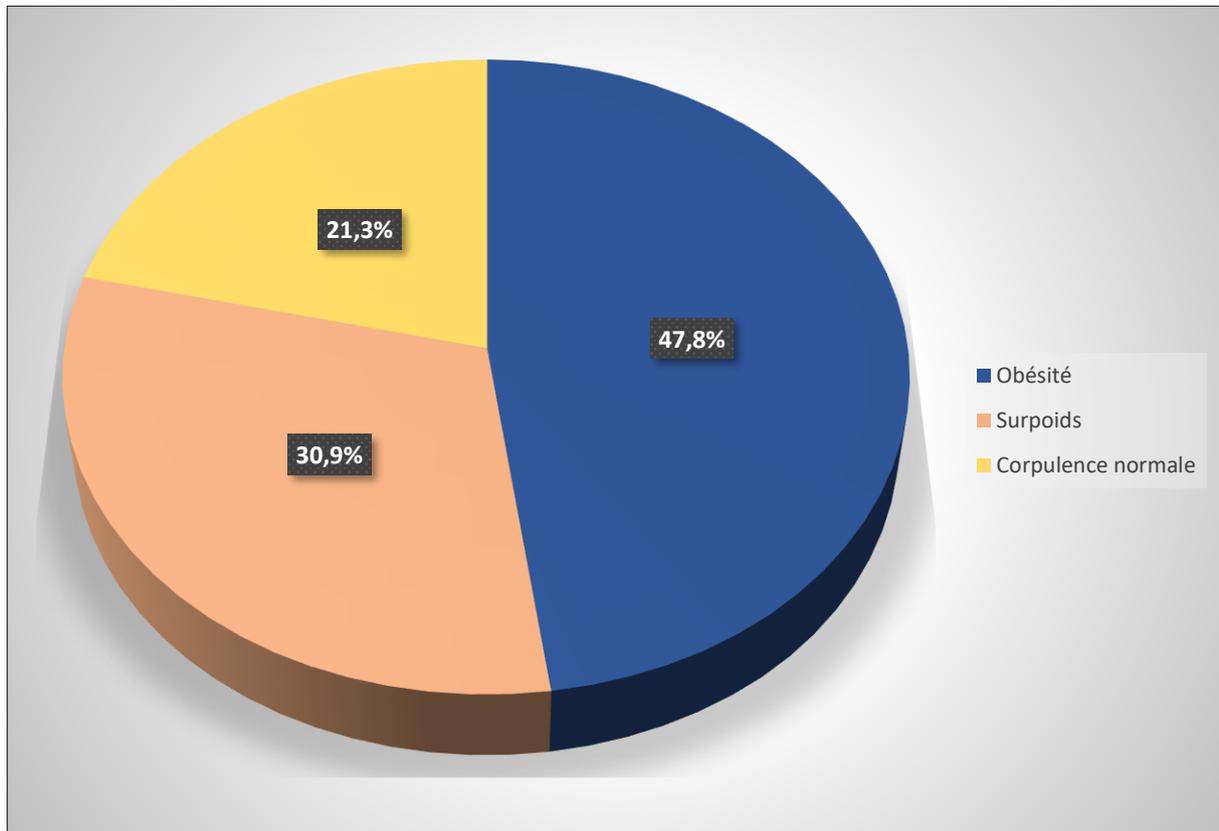


Figure 3: Répartition du groupe NAFLD étudié selon l'IMC (n=37)

• **Dans le groupe non NAFLD (Figure 4) :**

Au sein de ce groupe, l'obésité représente la catégorie prédominante (47.8 %), suivie de la catégorie surpoids (30.9 %), la catégorie corpulence normale, représente un pourcentage de 21.3 %.



**Figure 4 : Répartition du groupe non NAFLD étudié selon l'IMC (n=19)**

#### 4. Selon le résultat des transaminases (ASAT et ALAT)

Les figures 5 et 6 présentent les résultats des transaminases des groupes NAFLD et non NAFLD, on constate que :

- Dans le groupe NAFLD :

- Pour les ALAT : Une activité anormale des ALAT a été rapportée chez 13.51% des patients masculins, et 10.81% de femmes.
- Pour les ASAT : 27.02% d'hommes avaient une activité enzymatique d'ASAT élevée, face à 24.32% de femmes.

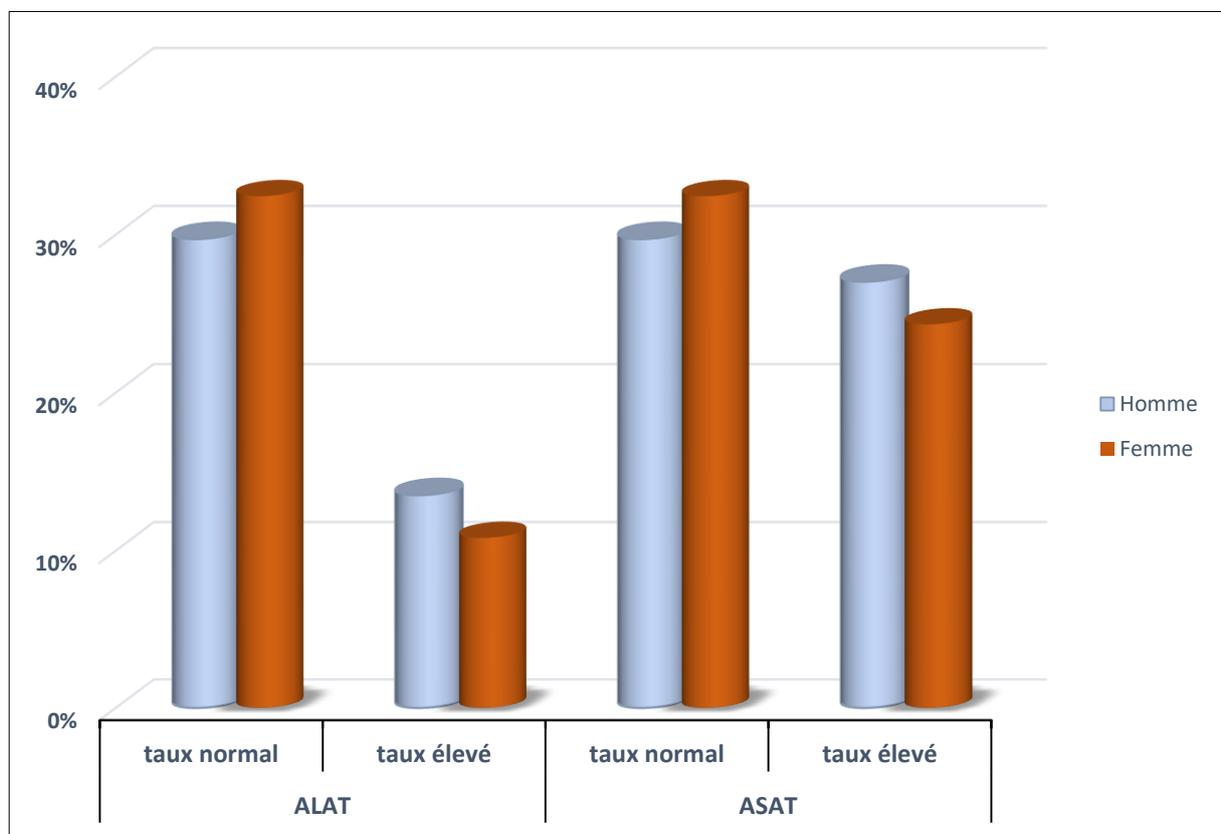
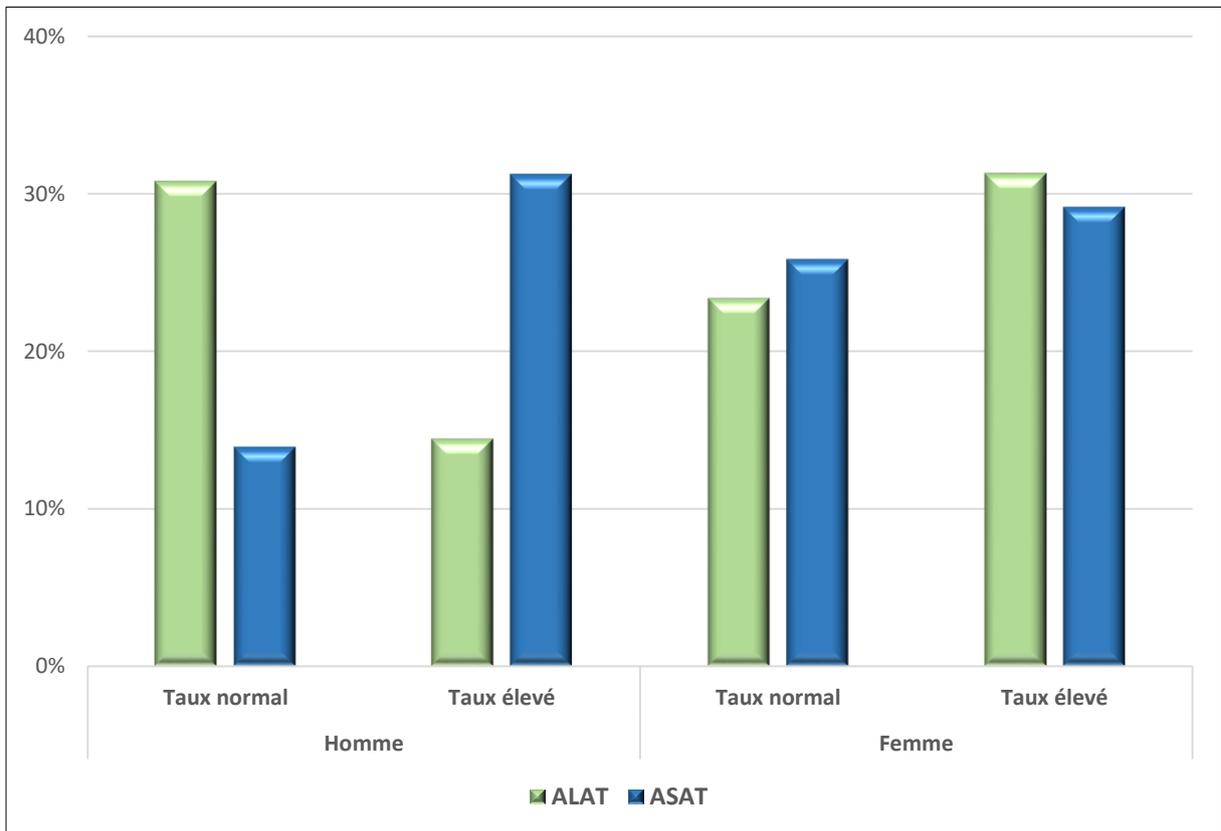


Figure 5 : Répartition des patients malades selon leurs taux de transaminases hépatiques (n=37)

• **Dans le groupe non NAFLD :**

- **Pour les ALAT :** un résultat anormal a été enregistré chez 14.5% d'hommes et 31.3% de femmes.
- **Pour les ASAT :** 13.2 % d'hommes avaient des résultats anormaux d'ASAT, face à 29.1% de patients féminins.



**Figure 6 : Répartition des patients témoins selon leurs taux en transaminases hépatiques (n'=19).**

## 5. Selon le résultat du CAP du Fibroscan en dB/m

La population étudiée est ainsi subdivisée en trois catégories (Figure 7):

- S3 ou stéatose sévère pour une valeur du CAP  $> 292$  dB/m. Cette catégorie S3 est celle qui prédomine avec un pourcentage de 54.1%. [10].
- S2 ou stéatose modérée pour une valeur du CAP comprise entre 259 dB/m et 292 dB/m. Elle occupe la deuxième position après S3.
- S1 ou stéatose légère pour un CAP compris entre 238 dB/m et 259 dB/m. Elle représente 16.2 % des cas et se situe en dernière position.

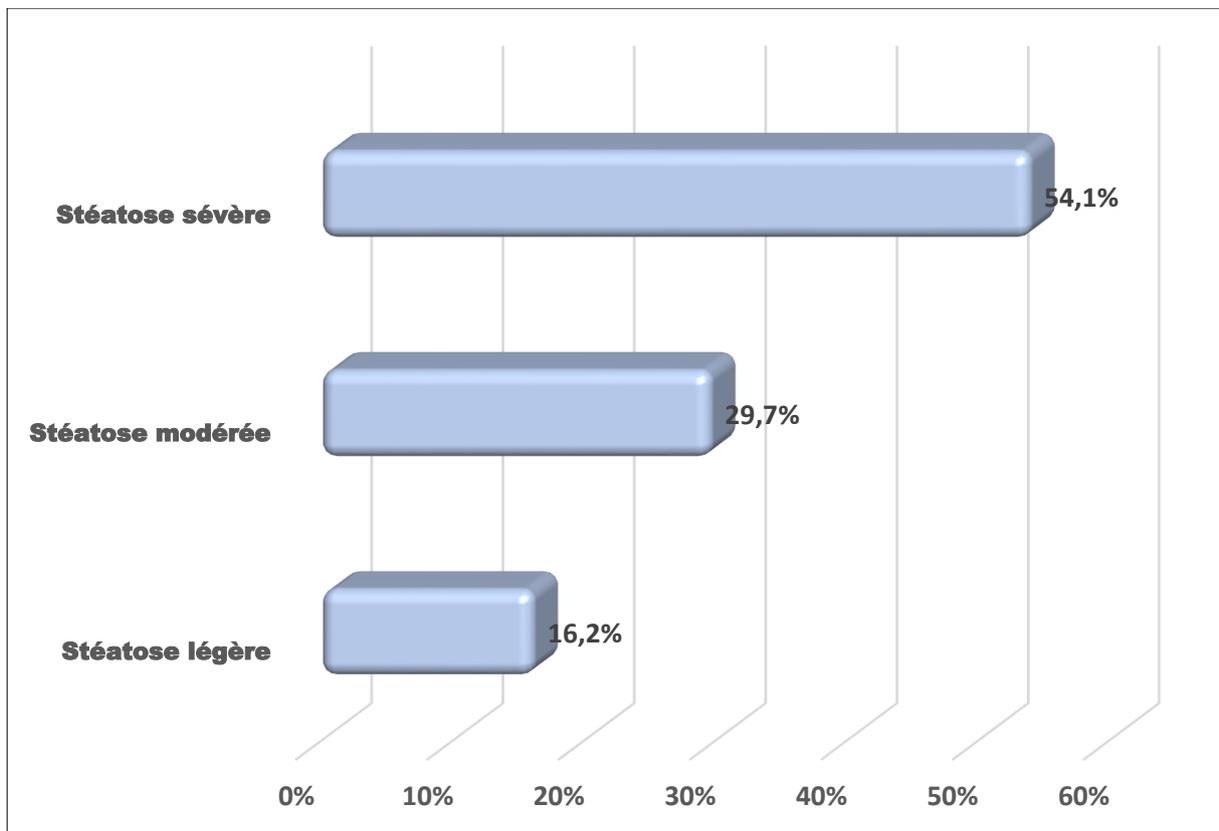


Figure 7 : Répartition de la population étudiée selon la valeur du CAP en trois catégories (S1, S2, S3) (n=37)

## 6. Selon la valeur du CAP calculé par la formule CAPc (Figure 8)

Chez le groupe de patients NAFLD (n=37), on note une dominance de la stéatose sévère (78,4 %).

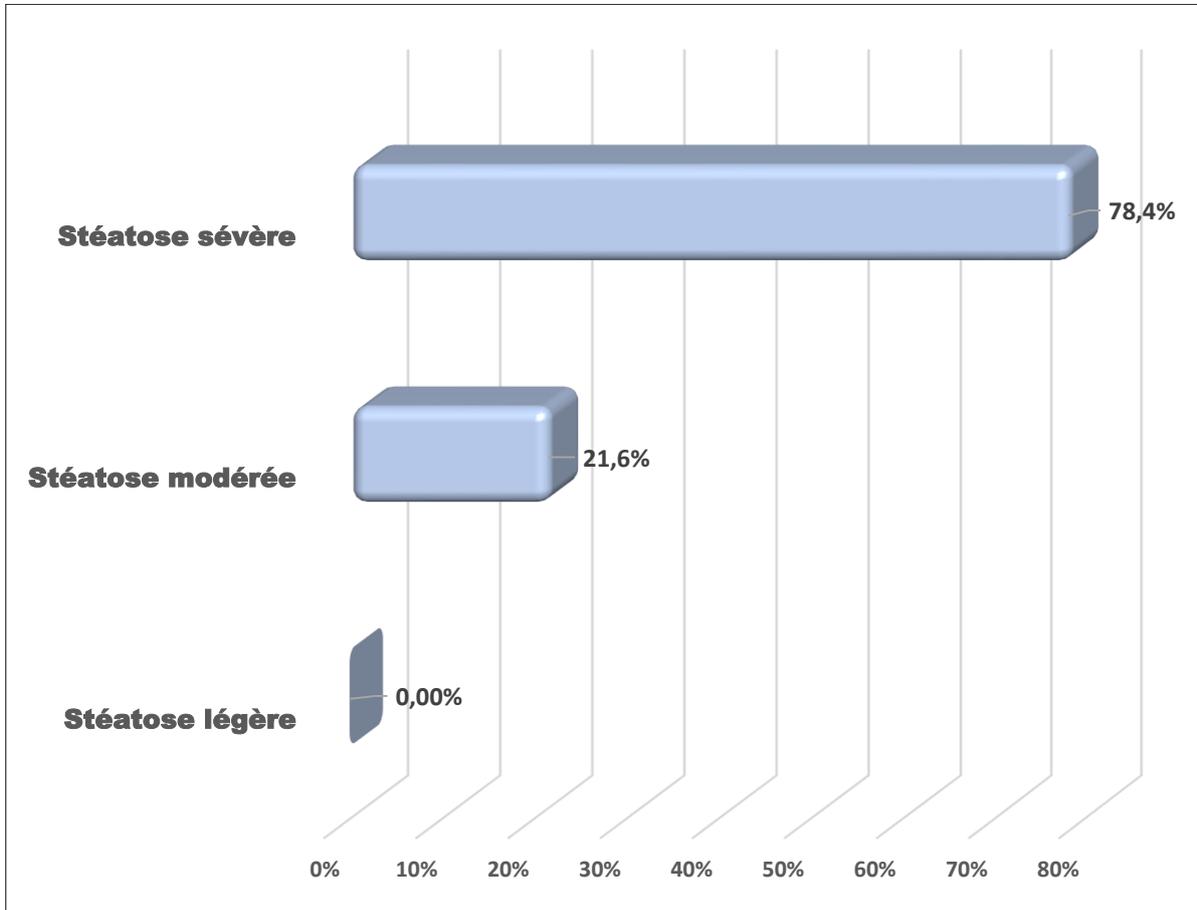


Figure 8: Répartition de la population étudiée, selon la valeur du CAPc, en trois catégories (S1, S2, S3) (n=37)

## **II. Résultats des paramètres biologiques**

### **1. Description statistique**

#### **1.1. Test de Student non apparié**

Le tableau I présente les résultats des bilans biologiques réalisés. Le test Shapiro-Wilk a permis de vérifier la normalité des données recueillies qui ont montré une distribution normale.

Le test de Student non apparié utilisé en seconde étape, permet de détecter toute différence significative en comparant les moyennes entre le groupe NAFLD (n=37) et le groupe témoin (n'=19). Aucune différence significative( $p > 0.05$ ) n'a été objectivée entre les deux groupes en termes de résultats des paramètres :Gly, TG, HDL et GGT.Néanmoins, la différence était statistiquement significative( $p < 0.05$ ) entre les deux groupes en ce qui concerne l'IMC, l'ALAT, et l'ASAT.

**Tableau I : Moyenne et écart-type des différents paramètres biologiques mesurés ainsi que les résultats du test de Student non apparié (N=56).**

Résultats	Groupe NAFLD	Groupe non NAFLD Témoin	Résultats du test de Student non apparié
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	Valeur p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,69 ±4,42	25,48 ± 2,72	<b>0,007</b>
Gly (g/l)	1,21 ±0,37	0,76 ± 0,38	<b>0,049</b>
TG (g/l)	1,53 ±0,63	1,26 ± 0,78	<b>0,201</b>
HDL (g/l)	0,43 ±0,12	0,42 ± 0,08	<b>0,482</b>
ALAT (UI/l)	39,05 ±33,95	15 ± 4,36	<b>0,000</b>
ASAT (UI/l)	33,08 ±30,61	15 ± 4,42	<b>0,001</b>
GGT (UI/l)	59,14 ±59,34	38,4 ± 31,28	<b>0,312</b>

## 1.2. Test de corrélation

Afin d'étudier la relation entre les paramètres biologiques et le CAP, et vu que le CAP est un indicateur indirect de la présence de la NAFLD[10], nous avons utilisé une analyse de corrélation à l'effet de démontrer la relation entre les différents paramètres mesurés IMC, ALAT, ASAT, HDL, TG, GGT et le CAP du Fibroscan.

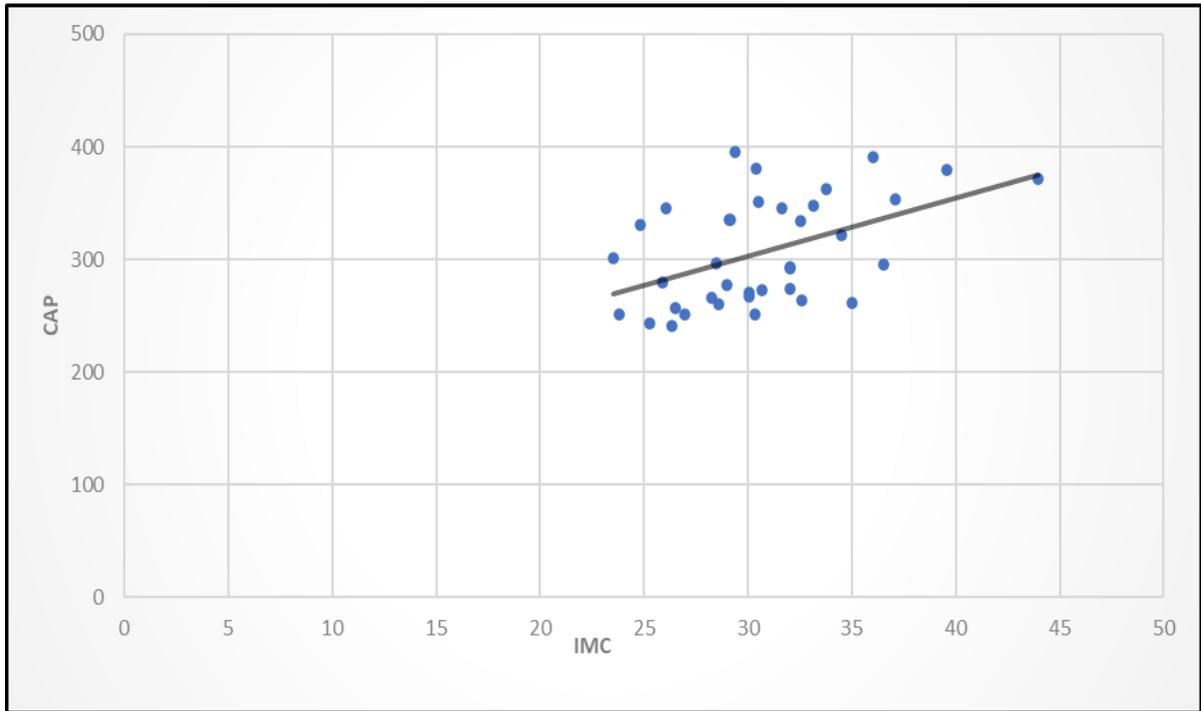
Les résultats de cette analyse de corrélation figurent dans le tableau II, et mettent en évidence une grande corrélation de deux paramètres IMC et ALAT avec le CAP. Ces résultats sont classés par ordre décroissant : **IMC** (r=0,0003), **ALAT** (r= 0,021), ASAT (r=0,136), HDL (r=0,831), et GGT (r= 0,244).

Selon le tableau II, c'est l'IMC et l'ALAT qui ont montré la plus grande corrélation avec le CAP (Valeur du  $r$  très significative  $\ll 0.05$ ). Dans une certaine fourchette, plus la valeur des indicateurs corrélés est augmentée, plus la teneur en graisses hépatiques est élevée.

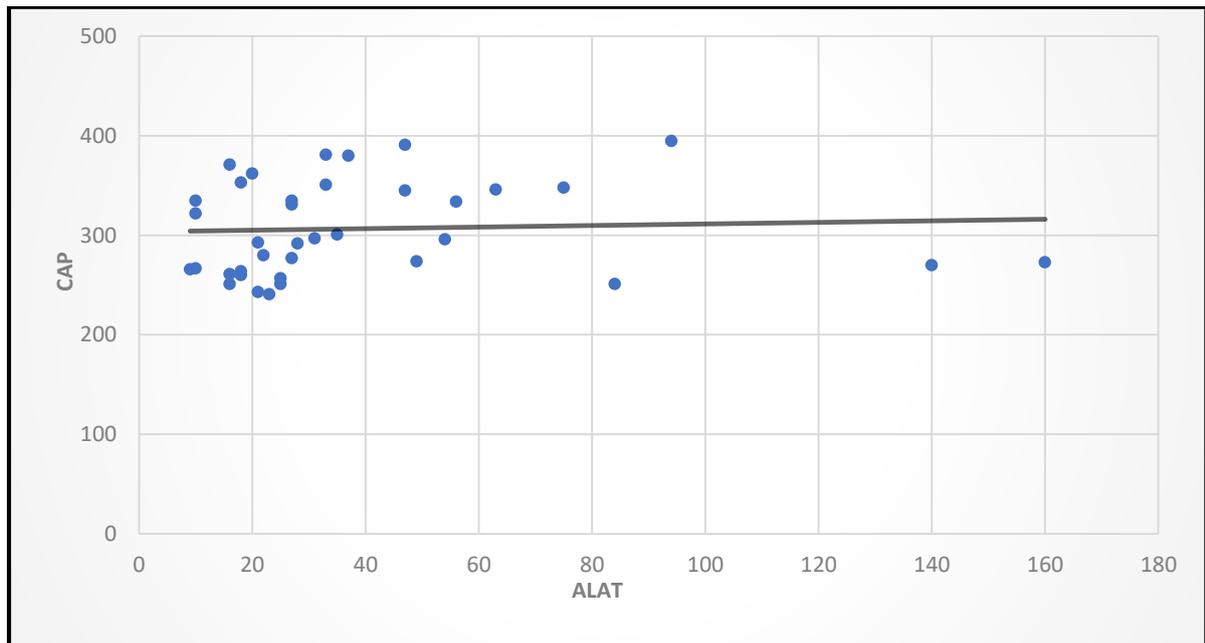
**Tableau II : Résultats du test de corrélation mené sur les différents paramètres biologiques mesurés (n=37).**

Paramètres biologiques	Valeur r
IMC	<b>0.0003 ***</b>
ALAT	<b>0.021 *</b>
ASAT	0.136
Gly	0.227
HDL	0.831
GGT	0.244

Ce degré de corrélation entre le CAP et les deux paramètres ALAT et IMC pourrait être mis en exergue par un diagramme en nuage de points (Figures 9 et 10) en associant respectivement le CAP avec l'IMC et l'ALAT.



**Figure 9:Diagramme de nuage en points montrant la forte corrélation entre l'IMC et le CAP.**



**Figure 10:Diagramme de nuage en points démontrant la forte corrélation entre l'ALAT et le CAP.**

### 1.3. Courbe ROC

La courbe ROC, dernier outil utilisé dans le présent travail, permet de mesurer la performance de la nouvelle formule de diagnostic CAPc (Figure 11). Cette courbe tracera le taux de vrais positifs en fonction de faux positifs pour les différents seuils de classification de sujets présentant une NAFLD.

Le tableau III présente les résultats de l'aire sous la courbe, de la sensibilité, de la spécificité, l'aire sous la courbe, ainsi que la meilleure valeur seuil permettant de séparer un malade d'un non malade en utilisant le CAPc.

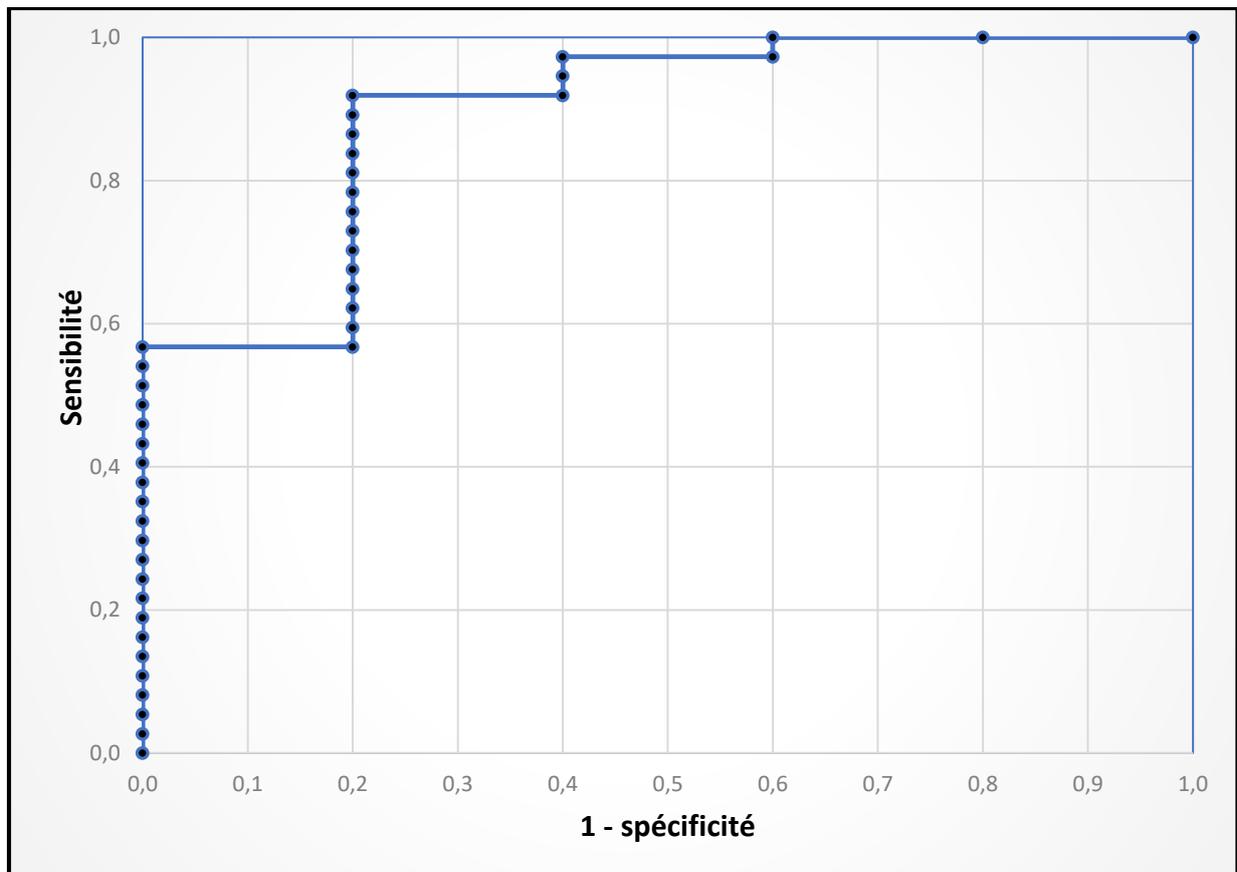


Figure 11: Courbe ROC montrant la performance de la nouvelle formule CAPc.

**Tableau III : Résultats de la courbe ROC mesurant la spécificité, la sensibilité et la valeur seuil du CAPc.**

<b>Test de diagnostic</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>Aire sous la courbe</b>	<b>Valeur seuil (Cutoff)</b>
CAPc	<b>76.5%</b>	<b>83,7%</b>	<b>89.2%</b>	<b>271.54</b>



## *Discussion*



# I. Généralités : Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

## 1. Définition

La **stéatopathie non alcoolique** (NAFLD) est une maladie lentement progressive [14], et silencieuse qui se manifeste en présence du syndrome métabolique MeTs ( Diabète type 2, Obésité, résistance à l'insuline...)[15], et qui s'étend de la simple stéatose hépatique non alcoolique (NAFL), à la **stéatohépatite non alcoolique** (NASH). Cette dernière est considérée comme le pivot entre la NAFL et la cirrhose hépatique et/ ou carcinome hépatocellulaire dans le spectre des stéatopathies non alcooliques NAFLD[16]. La nature endémique et pathogène de la NAFLD est illustrée par le fait que la cirrhose liée à la NAFLD est devenue une cause principale de transplantation hépatique aux États-Unis [17].

La **NAFL** est définie par une accumulation excessive de graisses hépatiques dans plus de 5% des hépatocytes sans inflammation et sans aucun signe confirmant la présence de lésions hépatocellulaires [18]. Pourtant, la NAFL est d'évolution bénigne [19] .

Détectée par imagerie ou histologie [18], la NAFL est confirmée, en cas d'absence de toute cause secondaire favorisant l'accumulation de graisses, notamment une consommation importante d'alcool (20 grammes / jour pour les hommes et 10 g / j pour les femmes)[20], une infection virale, des médicaments stéatogènes (Amiodarone, tamoxifène...), ou toute autre étiologie spécifique de la maladie du foie (Maladie hépatique chronique : Hémochromatose, maladie de Wilson) [21].

La NAFL est le corrélat histologique du diagnostic clinique de la NAFLD. Sur le plan histologique, les lipides se déposent en grosses gouttelettes déplaçant le noyau vers la périphérie de l'hépatocyte, c'est ce qu'on appelle une stéatose « macrovésiculaire » [22].

La **NASH** est considérée comme la forme évolutive de la NAFL. Elle est caractérisée par la présence d'une inflammation lobulaire et d'un gonflement des hépatocytes avec ou sans fibrose significative[14]. Il est quasi impossible de distinguer histologiquement la NASH de la stéatohépatite alcoolique. Il faut donc toujours avoir recours à un interrogatoire détaillé du patient [23].

La stéatohépatite présente différents stades de fibrose, allant de F0 (Absence de fibrose), jusqu'à F4 (Cirrhose). Ainsi, la NAFL et la NASH avec ses multiples stades de fibrose ne peuvent être différenciés que par biopsie hépatique [20].

La NAFLD peut également résulter de certains polymorphismes génétiques spécifiques comme par exemple une mutation du variant de la protéine PNPLA3 I148M contenant le domaine de la phospholipase de type patatine. Mais, il est raisonnable de penser que ces formes de « NAFLD liée à la génétique » ne sont pas entièrement superposables aux formes « NAFLD liée au MeTs » d'un point de vue clinique et biologique [6].

## **2. Histoire naturelle**

La NAFLD progresse lentement vers une NASH, puis une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire CHC au cours de nombreuses années. Par conséquent, l'histoire naturelle est difficile à mesurer dans un intervalle de temps court[24].

La NAFLD a été décrite pour la première fois en 1980 par Ludwig [25], et a été divisée en catégories histologiques :

- (1) La stéatose hépatique non alcoolique qui comprend les patients atteints de stéatose hépatique isolée et les patients atteints de stéatose et d'inflammation non spécifique légère,
- (2) La stéatohépatite non alcoolique qui se distingue de la première par la présence supplémentaire de caractéristiques de lésion hépatocellulaire avec ou sans fibrose. Elle est considérée comme le sous-type progressif de la NAFL. Cependant, les données suggèrent que la stéatose hépatique avec inflammation a une histoire naturelle distincte et plus progressive que la stéatose hépatique isolée[26].

Les patients ayant une stéatose simple semblent avoir un pronostic bénin, contrairement à ceux qui ont une NASH fibrosante pouvant présenter au fil du temps une cirrhose cryptogénique. Les patients présentant une stéatose simple au moment de la biopsie ont un faible risque de développer une fibrose significative, tandis que ceux atteints d'une cirrhose cryptogénique due à la NASH, ils présentent un pronostic sombre qui se traduit principalement en une survie réduite (décès dans les 4 à 10 ans suivant le diagnostic)[24, 27].

La cause de ce décès dans cette catégorie est liée à une maladie hépatique en stade terminale[28]. la progression de la maladie hépatique dans la NASH n'est pas linéaire et peut se manifester par des périodes de progression, de régression et de stabilité[29].

Au fil du temps, plusieurs termes ont été utilisés pour décrire la NASH, notamment l'hépatite du foie gras, hépatite pseudo-alcoolique, stéatonecrose, et hépatite diabétique. D'autres acronymes ont été employés tel que BASH ( stéatohépatite alcoolique et non alcoolique), DASH ( stéatohépatite par induction médicamenteuse ), CASH ( stéatohépatite induite par chimiothérapie ) et PASH ( stéatohépatite associée à la PNPLA3 ) [23].

L'histoire naturelle semble dépendre aussi du sous-type histologique de la NAFLD [30], d'où plusieurs aspects histologiques qui ont été identifiés dans le cours naturel de la maladie : stéatose hépatique seule , stéatohépatite, stéatohépatitefibrosante, puis cirrhose. D'ailleurs, la figure 12 schématise brièvement ce cours naturel de la NAFLD.

Des études longitudinales des biopsies hépatiques répétées chez des patients atteints d'une NAFL seule montrent l'absence de progression vers une NASH sur une période de 10 ans [31]. Ceci était étayé par des résultats montrant que les patients présentant une NAFL au moment du diagnostic initial peuvent développer ou ne pas développer une NASH. Si cette dernière se manifeste, son taux de progression sera lent et le développement d'une cirrhose ou de ses complications sera très rare. A l'inverse, les patients qui ont présenté une NASH lors du diagnostic initial sont fortement susceptibles d'évoluer vers les différents stades de fibrose, y compris la cirrhose[28, 30, 32, 33].

Les maladies cardiovasculaires (CVD) et non hépatiques représentent les causes les plus fréquentes de décès chez les patients atteints de NAFLD/NASH, bien que les patients atteints de NASH ont un risque accru de décès par une maladie du foie par rapport à ceux ne présentant pas de NASH[34, 35]. Ces patients NAFLD positifs peuvent éventuellement développer une cirrhose s'ils ne décèdent pas suite à une maladie cardiovasculaire [35]. Ceci a été confirmé par des études épidémiologiques qui ont indiqué que les patients atteints de stéatose seule sont plus susceptibles de souffrir des conséquences de maladies cardiovasculaires ou non hépatiques liées au cancer, mais ne présentent pas un risque accru de mortalité liée au foie[36].

L'histoire naturelle de la NAFLD reste incertaine pour plusieurs raisons, notamment le nombre limité d'études de suivi à long terme sur des cohortes de patients bien définies, et les biopsies hépatiques qui n'ont été réalisées que chez un nombre restreint de patients à cause de ses limitations. Par ailleurs, les complications à long terme de la NAFLD sont toujours sous-estimées et sous-déclarées, car les caractéristiques de la stéatose macrovésiculaire peuvent disparaître aux derniers stades de la maladie donnant une image de stéatose fade, qui est souvent décrite par une « stéatose cryptogénique » plutôt que liée à la NAFLD [37]. Cette stéatose cryptogénique est présente non seulement chez les sujets atteints d'une des composantes du syndrome métabolique mais aussi chez les patients maigres et non diabétiques [38]. L'évolution pathologique de la NAFLD en différentes maladies sous-jacentes est illustrée dans la figure 12.

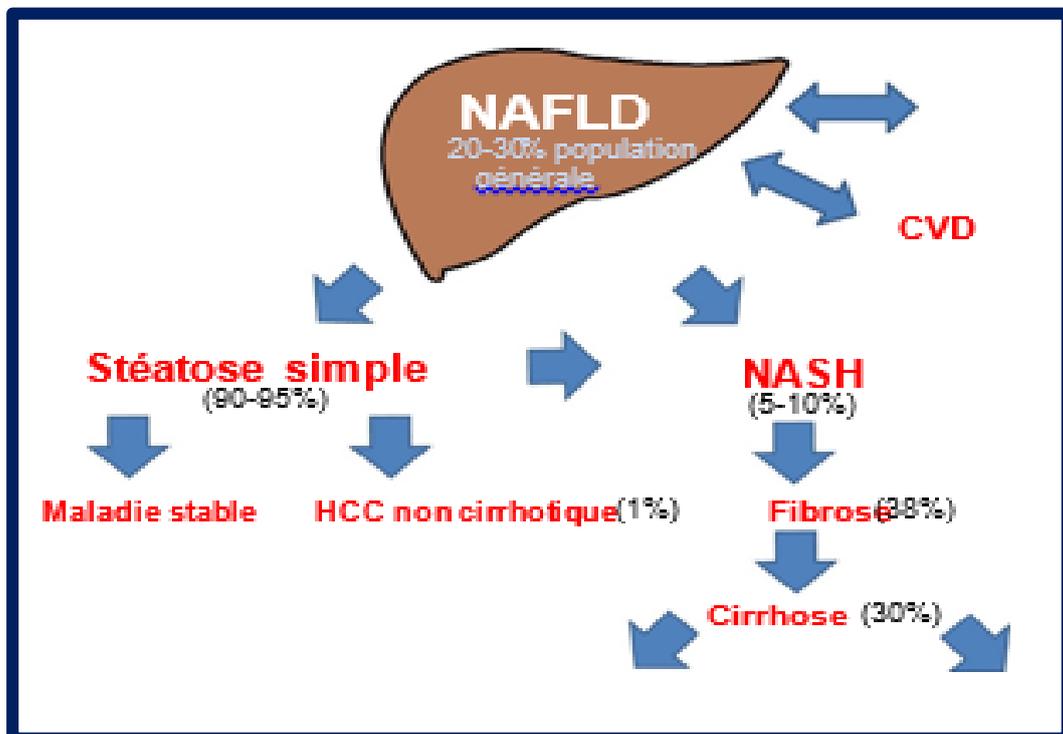


Figure 12: Histoire naturelle de la NAFLD[39].

### 3. Epidémiologie

Au cours des dernières décennies, plusieurs études soulignent l'idée que la prévalence de la NAFLD et de la NASH devient de plus en plus élevée dans la population générale. Dans

une méta-analyse récente, la prévalence mondiale a été estimée à **25,2%**[29]. Le tableau IV suivant montre les proportions de la population stéatosique dans les différentes régions, elles sont classées par ordre décroissant.

**Tableau IV : Prévalence mondiale de la NAFLD selon chaque région[29].**

<b>Région</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Moyen-Orient</b>	31,8%
<b>Amérique du Sud</b>	30,4%
<b>Asie</b>	27,4%
<b>Amérique du Nord</b>	24,1%
<b>Europe</b>	23,7%
<b>Afrique</b>	13,5%

En outre, la prévalence de la NASH dans la population générale est estimée entre **1,5%** et **6,45%**[40].

La NAFLD est présente dans tous les groupes ethniques, bien qu'elle semble avoir une prévalence très basse chez les Afro-Américains par rapport aux Américains hispaniques et européens. Cette différence persiste même après contrôle de l'obésité et de la résistance à l'insuline [41, 42] et peut être liée à des différences ethniques dans l'homéostasie lipidique [43].

La prévalence de la NAFLD a augmenté rapidement parallèlement à l'augmentation spectaculaire de l'obésité et du diabète, et devient rapidement la cause la plus fréquente de la maladie du foie dans les pays occidentaux[43].

Bien que la prévalence de la NAFLD et de la NASH soit assez élevée dans la population générale, elle est encore plus élevée dans des cohortes spécifiques, notamment celle atteinte de diabète sucré de type 2 (T2DM), et les sujets souffrant d'obésité morbide.

Le T2DM est considéré comme le facteur de risque le plus important de la NAFLD, une méta-analyse récente a rapporté une prévalence élevée de T2DM (22,51 %) chez les patients atteints de NAFLD radiologiquement définie. D'autre part, la prévalence du T2DM est de 43,63% chez les patients atteints d'une NASH histologiquement prouvée[40]. D'autres études ont démontré que la prévalence de la NAFLD par spectroscopie par résonance magnétique et de la NASH histologiquement prouvée chez les patients atteints de T2DM et d'enzymes hépatiques normaux sont de 50% et 56% respectivement [44].

Chez les patients gravement obèses, en présence des caractéristiques du syndrome métabolique coexistantes, la prévalence de la NAFLD définie par imagerie est d'environ 90 à 95 %. Plus d'un tiers de ces patients ont une NASH surhistologiquement prouvée[6].

## **4. Physiopathologie**

L'étude des mécanismes physiopathologiques du spectre NAFLD a largement évolué au cours des années : ce n'est plus « une simple stéatopathie » que l'on pensait autrefois, mais il s'agit en effet d'une pathologie grave, évolutive et possédant de nombreuses complications nécessitant une compréhension approfondie de ces mécanismes.

Bien que la pathogenèse de la NAFLD/NASH a été vague et pas entièrement comprise, plusieurs travaux ont été élaborés dans le but de mieux comprendre les différents mécanismes de la progression de la stéatose à une inflammation et fibrose hépatique plus avancées. Ceci permettrait l'identification des patients à grand risque, mais aussi la reconnaissance des cibles thérapeutiques possibles.

### **4.1. Théorie obsolète « double hit » expliquant la pathogenèse de la NAFLD**

Le mécanisme sous-jacent démontrant le développement et la progression de la NAFLD est complexe et multifactoriel vu que la NAFLD est une maladie à caractère systémique

dépassant largement le foie. L'hypothèse la plus connue expliquant la pathogenèse de la NAFLD est la théorie du « Double hit ». **Le premier coup** (1st hit) consiste à une accumulation hépatique de lipides secondaire à un mode de vie sédentaire, à une alimentation riche en graisses, à l'obésité, et à la résistance à l'insuline (IR). Ce premier coup rend les hépatocytes très sensibles au deuxième coup déclenchant la cascade fibrogène activation[45].

**Le deuxième coup** (2<sup>nd</sup> hit) activant les cascades inflammatoires et de fibrogenèse responsables de l'apparition des lésions de nécroinflammation[46]. Ceci a été soutenu par des modèles animaux d'obésité tel que les souris Ob/Ob déficientes en leptine, caractérisées par une accumulation accrue de lipides hépatiques, où une seconde agression est primordiale pour déclencher une inflammation et une fibrose [47]. Cette deuxième agression est liée à la lipotoxicité hépatique directe, au stress oxydatif hépatocellulaire secondaires aux radicaux libres produits, à une inflammation déclenchée par l'endotoxine engageant les cellules de Kupffer principalement à cause de l'augmentation de la perméabilité intestinale, la prolifération bactérienne, la modification de la flore intestinale et la libération de cytokines avec un stress du réticulum endoplasmique. Ceux-ci se combinent pour produire une inflammation, des dommages cellulaires et une activation de la fibrogenèse [48].

Cependant, il est rapidement devenu évident que ce point de vue est très simpliste pour récapituler la complexité de la NAFLD humaine, où de multiples facteurs parallèles (multiples coups) pouvant agir en synergie chez des individus génétiquement prédisposés et menant au développement et à la progression de la maladie [39]. La NAFLD est alors la conséquence de multiples coups parallèles fournissant un modèle complexe qui résume les interactions conduisant à la dérégulation du métabolisme lipidique, au déséquilibre des adipocytokines, au stress oxydatif et à l'IR [45].

## **4.2. Théorie « multiple hit » expliquant les mécanismes de développement de la NAFLD**

### **4.2.1. Métabolisme lipidique et lipotoxicité**

De nombreuses études récentes ont favorisé l'hypothèse des « multiples coups parallèles », basée sur l'idée que de nombreux événements pathogènes pourraient conduire à

la NASH, y compris la résistance à l'insuline, le stress oxydatif, le dysfonctionnement du tissu adipeux, le stress du réticulum endoplasmique, la sécrétion de cytokines, la modification de la régulation de l'immunité innée et la dysbiose du microbiote intestinal [49].

Les mécanismes exacts conduisant à la NAFLD ne sont pas clairs à ce jour, mais la résistance à l'insuline (IR) semble être l'un des facteurs clé de développement de la NAFLD/NASH. Elle se traduit par une élévation d'AGL fournissant les TG ; le substrat initial de la NAFLD [50]. L'IR entraîne aussi une augmentation de la lipogenèse hépatique de novo (lipogenèse à partir du glucose), et une inhibition altérée de la lipolyse du tissu adipeux avec comme conséquence une augmentation du flux d'acides gras vers le foie [51]. L'IR favorise également le dysfonctionnement du tissu adipeux ayant comme conséquence une modification de la production et de la sécrétion d'adipokines et de cytokines inflammatoires [52].

L'accumulation des TG est un mécanisme de stockage d'énergie efficace par rapport aux glucides (4,5 kcal/g), ou aux protéines (4 kcal/g) car elle fournit un apport calorique plus élevé (9 kcal/g) [53]. Ainsi, il est avantageux pour l'organisme de convertir les glucides et les acides aminés en TG pour être stockés dans le tissu adipeux, puis utilisés dans les périodes de jeûne ou d'exercice prolongé [54]. L'accumulation hépatique des TG résulte d'une disparité entre la disponibilité des lipides (provenant de l'absorption des lipides circulants et/ou de la lipogenèse de novo), et de l'élimination des lipides (via l'oxydation des AG et/ou la production des VLDL) dans le foie [54].

Une fois synthétisés, les TG entrent dans les pools de stockage et de sécrétion qui ont des taux de renouvellement distincts. Les AGL formant les TG proviennent soit de l'alimentation, soit du tissu adipeux par lipolyse hépatique de novo. De plus, ces AGL peuvent avoir un impact différent sur les hépatocytes, en fonction de leur nature et non spécifiquement de leur quantité. Ceci a été bien élucidé par des études qui ont montré que le rapport entre les AG monoinsaturés (AGMI), et les AG saturés (AGS) détermine si les cellules hépatiques seront endommagées par le flux des ces AGL [55].

Autrement dit et d'un point de vue cinétique, la stéatose hépatique se développe lorsqu'un déséquilibre se produit, dans lequel la synthèse des AG et la synthèse de novo dépassent l'oxydation et la sécrétion [56]. La figure 13 résume le processus d'accumulation de

TG dans le foie en 4 voies :

1- **La Voie 1** : La graisse périphérique stockée dans le tissu adipeux est délivrée au foie par le biais du pool plasmatique des AG non estérifiés. Ce pool fournit l'essentiel des AG sécrétés par le foie dans les particules de VLDL.

2- **La Voie 2** : Les AG nouvellement fabriqués dans le foie par la lipogénèse de novo représentent une autre source d'accumulation hépatique de TG.

3- **La Voie 3** : Les AG alimentaires pénètrent dans le foie par débordement dans le pool plasmatique des AG non estérifiés.

4- **La Voie 4** : Les AG alimentaires entrent aussi par absorption de reste de chylomicrons intestinaux.

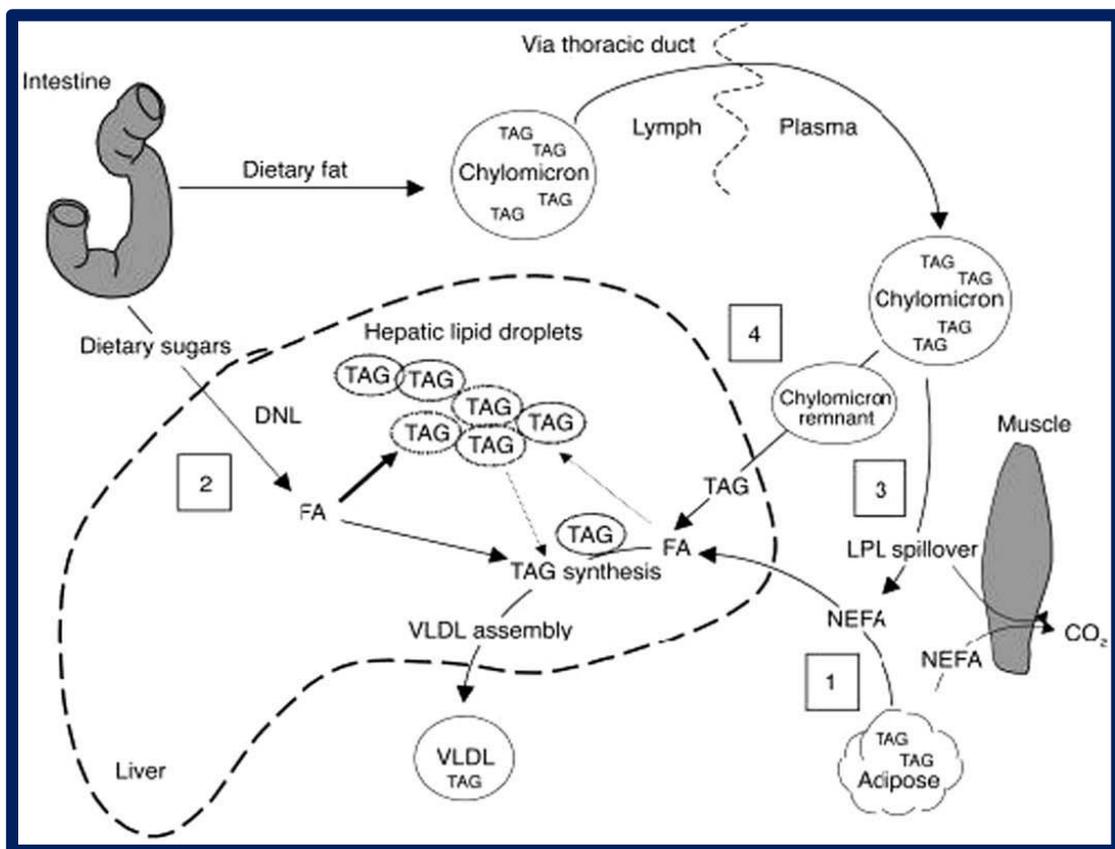


Figure 13: Voies contribuant à l'accumulation hépatique de TG [56].

L'accumulation, exacerbée de graisses dans le tissu adipeux, aboutit à une hypertrophie adipocytaire avec des limitations au stockage et au recrutement des lipides et à l'activation des médiateurs inflammatoires [57]. Un autre mécanisme, expliquant le développement de la NAFLD, consiste principalement en la formation de gouttelettes lipidiques [58] considérées comme une structure non cytotoxique du stockage des TG. Ces gouttelettes de TG ont un effet protecteur contre les dépôts de lipides empêchant la formation d'intermédiaires lipidiques toxiques [59]. A l'inverse, les AGL provenant de la circulation peuvent être toxiques pour les hépatocytes, car ils sont capables de stimuler les récepteurs innés du système immunitaire, tel que les récepteurs de type toll TLR contribuant à la réponse inflammatoire [54].

Fabrini et al, ont constaté que le taux de sécrétion de VLDL-TG augmentait linéairement avec l'augmentation du contenu intrahépatique des TG chez les sujets ayant un contenu normal en TG, mais atteignait un plateau lorsque l'infiltration hépatique en TG dépassait 10% en NAFLD, suggérant que le foie de ces sujets a une capacité limitée à sécréter des particules de VLDL [60, 61].

L'accumulation de triglycérides n'est pas hépatotoxique en soi et pourrait représenter un mécanisme défensif et équilibrer l'excès d'AGL [39]. Il a été, en effet, démontré que le stockage intracellulaire hépatique en TG pourrait piéger les acides gras non estérifiés (NEFA) sous leur forme inactive, limitant ainsi la peroxydation lipidique et le stress oxydatif induit par les NEFA [62]. Mais une concentration accrue de triglycérides est néfaste surtout lorsqu'elle se produit simultanément avec une lipotoxicité accrue à cause des niveaux élevés d'acides gras libres, de cholestérol libre et d'autres métabolites, générant une défaillance des organites notamment un dysfonctionnement mitochondrial et un stress du réticulum endoplasmique. Une mitochondrie atteinte de ce dysfonctionnement a une capacité élevée d'oxyder les acides gras, ce qui entraîne la production des radicaux réactifs de l'oxygène (RRO) et provoque un stress oxydatif en raison d'un déséquilibre entre RRO et d'oxydants protecteurs [38].

#### **4.2.2. NAFLD, peroxydation des lipides et stress oxydatif**

Une fois dans les hépatocytes, les AGL subissent une activité acyl-coA synthase et forment les acyl-coA gras qui peuvent entrer dans les voies d'estérification ou de  $\beta$

oxydation[63]. Cette dernière est la voie principale de métabolisation de la plupart des AG, et se produit dans les mitochondries, mais aussi dans les peroxysomes. Une autre voie de métabolisation des AG est la  $\omega$ -oxydation par des membres du cytochrome P450 4A dans le réticulum endoplasmique (microsomes). Les voies oxydatives extramitochondriales des AG deviennent plus importantes dans des conditions de disponibilité accrue d'AG dans le foie y compris la NAFLD[64]. D'ailleurs, il est connu que ces AGL favorisent la libération de plusieurs cytokines pro inflammatoires et déclenchent le stress oxydatif [65].

Le stress oxydatif et les radicaux libres sont considérés comme l'un des principaux médiateurs des lésions hépatocellulaires, et impliqués dans la progression du NAFL bénin vers la NASH[66]. Le stress oxydatif est augmenté chez les patients atteints de NASH [67]. Un excès d'apport d'AG non estérifiés (NEFA) au foie augmente l'oxydation mitochondriale et peroxysomale, favorisant l'induction microsomale du CYP4A1 et CYP2E1 et conduit à une production élevée de RRO [68]. Des niveaux accrus de radicaux réactifs à l'oxygène (RRO), des produits d'oxydation lipidique, et une baisse des niveaux d'enzymes antioxydantes (Superoxyde dismutase, catalase) et des composés antioxydants (glutathion) ont été observés chez des patients NAFLD/NASH positifs par rapport aux sujets sains [69]. Un dysfonctionnement des organites et un stress d'autres organites a été observé dans les hépatocytes de sujets atteints de stéatose. En particulier, des anomalies structurelles de mitochondries (mégamitochondries, corps d'inclusion para-cristallins) [70] sont plus fréquemment observés dans la NASH que dans la NAFL [62]. De plus, l'activité des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale est nettement diminuée chez les patients atteints de NASH conduisant à une génération d'ATP inefficace [71].

Les RRO déclencheraient la peroxydation lipidique conduisant à la destruction oxydative des AG polyinsaturés constitutifs des membranes cellulaires [72, 73]. Les produits cytotoxiques de la peroxydation lipidique peuvent altérer les fonctions cellulaires, y compris la synthèse de nucléotides et des protéines [74] et peuvent jouer un rôle dans la fibrogenèse hépatique en modulant l'expression du gène du collagène dans les cellules étoilées hépatiques [75]. L'activation de ces derniers constitue une étape critique dans la fibrogenèse hépatique, lorsqu'elles sont activées, les cellules étoilées subissent une transformation phénotypique à une

cellule de type myofibroblaste et exprimer l'actine musculaire lisse (SMA)[76]. Le 4-hydroxy-20-nonéanal (HNE) est l'un des principaux métabolites aldéhydiques de la peroxydation lipidique et est considéré comme l'un des marqueurs les plus fiables de la peroxydation lipidique [73].

Une autre cible des radicaux libres est l'ADN cellulaire. Dans ce contexte, la 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), un produit modifié à base d'ADN est généré par les radicaux libres [77] et considéré comme un biomarqueur des dommages oxydatifs de l'ADN [75]. La figure 14 résume la théorie « multiple hit » responsable de la pathogenèse de la NAFLD.

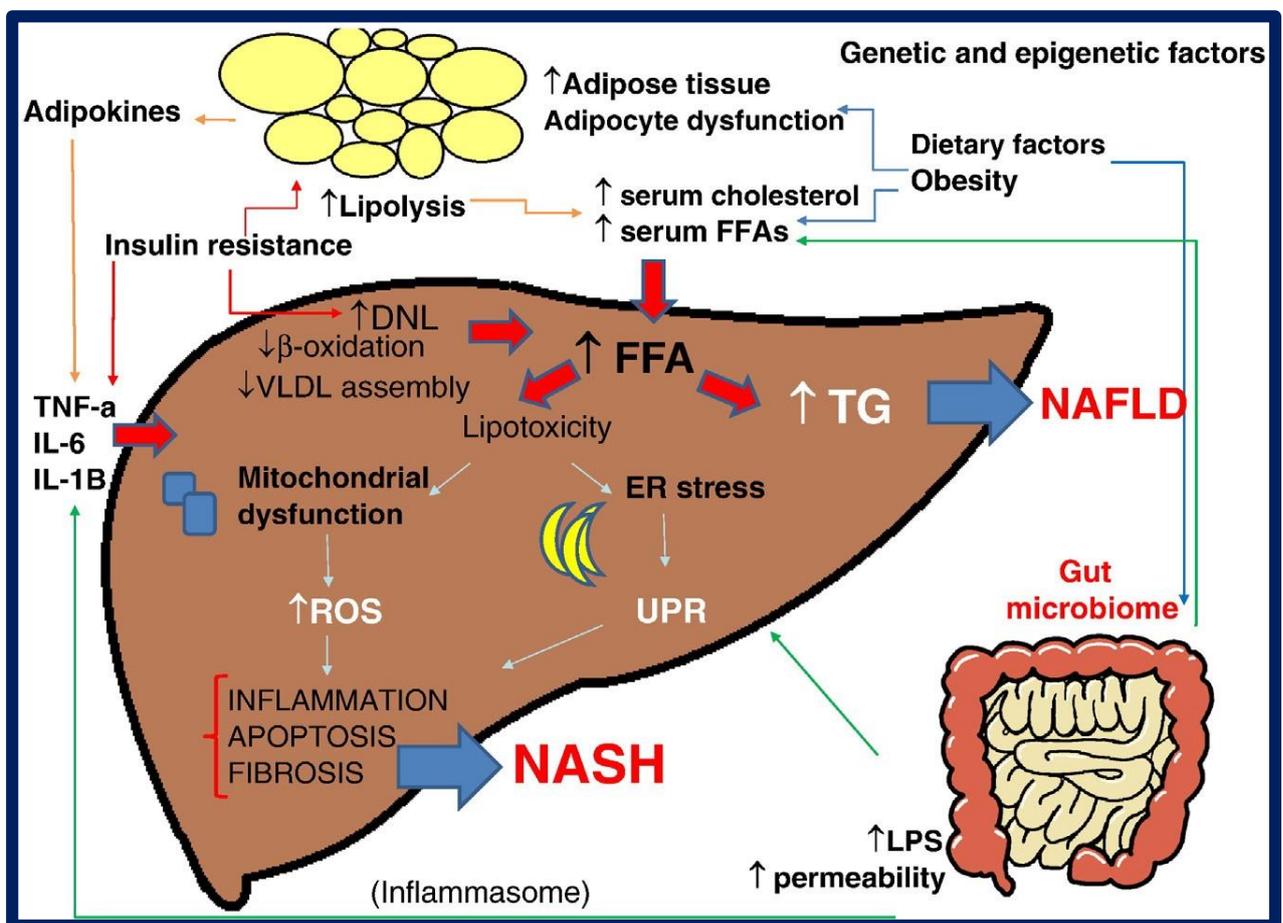


Figure 14: Théorie "multiple hit" expliquant le mécanisme de développement de la NAFLD [31].

### 4.2.3. Rôle de la flore intestinale dans la pathogenèse de la NAFLD

Le tractus gastro-intestinal représente l'une des plus grandes interfaces entre l'hôte et les facteurs environnementaux chez l'homme. Il contient une communauté vaste et complexe de milliers de milliards de microbes formant ce qu'on appelle **lemicrobiome**. Le microbiome intestinal fait référence à l'ensemble de tous les génomes de microbes dans l'intestin et code des voies qui produisent un large éventail de petites molécules bioactives [78].

Le potentiel du microbiome impliqué dans les interactions intestin-foie a été identifié pour la première fois il y a plus de 80 ans, lorsque Hoefert a décrit des altérations de la flore intestinale des patients atteints de la maladie hépatique chronique [79]. Plusieurs mécanismes par lequel le microbiome intestinal peut affecter la pathogenèse et le maintien de la NAFLD ont été identifiés. Le microbiome intestinal pourrait d'ailleurs contribuer à toutes les composantes histologiques de la NAFLD [80]. Il a la capacité d'augmenter la graisse intrahépatique grâce à des mécanismes tel qu'une modification de la signalisation de l'appétit, une augmentation de l'extraction d'énergie du régime alimentaire et une modification de l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse de novo [81] ou la  $\beta$  oxydation [82]. La dysbiose microbienne intestinale entraîne une augmentation de la sécrétion inflammatoire de cytokines, l'activation de TLR-4 et TLR-9 et une modification du métabolisme des acides biliaires favorisant ainsi la carcinogenèse [83].

Des preuves émergentes ont suggéré que le microbiote intestinal induisait une inflammation dans la NAFLD grâce aux propriétés immunomodulatrices des métabolites qu'ils produisaient [84]. Le microbiote intestinal pourrait aussi modifier le profil immunologique du foie y compris l'immunité adaptative (Th1, Th2, Th17, cellules NKT, et cellules B) et l'immunité innée (neutrophiles, cellules de kupffer, cellules dendritique et cellules NK)[85]. L'implication non négligeable du microbiote intestinal dans la modification du profil immunologique hépatique est illustrée dans la figure 15.

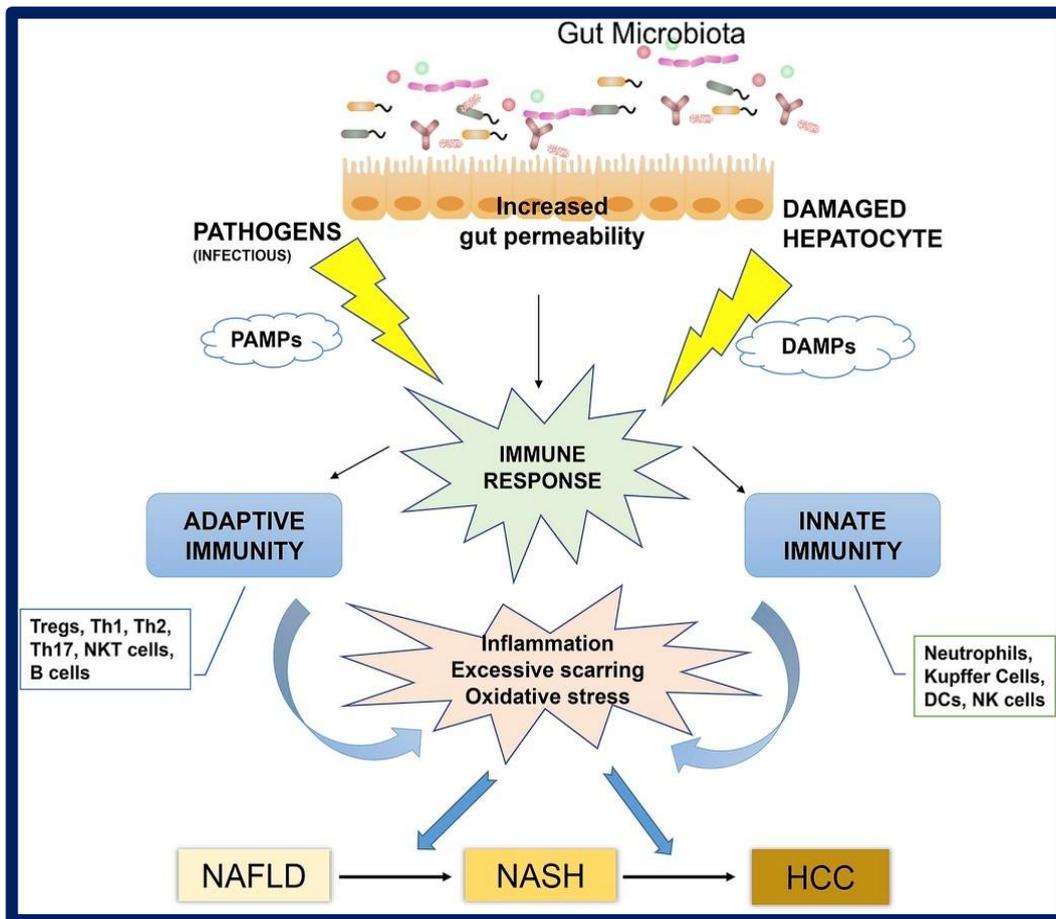


Figure 15: Impact de la flore intestinale sur le profil immunologique du foie[49].

Une perméabilité intestinale modifiée peut contribuer à l'activation des réponses immunitaires locales, entraîner une inflammation des tissus et des cicatrices excessives et constituer une source du **stress oxydatif** favorisant ainsi la progression de la stéatose hépatique de la stéatose à la stéatohépatite puis à la cirrhose et finalement au CHC [86].

Les molécules de modèle moléculaire associées aux microbes pathogènes (PAMP) pourraient se déplacer vers le foie en augmentant la perméabilité intestinale et induire une réponse immunitaire et une inflammation. Les modèles associés aux dommages (DAMP) des hépatocytes endommagés pourraient agir sur diverses cellules immunitaires et contribuer à la nécroinflammation chronique, à l'induction de cytokines proinflammatoires et au développement ultérieur de NAFLD et ses complications [49, 86].

Cependant, la contribution du microbiome intestinal à la maladie du foie va au-delà de la simple translocation bactérienne qui favorise les lésions hépatiques et l'inflammation car les facteurs de l'hôte sont également importants dans la progression de la maladie [87]. Le microbiote intestinal peut également contribuer à la fibrose hépatique par l'activation directe des cellules étoiles hépatiques par le LPS ( le lipopolysaccharide est l'un des médiateurs potentiels des effets du microbiote dérivé des bactéries Gram-, et il a en plus d'autres produits bactériens plusieurs effets métaboliques et proinflammatoires [79]), ou par la stimulation des voies profibrotiques via la reconnaissance TLR-9 dépendante de certaines bactéries par les cellules de Kupffer dans le foie [49].

Plusieurs études ont montré que le microbiome intestinal a été radicalement changé, et que ces changements du microbiome sont variés et qu'aucun modèle unifié ne peut être résumé [88]. Cependant, une étude intéressante a montré que le *Clostridium leptum* qui métabolise les acides biliaires a été diminué dans la NASH [89].

D'autre part, l'augmentation des acides biliaires antagonise les récepteurs FXR chez les patients NAFLD ce qui altère la voie de signalisation du FXR, induisant ainsi une lipogénèse dans le foie et un déséquilibre des acides biliaires dans l'intestin[49]. Cette élévation accrue des acides biliaires favorise majoritairement l'inflammation et la tumorigénèse. L'activation des FXR dans le foie, et de manière plus critique, dans l'intestin est essentielle dans la rétro-suppression de la synthèse des acides biliaires, dans la baisse de la synthèse de novo et de l'absorption des AG dans le foie[90].

Dans l'intestin, l'activation du FXR induit l'expression des facteurs de croissance des fibroblastes endocriniens (FGF15, FGF19...). Il a été démontré que l'expression accrue de FGF15 induit des effets directs sur la suppression de la synthèse des acides biliaires et favorise la santé hépatique[90]. Donc toute perturbation du microbiote intestinal entraînera une diminution de la synthèse des acides biliaires secondaires, ce qui à son tour diminuera l'activation des différents récepteurs nucléaires (FXR) et par conséquent l'aggravation de la NAFLD.

Ainsi, Les mécanismes reliant le microbiote intestinal au développement et à la progression de la NAFLD peuvent être résumés comme suit :

➤ Plusieurs facteurs ( notamment alimentation non saine riche en graisses saturées ou en fructose) vont déclencher une dysbiose intestinale, notamment une prolifération bactérienne, une translocation des bactéries qui vont se développer, ce qui va perturber l'homéostasie immunitaire [91].

➤ L'augmentation de l'absorption des endotoxines dans l'intestin va générer des produits bactériens (LPS, peptidoglycane, ADN bactérien) qui pourraient être transportés vers le foie par la veine porte, induisant ainsi une lipogenèse de novo et une réponse inflammatoire pour faire face aux facteurs proinflammatoires dérivés de l'intestin et conduisant au développement de la NAFLD.

➤ Ces cellules immunitaires suractivées induites par les produits générés par les bactéries peuvent entraîner des lésions hépatiques plus graves, une inflammation et une fibrose.

➤ D'autre part, les métabolites tel que les acides gras à chaîne courte, les acides biliaires, les métabolites du tryptophane, les caroténoïdes, et les composés phénoliques des bactéries intestinales peuvent améliorer les réponses inflammatoires, les dommages oxydatifs, et la lipogenèse dans le tissu hépatique. Par conséquent, les microbes intestinaux sont considérés comme l'élément clé régulant le processus pathologique de la NAFLD [91].

La figure 16 résume le rôle de la flore intestinale dans le développement de la stéatose hépatique non alcoolique.

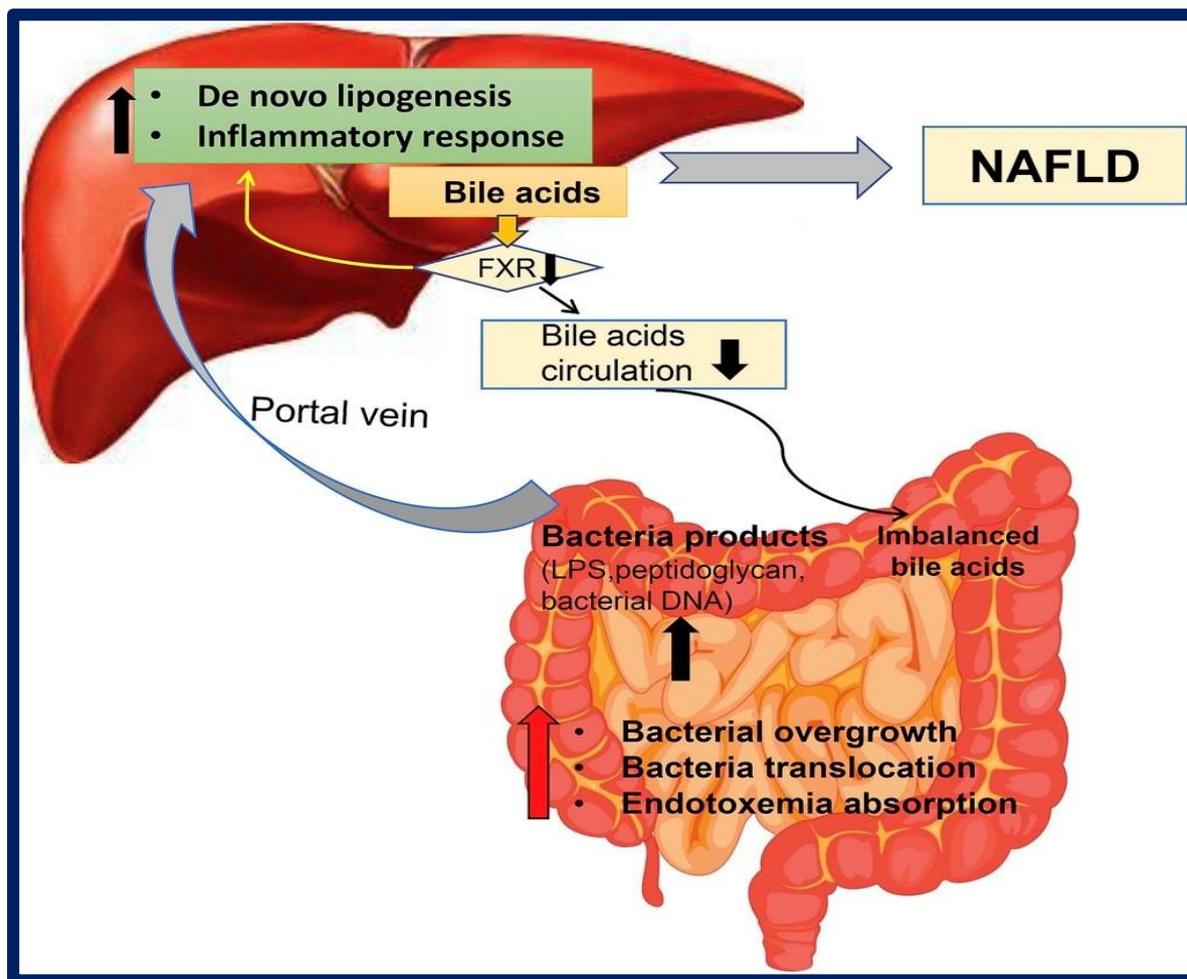


Figure 16: Grande implication de la flore intestinale dans la NAFLD[92].

## 5. Facteurs de risque

### 5.1. Age

La prévalence de la NAFLD et de la fibrose qui lui est associée augmente avec l'âge [93]. Dans certaines études, il était difficile de pointer du doigt l'âge comme facteur de risque indépendant car les patients âgés ont souvent une incidence plus élevée d'autres facteurs de risque tel que le syndrome métabolique et ses composantes (diabète, obésité...) [94]. Plusieurs auteurs suggèrent que la pathogenèse de la NAFLD pourrait être modifiée dans la population âgée. Il a été démontré à travers de nombreuses études que les patients les plus âgés ont une

très grande probabilité de progression de la maladie et de mortalité [30, 95]. Cette catégorie d'âge est aussi très susceptible de développer un diabète de type 2, une fibrose hépatique avancée et un carcinome hépatocellulaire [96, 97]. La cirrhose cryptogénique, également considérée comme une « NASH épuisée », est plus fréquente chez les patients plus âgés souffrant d'obésité récente ou ancienne [98]. De même, dans une cohorte d'octogénaires, la prévalence de la NAFLD semble être diminuée (21% après 85 ans vs 36-39% avant 85 ans) [99].

## **5.2. Sexe**

Le sexe masculin était considéré comme facteur de risque de la stéatose hépatique. Cela a été l'objet de controverses [97]. En effet, la prévalence de la NASH dans des études sur la population occidentale a suggéré une prédominance féminine (les femmes représentant 60 à 83% des cas). Dans une autre étude prospective, l'incidence de la NAFLD était plus élevée chez les hommes que chez les femmes [100, 101]. Le sexe masculin est également associé à des taux élevés d'aminotransférases, à la présence de NASH histologique, et à la mortalité globale des patients [97]. Seules quelques études rapportent que le sexe féminin est associé à la NAFLD et à la fibrose. Selon une autre étude, le sexe féminin est un facteur de risque indépendant de la NASH chez les patients atteints du syndrome métabolique [97, 102]. Compte tenu de ces écarts, il est possible que la NAFLD se comporte différemment chez les hommes et les femmes [97].

## **5.3. Ethnicité**

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la NAFLD diffère selon la race et l'origine ethnique. Les Hispaniques ont la prévalence la plus élevée de la NAFLD, et des niveaux élevés d'aminotransférases, suivis des blancs non Hispaniques avec le taux le plus bas reporté chez les Afro-Américains [103-105]. En l'absence de biopsies hépatiques, la proportion réelle de la NAFLD dans les différentes ethnicités est probablement sous-estimée.

Wagenknecht et ses collaborateurs rapportent que certains corrélats de la NAFLD tel que l'étendue de l'adiposité viscérale sont similaires entre les groupes ethniques. D'autres corrélats (âge, TG, PAL-1) ne sont associés à la NAFLD que chez les Hispaniques. Par

ailleurs, le niveau d'adiponectine n'est associé à la NAFLD que chez les Afro-Américains [104]. Le contributeur génétique à la NAFLD le plus important est l'allèle I148M du gène PNPLA3 qui code pour l'adiponutrine (protéine d'expression adipocytaire [106]). Chez les porteurs homozygotes de cet allèle, le contenu en graisses hépatiques est le double que chez les non porteurs. Cet allèle est plus répandu chez les Hispaniques, le groupe le plus sensible à la NAFLD, alors que des fréquences plus faibles sont observées chez les caucasiens et les Afro-Américains [97].

#### 5.4. Syndrome métabolique

La NAFLD, considérée comme une manifestation hépatique du syndrome métabolique, augmente le risque de développement de la maladie cardiovasculaire (MCV) et du diabète de type 2, indépendamment des facteurs de risque traditionnels [107]. En effet, la NAFLD coïncide fortement avec le diabète de type 2 et avec l'obésité. Des études épidémiologiques et physiopathologiques renforcent, en effet, cette affirmation. Il convient de noter que la NAFLD a également une forte corrélation avec les MCV et l'hypertension [17].

Le syndrome métabolique et la NAFLD forment ensemble un groupe de maladies liées à un métabolisme dérégulé. Ces maladies sont connues d'être endémiques dans les pays industrialisés. Plusieurs facteurs communs au mode de vie occidental, tel que le comportement sédentaire, les régimes riches en graisses saturées et l'obésité centrale sont, en effet, des facteurs de risque communs pour le MetS et la NAFLD. Il a été, par ailleurs, proposé plusieurs fois que la dérégulation du métabolisme glucidique et lipidique représente le mécanisme principal sous-jacent à ces pathologies [108].

Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs de risques métaboliques et cardiovasculaires. Sa dernière définition a été élaborée par la fédération internationale du diabète (FID) et comprends l'obésité abdominale qui est définie par une augmentation du tour de taille ( $\geq 94$  cm chez l'homme et  $\geq 80$  cm chez la femme), et au moins deux des caractéristiques suivantes, une **augmentation** enregistrée de la tension artérielle, de la glycémie à jeun, du taux de TG ou une **diminution** du taux du cholestérol HDL [109].

### **5.4.1. NAFLD et l'insulinorésistance (IR)**

L'IR est un évènement clé dans la pathogenèse de la NAFLD, et démontre les liens étroits entre la NAFLD et les différentes composantes du syndrome métabolique notamment l'obésité et diabète type 2. Le foie est le site principal d'action de l'insuline, en plus du muscle squelettique et du tissu adipeux [110]. A jeun, l'insuline limite la production hépatique du glucose, ce qui maintient une glycémie normale. Lorsque le foie devient gras à cause de la NAFLD, la capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique du glucose est altérée. Cette résistance hépatique à l'insuline entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du glucose et une stimulation de la sécrétion d'insuline. L'hyperglycémie générée affecte l'homéostasie microvasculaire et macrovasculaire de multiples façons, favorisant plusieurs conséquences notamment l'athérogenèse [17]. L'hyperinsulinémie est probablement la conséquence plutôt que la cause de la NAFLD [62].

L'hyperinsulinémie pourrait contribuer aussi à l'hypertension en stimulant le tonus sympathique basal. Un excès d'insuline pourrait augmenter l'activité du système nerveux sympathique(SNS) musculaire. Ceci permet une élévation du tonus sympathique de certains tissus vitaux notamment cardiovasculaire, rénal, et vasculaire ce qui génère clairement une hypertension. La rétention du sodium au niveau rénal a été observée par l'effet antinatriurétique de l'hyperinsulinémie [111]. Cette dernière est aussi responsable d'un défaut de production de VLDL. Il a été démontré que chez les sujets atteints de NAFLD, le foie surproduit des VLDL riches en TG à jeun et pendant l'hyperinsulinémie, conduisant à une hypertriglycéridémie et à une sécrétion diminuée des HDL [62].L'IR entraîne, en effet, la lipolyse du tissu adipeux et l'hyperinsulinémie entraîne la lipogenèse de novo. Les deux processus induisent une stéatose hépatique et une lipotoxicité hépatique. Le plus souvent sont co-observés l'hypertension et l'hyperglycémie. Les complications de l'IR, et ses modes d'action menant au développement de la NAFLD sont résumés dans la figure 17.

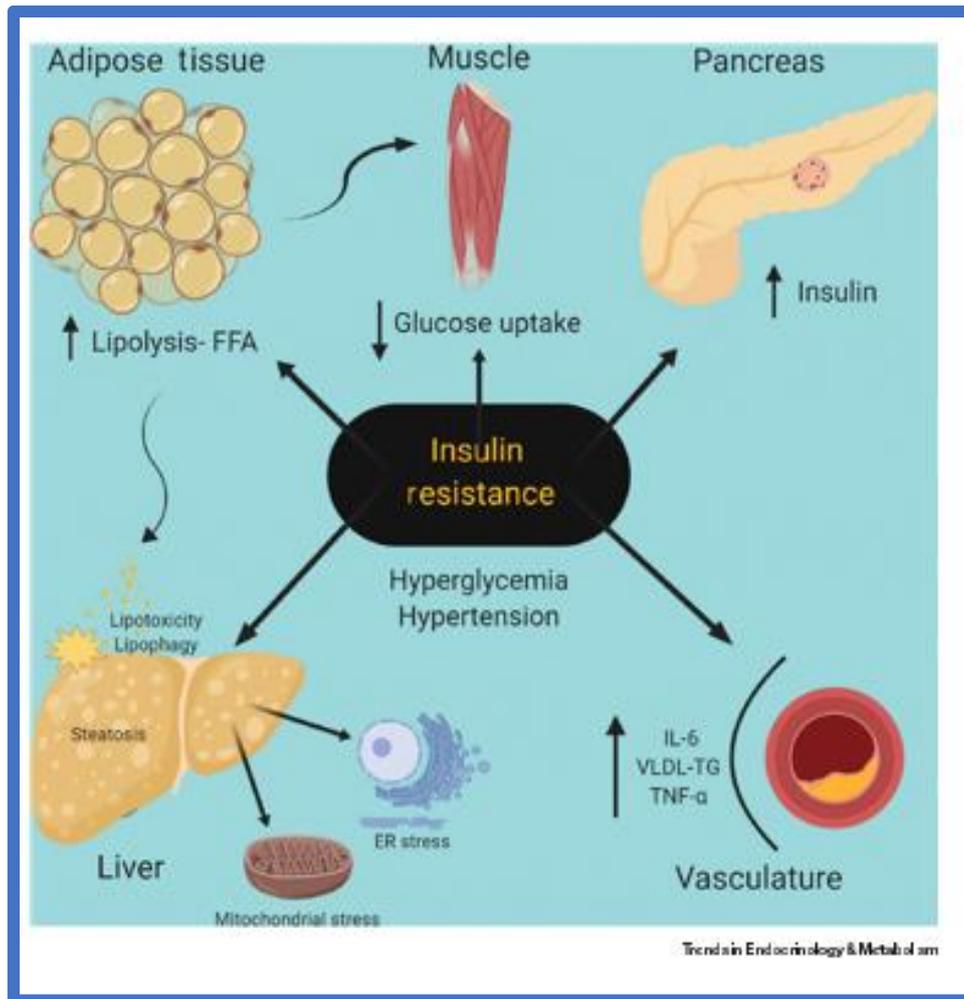


Figure 17: Mécanismes de l'implication de l'IR dans la NAFLD[109].

#### 5.4.2. NAFLD vs le syndrome métabolique en cas de MCV

Le syndrome métabolique augmente le risque de MCV d'environ deux fois [112]. Plusieurs études épidémiologiques prospectives ont montré que l'augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques et un diagnostic confirmé par échographie de la NAFLD sont capables de prédire le développement d'une maladie cardiovasculaire[113].

Les patients atteints de NASH ou de fibrose avancée liée à la NAFLD sont plus à risque de développer une MCV (athérosclérose par exemple) que ceux ayant une stéatose simple [114, 115]. En effet, l'athérosclérose a été mentionnée comme la première cause de décès chez les patients atteints de NAFLD [17].

La NAFLD et l'athérosclérose sont toutes les deux des conditions multifactorielles qui coïncident souvent l'une avec l'autre, et avec des caractéristiques du syndrome métabolique tel que l'IR, la dyslipidémie et l'hypertension. Il est donc difficile d'étudier les contributions directes potentielles de la NAFLD à l'athérosclérose. Il semble plausible que la NAFLD puisse contribuer à l'athérogenèse via une hyperlipidémie mixte [17].

### **5.5. Facteurs génétiques et épigénétiques**

Etant donné que la NAFLD est un phénotype complexe, on pensait que les interactions dynamiques entre les facteurs génétiques et environnementaux sont susceptibles de façonner l'apparition et la progression de la maladie [116]. Les facteurs héréditaires jouent un rôle majeur dans la sensibilité au syndrome métabolique et à la NASH. La prédisposition à la NASH semble s'accumuler avec l'héritabilité des facteurs de risque métaboliques au sein des familles, et des différences ethniques ont été signalées [117]. Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans les gènes impliqués dans l'inflammation, le stress oxydatif, et la fibrogenèse ont été associés à la sévérité de la NAFLD [118].

Il existe au moins quatre variantes génétiques communes dans quatre gènes différents solidement associés au développement et à la progression de la NAFLD. Tous ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la régulation du métabolisme lipidique et hépatique [119]. Le tableau V représente une panoplie de gènes qui codent pour des protéines de la régulation du métabolisme lipidique.

**Tableau V :Fonctions des différents gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme lipidique[119].**

<b>Variant</b>	<b>Gène</b>	<b>Fonction</b>
<b>Rs738409 C&gt;G</b>	PNPLA3	Remodelage des gouttelettes lipidiques et sécrétion des VLDL.
<b>Rs58542926 C&gt;T</b>	TM6SF2	Sécrétion des VLDL.
<b>Rs780094 A&gt;G</b> <b>Rs1260326 C&gt;T</b>	GCKR	Régulation de la lipogenèse de novo.
<b>Rs12137855 C&gt;T</b>	LYPLAL1	Catabolisme de TG.
<b>Rs1801278 A&gt;C</b>	IRS1	Signalisation d'insuline.
<b>Rs4374383 G&gt;A</b>	MERTK	Immunité innée, activation des cellules étoilées hépatiques.

Le gène PNPLA3 code pour une famille de phospholipases de type patatine, également appelée adiponutrine, une protéine dont la fonction n'est pas entièrement comprise. Ce gène code pour une protéine de 481 acides aminés qui contient un domaine de type patatine hautement conservé avec une activité lipolytique envers les triglycérides [120]. L'analyse biochimique indique que la protéine PNPLA3 exerce une activité lipase et peut jouer un rôle dans l'hydrolyse des glycérolipides, avec une activité enzymatique maximale contre les TG, les monoacylglycérols et les diacylglycérols [121]. La substitution de l'isoleucine PNPLA3 en méthionine en position 148 (rs738409 C>G codant pour PNPLA3 I148M) est le variant génétique le plus robuste associé à la NAFLD [122].

Des études jumelles menées dans différentes populations ont montré que les enzymes hépatiques circulantes telles que l'ALAT et la GGT, qui reflètent la teneur en graisse du foie chez les personnes qui n'abusent pas l'alcool et sans hépatite virale, ont entre 35 et 61% d'héritabilité [123, 124]. En effet, la concordance phénotypique était beaucoup plus élevée chez les monozygotiques que chez les jumeaux dizygotes, étant donné que les facteurs environnementaux sont communs dans les deux conditions mais que les jumeaux monozygotes partagent une fraction plus élevée de facteurs génétiques (100% contre 50%). Ces données sont cohérentes avec des facteurs héréditaires influençant fortement la NAFLD [122].

Plus récemment, l'évaluation directe de la fraction grasseuse hépatique par imagerie par résonance magnétique conduit à une estimation similaire de 52% d'héritabilité de la NAFLD dans la population générale [125]. De même, l'estimation de la fibrose hépatique par élastographie par résonance magnétique a conclu que ce trait est expliqué par des facteurs héréditaires chez 50% des individus. Il est important de noter aussi que la stéatose partageait 78% de sa composante héréditaire avec la fibrose, ainsi qu'avec les caractéristiques du syndrome métabolique [122]. Toutes ces données suggèrent que presque la moitié de la teneur en graisses hépatiques est expliquée par des facteurs génétiques qui déterminent aussi le risque de la maladie métabolique et celui de la fibrose.

Une étude d'association à l'échelle du génome d'une population multiethnique a révélé qu'un seul polymorphisme rs738409 C>G de PNPLA3, qui code I148M, est fortement associé à la teneur en graisses hépatiques et confère une sensibilité à la stéatose hépatique non alcoolique [126]. Le variant en cause est une substitution de cytosine à guanine dans la région 444 de la partie codante de ce gène [127], qui change le codon 148 d'isoleucine en méthionine [128]. La fréquence de l'allèle PNPLA3 (rs738409) G (allèle mineur) était de 0,483 chez les Hispaniques, 0,324 chez les blancs et 0,183 chez les Afro-Américains [129]. En fait, aux Etats-Unis, les individus Hispaniques sont plus à risque que ceux d'origine européenne, alors que ceux descendants d'Afrique sont quasi protégés de ces conditions, indépendamment de l'adiposité, de la résistance à l'insuline et de facteurs socio-économiques [130].

Il a été prouvé que la PNPLA3 code pour une TG hydrolase hépatique, une protéine membranaire située dans le réticulum endoplasmique à la surface des gouttelettes lipidique. Cette protéine est fortement exprimée dans les hépatocytes humains et les cellules étoilées humaines [131]. La substitution I148M induit une perte de fonction de l'activité enzymatique, entraînant un piégeage des TG et d'autres esters d'AG dans les gouttelettes lipidiques des hépatocytes et des cellules étoilées hépatiques [121, 132]. Cela pourrait induire des lésions hépatiques et empêcher la libération de protéines extracellulaires, qui autrement contrarierait le processus de la fibrose [116]. Le mécanisme semble lié à l'accumulation de I148M muté sur la gouttelette lipidique, où il échappe à la dégradation par le protéasome et inhibe l'activité d'autres lipases notamment ATGL (Adipose TG lipase) contenant le domaine PNPLA2 dans les hépatocytes [133].

Plusieurs études ont démontré une forte association du variant rs738409 à la NAFLD. D'autres travaux ont étayé l'influence de ce variant sur les paramètres cliniques, biochimiques et histologiques des maladies hépatiques chez différentes populations de patients. Ce même variant est également impliqué dans la fibrose et ses différents stades histologiques. Il a été considéré comme facteur de risque de cirrhose. Selon une méta-analyse, l'allèle G était associé à un risque de cirrhose significativement plus élevé que l'allèle C [120].

En résumé, les individus présentant un risque élevé de progression de la NAFLD possèdent une ou deux copies de l'allèle PNPLA3 (rs738409)-G, et peuvent présenter plus de symptômes que les sujets sans copie de l'allèle G [134].

Des données récentes ont élucidé l'influence indirecte de ce polymorphisme dans la NAFLD et sa progression par son implication dans des changements potentiellement importants qui pourraient précéder une maladie hépatique [120].

Les domaines épigénétiques qui apparaissent comme un phénomène hérité pouvant affecter l'expression génique sans altérer la séquence d'ADN, offrent une nouvelle perspective à la pathogenèse de la NAFLD [135]. Les miARN sont des ARN monocaténaire naturels qui régulent la dégradation de l'ARNm et l'inhibition de la traduction, et modifient ainsi l'expression des gènes. Près de 100 miARN sont exprimés différemment chez les patients NASH. Ces miARN jouent un rôle à chaque étape de la pathogenèse de la NASH

[136]. Dans une étude clinique, les types miR-34a et miR-146b étaient plus fréquents, et le miR-122 était diminué chez les patients NAFLD. Il a été démontré que le miR-122 a été impliqué dans la différenciation des adipocytes et que son inhibition conduit à la réduction de la plupart des enzymes lipogéniques. Par ailleurs, une augmentation des taux de miR-355 était associée à une augmentation des taux de graisse corporelle, du foie et des tissus adipeux, ainsi qu'à une élévation des taux de TG et de cholestérol [127]. De même, la présence du miR-181d a été associée à une baisse du nombre de gouttelettes de graisses dans le foie [137].

Les MiR peuvent affecter divers processus biologiques, y compris le métabolisme du glucose et des lipides et peuvent être dérégulés épigénétiquement dans la NAFLD [138]. Les profils anormaux de ces miARN peuvent être responsable de l'accélération du syndrome métabolique et de la progression de la NAFLD [127].

En somme, l'ensemble de ces études épigénétiques, ci-dessus, ont pu dans les dernières années enrichir la compréhension des facteurs génétiques contribuant à la variation interindividuelle du développement et de la progression de la NAFLD.

## **6. Diagnostic**

Compte-tenu de l'impact de la NAFLD à l'échelle globale en termes de prévalence et de sa grande morbi-mortalité, il est essentiel de dépister et de diagnostiquer la maladie dans les premiers stades avant que les patients ne développent une fibrose avancée voire une cirrhose.

La NAFLD est généralement diagnostiquée dans 3 scénarios cliniques ci-après :

**a)** de manière fortuite, devant des résultats anormaux de tests hépatiques réalisés lors d'un contrôle clinique,

**b)** lorsque l'imagerie abdominale est réalisée pour autres raisons et qu'elle détecte une stéatose fortuite, et

**c)** lorsque le dépistage de la NAFLD est effectué dans des populations à haut risque [139].

Le diagnostic de la NAFLD repose sur la mise en évidence de la présence d'une stéatose hépatique de plus de 5% des hépatocytes, en excluant plusieurs facteurs notamment :

une consommation importante d'alcool (homme >30g/jours et femme>20g/jour [140]), une prise concomitante de médicaments stéatogènes et la présence d'autres maladies hépatiques. La NAFLD doit être suspectée chez les sujets souffrant d'obésité, ou présentant des caractéristiques du syndrome métabolique comme le diabète de type2, l'HTA, une dyslipidémie...[139].

Les marqueurs non invasifs disponibles pour la NAFLD, comprennent un ensemble de symptômes et de signes cliniques (fatigue, somnolence diurne, dysfonctionnement du système nerveux autonome notamment syncope, vertiges posturaux [141], apnée, douleur de l'hypochondre droit [134]), tests d'imagerie radiologique et de laboratoire facilement disponibles, et combinaisons de résultats d'analyses cliniques et biologiques. Bien que plusieurs de ces marqueurs soient en général utiles pour l'évaluation diagnostique d'un patient suspecté de NAFLD, ils manquent néanmoins de spécificité et de sensibilité pour distinguer la NAFL de la NASH et pour déterminer la présence et le stade de la fibrose [142]. Cela représente un problème clinique majeur car les patients atteints de NASH et de fibrose sont probablement ceux qui nécessitent une surveillance et un suivi étroits au court et long termes[143].

### **6.1. Ponction biopsie hépatique (PBH)**

Le diagnostic et la stadification de la NAFLD repose fortement sur la biopsie hépatique qui constitue le Gold standard, car les méthodes alternatives de diagnostic telles que les techniques d'imagerie ou encore les marqueurs sériques, sont incapables de mettre en scène le processus de la maladie et prédire son développement ultérieur. La biopsie hépatique fournit non seulement des données critiques concernant le diagnostic et le pronostic de la NAFLD mais aussi la sélection des patients et l'évaluation des points finaux des essais cliniques thérapeutiques [144]. Bien qu'une biopsie soit nécessaire pour diagnostiquer la NASH, seuls les patients présentant un risque élevé de NASH ou de fibrose avancée nécessiteront cette évaluation [145]. Malheureusement, elle est souvent douloureuse, nécessite un repos au lit d'au moins 6h et est associée à une mortalité faible mais certaine [146].

### **6.1.1. Rôle et indications de la PBH**

Les indications générales pour effectuer une biopsie hépatique chez les patients atteints de NAFLD sont de confirmer ou d'exclure le diagnostic, de diagnostiquer autres maladies hépatiques, et de déterminer les dommages occasionnés au foie pour le traitement et le pronostic [146]. La biopsie hépatique représente la norme par rapport à laquelle les méthodes non invasives (sérologiques et d'imagerie) sont jugées afin d'évaluer plusieurs caractéristiques, notamment le degré de la stéatose et le stade de la fibrose. Bien qu'il y ait eu des progrès dans les méthodes non invasives, ces tests sont toujours incapables de diagnostiquer la NASH et d'afficher la gamme complète des résultats fournis par la biopsie hépatique.

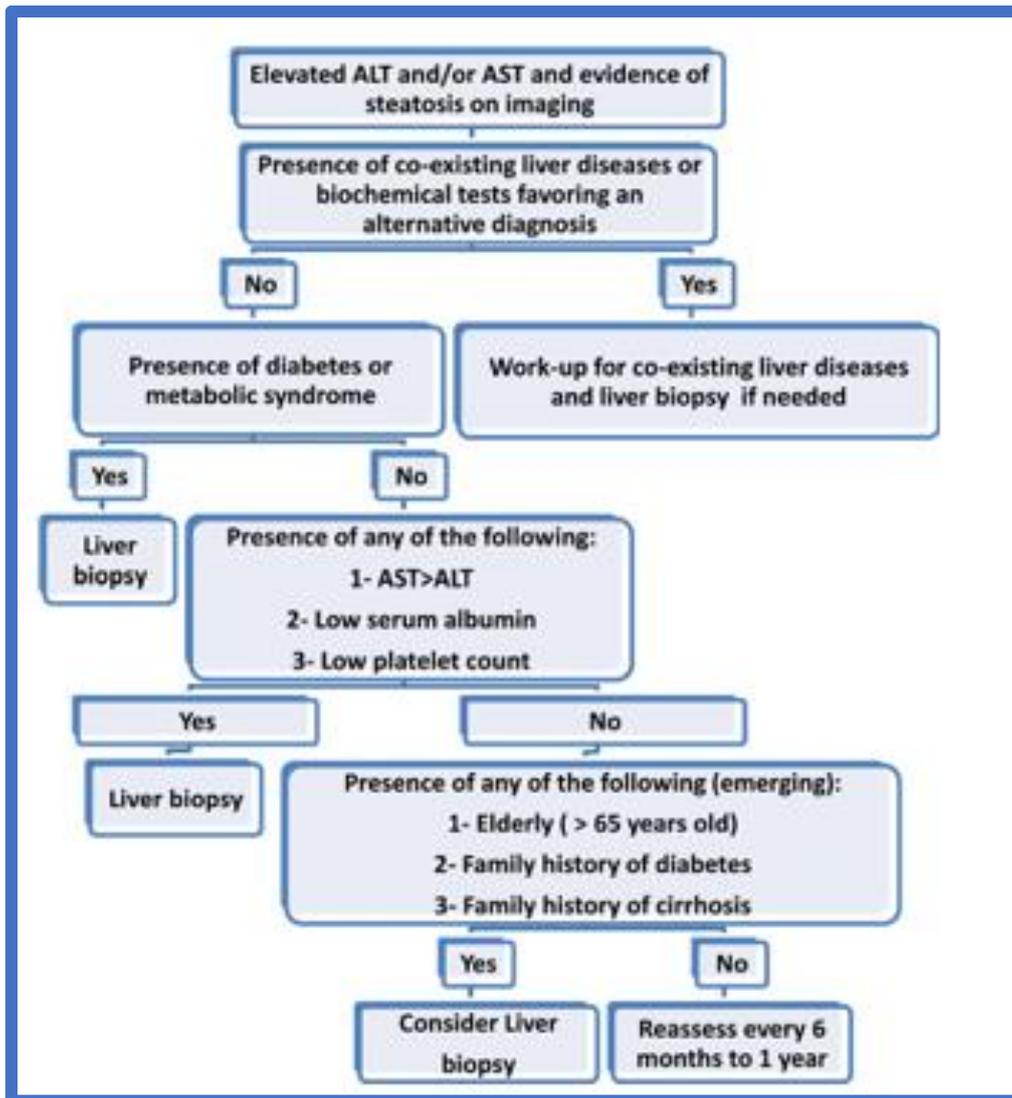
Les études de biopsie hépatique ont prouvé la validité du concept de la présence de toutes les gammes d'activité nécro-inflammatoire et de fibrose, y compris la cirrhose en l'absence de valeurs normales d'ALAT chez les adultes [147-149] et les enfants. L'état actuel de l'enquête pour les pathologistes consiste à évaluer quels sujets développeront une fibrose et pourquoi, et quelles découvertes sur les biopsies précoces peuvent prédire les futurs résultats [150].

La réalisation d'une PBH sur chaque patient suspecté de NAFLD reste un sujet controversé dans la pratique quotidienne, et n'est clairement pas une considération pratique en tant qu'outil de « dépistage » [150], en raison des limites multiples (coût onéreux, nécessite une expertise pour une interprétation précise, caractère invasif...). De plus, la grande prévalence de la NAFLD dans le monde et le manque de traitement médical efficace rendent l'indication de routine de la PBH irréalisable [139].

L'association européenne pour l'étude des maladies du foie recommandait la biopsie hépatique lorsque les marqueurs non invasifs suggèrent une fibrose avancée, et dans les cas indéterminés lorsque la suspicion de fibrose persiste [140]. La PBH est également recommandée en chirurgie bariatrique ou si une cholécystectomie a été réalisée. L'AASLD (American Association for the study of liver diseases) et ACG (American college of gastroenterology) recommandent une biopsie hépatique chez les patients présentant un risque accru de NASH et de fibrose tels que ceux atteints du syndrome métabolique (le diabète

augmente la probabilité de la présence d'une NASH sur une biopsie hépatique) [18, 151]. Elle est donc envisagée chez les sujets atteints d'une NAFLD et ayant une ou plusieurs composantes coexistantes du syndrome métabolique, avec des taux élevés d'ASAT et/ou ALAT [152]. Cela aidera à l'identification précoce des patients à risque et la mise en place rapide des différentes stratégies pour les traiter. La reconnaissance rapide de la NASH et l'instauration des stratégies émergentes de traitement (vitamine e, exercice physique, perte de poids) chez ces sujets arrêteront la progression de la maladie hépatique.

De plus, les patients NASH testés par PBH sont des candidats pour des interventions de style de vie plus agressif, ce qui réduira le risque de progression future des maladies cardiovasculaires et hépatiques. Les autres sous-populations des patients atteints de NAFLD qui peuvent être envisagés pour une PBH sont ceux ayant les taux d'ASAT supérieurs aux taux d'ALAT, les sujets âgés, ceux dont le nombre de plaquettes ou d'albumine sérique est faible en cas d'incertitude diagnostique, et ceux dont le diagnostic nécessite l'exclusion comme les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse [151]. Pour évaluer l'importance de la réalisation de la PBH chez un patient ayant la NAFLD, un algorithme de diagnostic a été proposé. Ce dernier est présenté dans la figure 18.



**Figure 18: Algorithme de diagnostic recommandé pour évaluer la nécessité d'effectuer la PBH chez les sujets atteints de la NAFLD[151].**

Les données obtenues à partir de la modélisation de l'arbre décisionnel suggèrent qu'une PBH précoce avec des interventions guidées par l'histologie hépatique spécifique conduit à une diminution de la mortalité, ainsi qu'une baisse de l'évolution vers la NASH avec cirrhose [139, 153].

### **6.1.2. Rôle de la PBH dans la stadification de la NASH et de la fibrose (systèmes de score)**

Les critères histologiques pour le diagnostic de la NASH ont évolué au cours des 2 derniers décennies depuis sa description initiale par Ludwig et al, en 1980 [25]. Les principales caractéristiques histologiques de la NASH comprennent la présence de modifications graisseuses macrovésiculaire des hépatocytes ( une stéatose macrovésiculaire de 5% ou plus est primordiale pour établir un diagnostic) avec déplacement du noyau vers le bord, une dégénérescence des hépatocytes par ballonnement, et une inflammation mixte [154]. D'autres caractéristiques tel que la fibrose périsinusoïdale, corps de Mallory, mégamitochondries, corps acidophiles, noyaux glycogènes peuvent être présentes mais ne sont pas indispensables pour établie un diagnostic de la NASH [143, 155].

De plus, chez certains individus, des caractéristiques atypiques tel qu'une inflammation et une fibrose majoritairement portale sont présentes. Ce terrain a été observé plus fréquemment chez les enfants, et reste toujours incertain s'il représente un stade précoce de la NASH, ou s'il s'agit d'une affection clinicopathologique distincte [156].

Les systèmes de score NAS (NAFLD activity score), ou SAF (stéatose, activité inflammatoire, fibrose) ont été proposés pour augmenter la reproductibilité et l'homogénéité des résultats de la PBH. Ces scores évaluent et quantifient la stéatose, son degré inflammatoire et le stade de la fibrose [139].

Avant de parler des scores et des différents stades de la NASH et de la fibrose, il faut tout d'abord comprendre les aspects histologiques de ces deux composantes et leurs manifestations.

Un hépatocyte comprend deux grands compartiments, à savoir les solides secs humides (eau) et cellulaires (graisses, protéines, acides nucléiques, anions et cations et autres solutés) qui sont en équilibre. Toute accumulation intracellulaire de soluté (comme de la graisse ou des protéines anormales) dans le cytoplasme peut provoquer un mouvement d'eau et une augmentation du volume d'eau dans l'hépatocyte. Cela peut modifier l'activation du système de transport de la membrane hépatocytaire (comme les canaux ioniques) et peut augmenter le

métabolisme intracellulaire (augmenter à la fois la synthèse des protéines et du glycogène et inhiber la protéolyse et la glycolyse). Le seul but de ces mécanismes est de maintenir le fonctionnement des hépatocytes et du foie en tant qu'organe. Le rapport volumique entre ces deux compartiments doit être maintenu au même niveau dans des conditions normales et également contre les facteurs de stress. Cependant, un gonflement de haut grade (tel qu'une augmentation d'au moins 30% du volume des hépatocytes) pourrait être dégénératif et provoquer l'apoptose, la nécrose et même la mort des hépatocytes.[157].

Histologiquement, la stéatose se trouve initialement dans les hépatocytes autour de la veinule hépatique terminale (zone3). Lorsqu'elle est abondante, la stéatose peut être panacinaire (c'est-à-dire l'ensemble d'acinus hépatique est touché, ce dernier est une cavité losangique limitée par deux veines centrolobulaires, et deux veines portes[158]), et lors de sa résolution, elle peut être irrégulière ou azonale. Le type d'accumulation de triglycérides observé dans la NAFLD est principalement macrovésiculaire, et est généralement caractérisé par une ou quelques gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes affectés déplaçant le noyau à la périphérie de la cellule (Figure 19A). Lorsque les gouttelettes lipidiques sont plus petites, elles sont bien définies et facilement délimitées les unes des autres.

De petites gouttelettes forment souvent des gouttelettes autour des plus grosses gouttelettes et peuvent fusionner pour former des macrogouttelettes (Macrodroplets). Même si petites, ces gouttelettes ne doivent pas être confondues avec la véritable stéatose « microvésiculaire », car la physiopathologie et donc les implications pour la fonction hépatique différent (Figure 19B). La stéatose microvésiculaire peut se produire dans une distribution inégale dans jusqu'à 10% des cas de NASH [159, 160], et a été montré dans une étude comme étant associée à des hépatocytes ballonnés et à une fibrose avancée [150, 160].

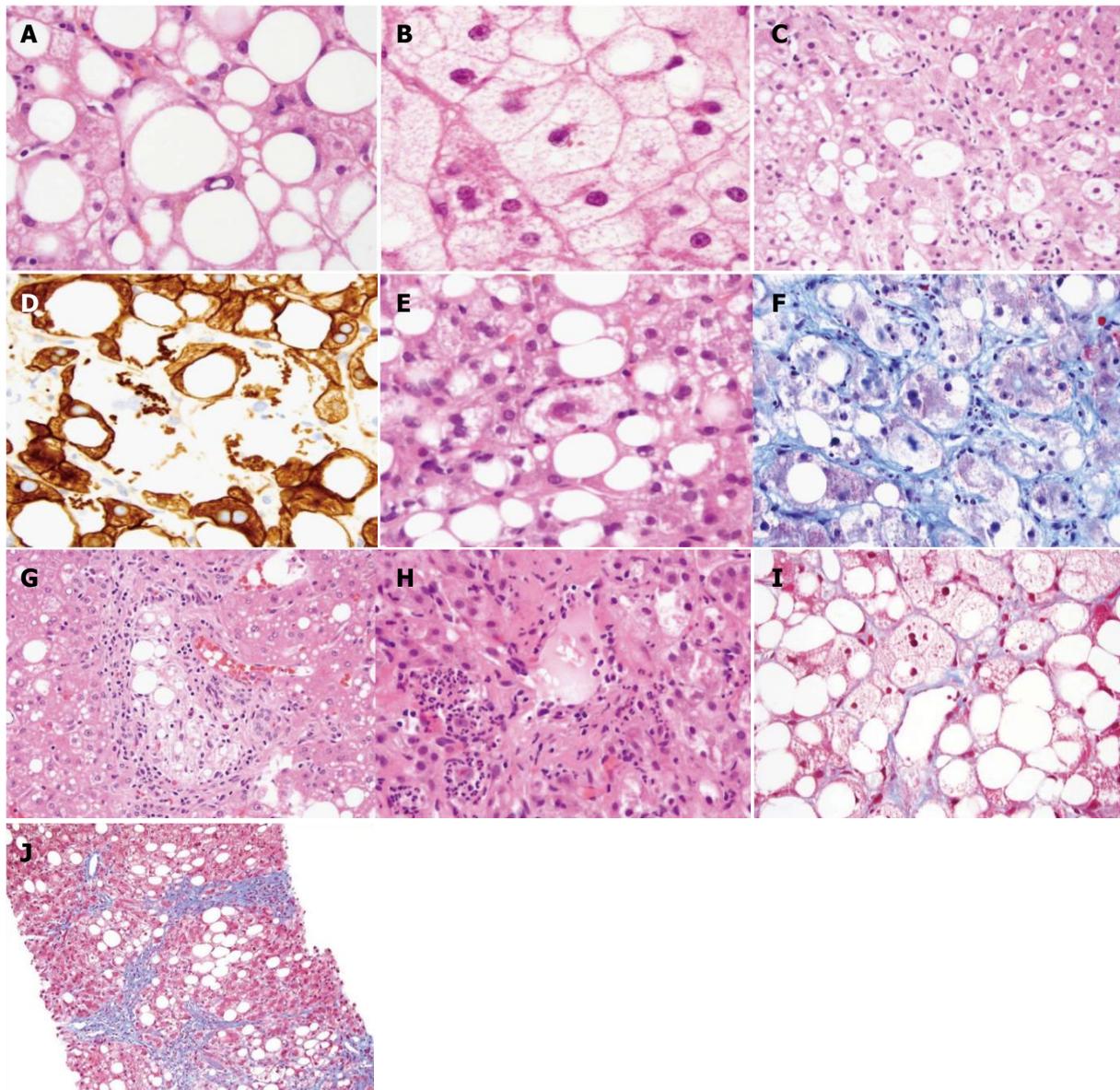
Il existe une constellation de lésions histopathologiques nécessaires au diagnostic de la NASH. Ces lésions incluent la stéatose, l'inflammation (lobulaire et portale), ainsi que les lésions hépatocytaires généralement sous forme de ballonnement. Ledit gonflement est induit par le stress oxydatif, et ses produits tel que les oxyradicaux, il est expliqué par l'accumulation d'eau dans le cytoplasme en réponse aux protéines de stress accumulées comme les protéines de choc thermique « HSP » qui sont les précurseurs des corps de

Mallory-Denk[157]. Les hépatocytes ballonnés apparaissent comme des cellules hypertrophiées avec un aspect flocculant et supprimé du cytoplasme avec des bordures cytoplasmiques irrégulières [161, 162] (Figure 19C). Il a été démontré que le ballonnement hépatocytaire est fortement corrélé avec les dommages oxydatifs [163], la perturbation des microtubules [161], et la perturbation de la structure normale du cytosquelette [162]. Dans la NASH adulte, les hépatocytes ballonnés sont, en cas de fibrose, mélangés à des fibres de collagène périsinusoïdales. Les kératines 8 et 18 sont présentes dans tous le cytoplasme des hépatocytes normaux [164], et seront endommagés dans les hépatocytes ballonnés. Il en résulte la perte d'immunoexpression cytoplasmique (Figure 19D), le mouvement vers l'emplacement sous-membraneux et la mise en évidence des corps de Mallory-Denk (MDB) [165].

Les MDB sont des dépôts de protéines intracellulaires mal repliées agrégées dans des inclusions cytoplasmiques riches en ubiquitine dans des hépatocytes ballonnés(Figure 19E) [163]. La formation des MDB qui consiste en des kératines anormalement phosphorylées, ubiquitinées et réticulées et des composants non kératiniques, ne sont pas entièrement interchangeables car tous les hépatocytes ballonnés ne contiennent pas des MDB. Cependant, le gonflement des hépatocytes et les MDB sont deux signes d'inflammation continue. La fréquence des MDB chez les patients atteints de la NAFLD est très variable et est de 7 à 90% [157].

L'inflammation lobulaire, généralement plus importante que l'inflammation portale dans la NAFLD adulte non compliquée, est principalement mononucléaire, mais comprend également des amas de cellules de Kupffer, des microgranulomes avec ou sans gouttelettes lipidiques et des lipogranulomes plus gros (Figure 19G) Les cellules de Kupffer, la plus grande population de macrophages résidants dans le foie, sont une composante importante du système immunitaire inné [166] et sont impliqués dans le développement et la progression de la NASH, ainsi que dans la fibrose. Des leucocytes polymorphonucléaires occasionnels peuvent également survenir dans le cadre d'une inflammation lobulaire. Lorsque les hépatocytes sont intenses (satellitose), il faut envisager l'hépatite alcoolique (Figure 19H) [162].

Le dépôt de fer réticulo-endothélial a été associé à une stéatose, un ballonnement, une inflammation portale, et une fibrose [167, 168]. Ces dépôts de fer généralement légers peuvent être notés sous forme de granules ponctués dans les cellules de la muqueuse réticulo-endothéliale et sous forme de granules ou rougissements dans les hépatocytes [154]. Les relations entre les dépôts de fer, l'hepcidine, la génétique régulatrice du fer, la fibrose avancée et la résistance à l'insuline dans la stéatose hépatique sont complexes et font l'objet de recherches approfondies [162].



**Figure 19: Caractéristiques histologiques, classement, et stadification de la NAFLD[169].**

Basé sur les caractéristiques histologiques de la NAFLD, le score NAFLD Activity Score (NAS) est une norme utilisée pour évaluer la gravité de la NASH, et mesurer les changements de la NAFLD au cours des essais thérapeutiques[170]. Il a aussi été employé dans l'évaluation des marqueurs non invasifs chez les patients souffrant d'obésité morbide [171].

Le NAS a été développé par Brunt et al, en 2005 par le *Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH-CRN)*[172]. Le NAS proposé allait de 0 à 8 et se définit comme la somme de trois caractéristiques pondérées égales : stéatose (0-3), inflammation lobulaire (0-3), et ballonnement hépatocellulaire (0-2). Il n'incluait que des caractéristiques de lésions hépatiques actives potentiellement réversibles à court terme. La fibrose n'a pas été incluse dans ce système car elle est moins réversible et considérée comme le résultat de la maladie. Il est important de noter que l'objectif principal du NAS est d'évaluer le changement histologique global surtout suite à des essais d'interventions thérapeutiques [172].

Un score supérieur ou égale à 5 était en corrélation avec un diagnostic de NASH [173]. Dans ce système de score, le diagnostic histologique de la NASH repose sur une constellation de caractéristiques plutôt que sur une caractéristique individuelle. Cependant, il s'applique uniquement à la NASH et n'a pas été développé pour tout le spectre NAFLD [172].

Les cas avec des scores d'activité de 3 et 4 ont été répartis presque également entre les 3 catégories de diagnostic, c'est-à-dire considérés comme « borderline » et insuffisants pour retenir le diagnostic. Bien que la probabilité de NASH augmente avec le NAS, il existe une large zone grise (NAS entre 3-4), où le diagnostic de NASH demeure incertain[171].

Ce système a l'avantage d'être simple et ne nécessite que des colorations histochimiques de routine (colorations à l'hématoxyline et à l'éosine et trichrome de Masson), de sorte que le système puisse être utilisé par des pathologistes en exercice [172]. Cependant, il a été mentionné à plusieurs reprises que le score NAS n'est pas considéré comme un outil de diagnostic, mais plutôt comme une échelle continue d'évaluation de l'activité par des marqueurs histologiques des lésions hépatiques en cours, la présence de ballonnements et aussi d'inflammation lobulaire[171, 174]. Le tableau VI montre le score NAS utilisé dans le diagnostic de la NAFLD en se basant sur les différentes lésions histologiques.

**Tableau VI :Score NAS[172].**

<i>Élément</i>	<i>Score</i>	<i>Degré</i>	<i>Définition</i>
<b>Stéatose</b>	0	<5%	- Réfère à la quantité de surface impliquée par la stéatose telle qu'évaluée lors d'un examen de puissance faible à moyenne.
	1	5-33%	
	2	>33-66%	
	3	>66%	
<b>Inflammation lobulaire</b>	0	Pas de foci	- Ni les corps acidophiles, ni l'inflammation portale sont inclus dans cette évaluation.
	1	<2 foci/200x	
	2	2-4 foci/200x	
	3	>4 foci/200x	
<b>Ballonnement hépatocytaire</b>	0	Absent	- Peu "signifie hépatocytes ballonnés rares, mais définis. Ainsi que les cas qui sont à la limite du diagnostic. La plupart des cas avec ballonnement proéminent présentaient également de l'hyaline de Mallory, mais cette dernière n'est pas notée séparément pour le NAS.
	1	Peu de Cellules ballonnées	
	2	Plusieurs Cellules/ ballonnement proéminent.	

La fibrose était évaluée à part, depuis l'absence de fibrose (score 0) jusqu'au stade de cirrhose (score 4). Le tableau VII présente la deuxième partie du score NAS, cette dernière se charge de l'évaluation des stades de la fibrose en cas d'une NASH persistante.

**Tableau VII :Stadification de la fibrose[172].**

<b>Élément</b>	<b>Score</b>	<b>Degré</b>	<b>Définition et commentaire</b>
<b>Fibrose</b>	0	Absence	
	1	Périsinusoïdale Ou périportale.	
	1A	Légère, zone 3, Périsinusoïdale.	Fibrose « délicate »
	1B	Modérée, zone 3, Périsinusoïdale.	Fibrose « dense »
	1C	Portale/ périportale.	Cette catégorie est incluse pour prendre en charge les cas de fibrose portale et / ou périportale sans fibrose péricellulaire / périsinusoïdale associée
	2	Périsinusoïdale et portale/périportale.	
	3	Pontage de fibrose.	
	4	Cirrhose.	

Plus récemment, le score SAF (stéatose, activité, fibrose) a été proposé par Bedossa et al, pour une évaluation plus simple et plus reproductible de la NAFLD. Pour le score SAF, sont inclus à la fois l'activité de la maladie (basée sur l'évaluation du gonflement des hépatocytes et de l'inflammation lobulaire), et les dommages présumés résultant (fibrose). Le diagnostic de la NASH repose sur l'algorithme d'inhibition de la progression du foie gras (FLIP) [175], défini comme la présence à la fois de stéatose, d'inflammation lobulaire, et de ballonnement selon le score SAF [176].

➤ **Grade de stéatose (S) :**

- **La stéatose** a été évalué par le pourcentage d'hépatocytes contenant des gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques de taille moyenne (mais pas les microvésicules mousseuses), sur une échelle de 0 à 3.

○ **S0** : <5%, **S1** : 5-33%, **S2** : 34-66% et **S3** : >67%.

- **Le gonflement des hépatocytes** a été classé de 0 à 2 :

○ **0** : hépatocytes normaux de forme cuboïde, angles vifs et cytoplasme éosinophile rose.

○ **1** : Présence d'amas d'hépatocytes de forme arrondie et cytoplasme pâle, généralement réticulé, la taille est similaire à des hépatocytes normaux.

○ **2** : Comme pour le grade 1, mais il existe au moins un hépatocyte ballonné hypertrophié (au moins 2 fois plus grand que celui des cellules normales dans un groupe des hépatocytes avec ballonnement de grade 1).

- **L'inflammation lobulaire** a été définie comme un foyer d'au moins 2 cellules inflammatoires dans le lobule, organisées soit sous forme de microgranulomes, soit situées dans les sinusoides.

○ **Grade 0** : aucun ; **Grade 1** : <2 foyers par lobule ; **Grade 2** : >2 foyers par lobule.

➤ **Grade d'activité (A)** est l'addition non pondérée du ballonnement des hépatocytes et de l'inflammation lobulaire.

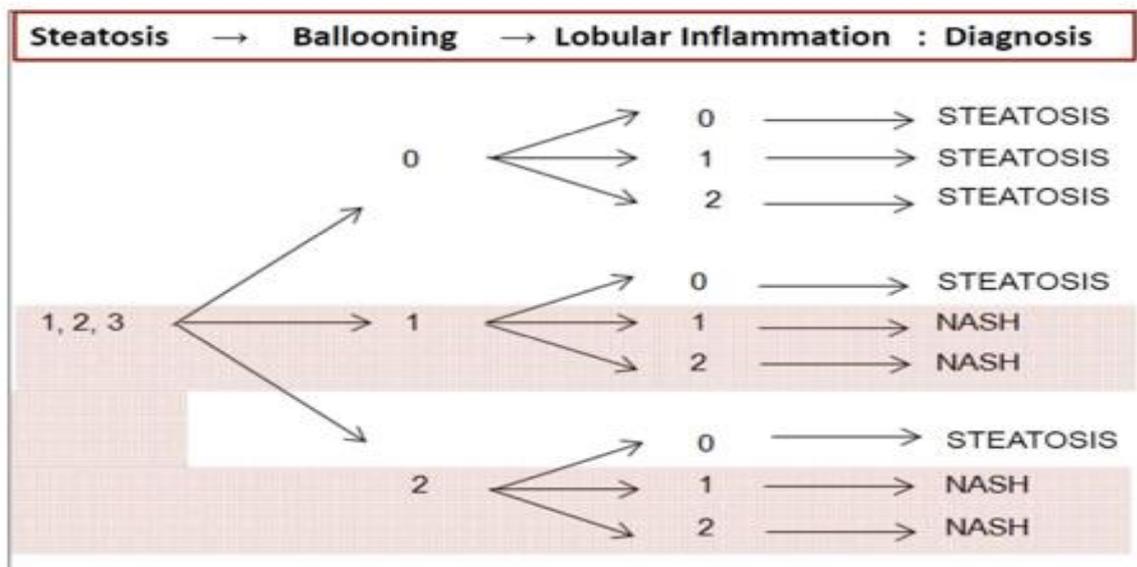
○ **A0** : pas d'activité ; **A1** : activité légère ; **A2** : activité modérée ; **A3** : activité sévère.

➤ **Grade de fibrose (F) : II** est évalué en utilisant le score NASH-CRN comme suit :

○ **F0** : aucun ; **F1** : fibrose portale de la zone périsinusoïdale ; **F2** : fibrose périsinusoïdale et périportale sans pontage ; **F3** : fibrose avec pontage ; **F4** : cirrhose. [171]

Cette classification a été construite à partir d'une cohorte de patients obèses morbides subissant une chirurgie bariatrique[171], et sa reproductibilité a été formellement testée dans une petite cohorte de patients non obèses atteints de NAFLD[175].

Pour la classification à l'aide de l'algorithme FLIP, la stéatose a été utilisée comme critère d'entrée dans l'algorithme pondéré par le ballonnement hépatocellulaire et l'inflammation lobulaire. Pour toute biopsie avec au moins une stéatose de grade 1, l'algorithme comprenait 9 moyens possibles pour arriver à une décision (**Figure 20**). Un cas présentant au moins un grade 1 de chacune des trois caractéristiques (stéatose, ballonnement, inflammation lobulaire) a été classé comme NASH. D'autres cas ont été diagnostiqués comme stéatose (sans NASH). D'autres caractéristiques histologiques éventuellement présentes dans la NASH n'ont pas été prises en compte pour la catégorisation[175].



**Figure 20: Algorithme FLIP/SAF[171].**

### **6.1.3. Limites de la PBH**

#### **6.1.3.1. Erreurs d'échantillonnage**

Seulement 1/50000 du tissu hépatique entier est ponctionné, constituant ainsi un risque d'erreur préoccupant. Pour s'en prémunir, il est nécessaire de prélever une quantité suffisante du tissu, l'utilisation d'une aiguille épaisse [177] et la collecte de 2 échantillons ou plus d'une quantité suffisante sont recommandés car un diagnostic précis de la NASH en dépend fortement [178]. Les critères d'évaluation du diagnostic pathologique proposé par l'AASLD, précisent que le lobe droit doit être d'abord biopsié, et lorsque le lobe gauche est biopsié avant le traitement, un échantillon doit être également biopsié du lobe gauche après le traitement pour mieux juger l'effet thérapeutique [179].

#### **6.1.3.2. Variabilité inter et intra-observateurs**

Cette variabilité constitue également un problème sérieux dans le diagnostic pathologique de la NAFLD. Younossi et al, ont rapporté que les évaluations de la modification grasseuse et de la fibrose étaient très cohérentes parmi les observateurs, mais l'évaluation de l'activité inflammatoire était incohérente à un taux élevé [180]. La variabilité inter-observateurs persistait même lorsque la formation à l'observation histopathologique était dispensée dans le but de réduire ces incohérences [181].

#### **6.1.3.3. Risque et complications**

En ce qui concerne les complications de la biopsie hépatique, l'incidence de la douleur est de 20%. Elle augmente à 84% lorsqu'une sensation est légèrement désagréable. L'incidence des complications graves et de la mortalité a été rapporté à 0.3-0.57% et 0.01% respectivement [181].

#### **6.1.3.4. Problèmes du diagnostic pathologique**

Parmi les caractéristiques pathologiques d'une NASH typique, en plus du dépôt de graisses dans les hépatocytes, on trouve aussi l'infiltration des cellules inflammatoires dans les lobules (neutrophiles et lymphocytes), dégénérescence et ballonnement des hépatocytes,

les corps Mallory-Denk, fibrose péricellulaire, fibrose sinusoïdale, mégamitochondries, nécrose éosinophile et dépôt de fer. Cependant, les patients ayant une NASH ne présentent tous ces caractéristiques, et il n'y a pas de critères intégrés pour diagnostiquer la NASH en fonction de ces caractéristiques[181].

## **6.2. Méthodes d'imagerie**

L'imagerie joue un rôle de plus en plus important dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de la NAFLD. La NAFLD est principalement considérée comme une accumulation excessive de graisses. Le dépôt de cette dernière provoque une apparence anormale du parenchyme hépatique à l'imagerie radiologique telle que l'échographie (US), la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

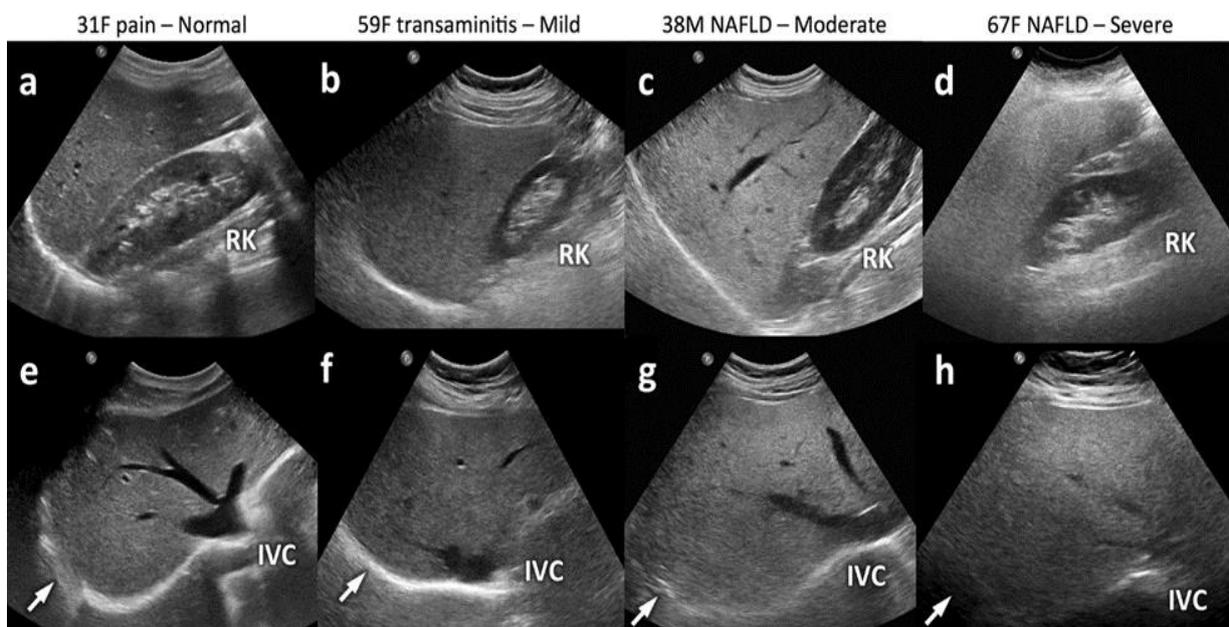
Chez les patients avec une NAFLD cliniquement suspectée, la stéatose détectée à l'imagerie peut confirmer le diagnostic, tandis que chez les patients sans maladie hépatique connue, une découverte fortuite de stéatose à l'imagerie peut être la première présentation de la NAFLD [182]. Néanmoins, les modalités d'imagerie conventionnelles sont limitées en tant que biomarqueurs d'imagerie de la NAFLD pour diverses raisons. Les techniques d'IRM multiparamétriques surmontent les lacunes d'imagerie conventionnelle et permettent une évaluation complète de la NAFLD en fournissant des données sur la teneur en graisse hépatique, en fer et sur la fibrose, et ce en un seul examen [182].

### **6.2.1. Echographie abdominale (US)**

L'échographie abdominale est largement utilisée pour le dépistage de la stéatose hépatique chez les patients asymptomatiques présentant une élévation accidentelle des enzymes hépatiques. L'échographie est très sensible, mais elle ne peut pas détecter de petites quantités de stéatose hépatique car elle n'est pas quantitative[183].

Chez le sujet sain, le parenchyme hépatique normal est légèrement moins échogène (c'est-à-dire plus foncé), que le rein adjacent et les parois de la veine porte. Dans un foie stéatosique, les vésicules lipidiques provoquent une augmentation de la diffusion et de l'atténuation des ondes sonores, ce qui entraîne (a), une échogénicité parenchymateuse accrue par rapport au rein, c'est-à-dire le signe « foie brillant », (b) les vaisseaux intra-hépatiques et

les voies biliaires, et (c) une mauvaise visualisation des structures « profondes », y compris le diaphragme en raison d'une atténuation accrue de la transmission du son [184]. La figure suivante montre des images échographiques longitudinales du lobe hépatique droit et du rein droit (a – d) et des images transversales à la confluence veineuse hépatique (e – h) chez quatre patients. Dans le foie normal, le parenchyme hépatique est légèrement plus échogène (c'est-à-dire plus brillant) que le rein droit (a). Les structures postérieures sont bien vues, y compris le diaphragme (e). Dans le foie stéatosique, le parenchyme devient de plus en plus échogène que le rein (b – d) et les structures profondes, y compris le diaphragme (flèche), deviennent progressivement floues (f – h) [182]. La figure 21 rassemble les cas de figures permettant une comparaison entre une échographie hépatique normale, et celle menée sur un patient ayant la NAFLD.



**Figure 21: Echographie du foie[171].**

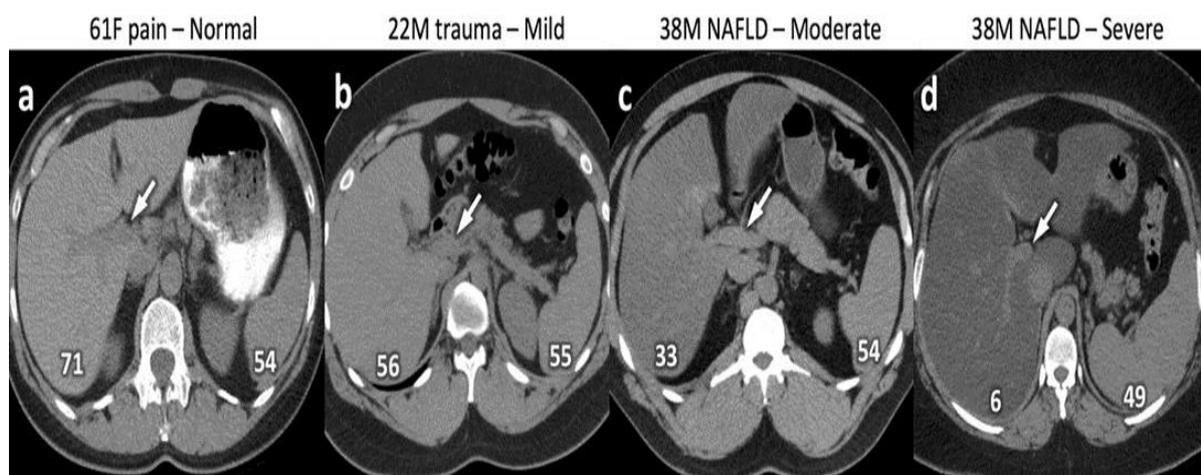
Le faible coût, la facilité d'accès dans les structures de soins ainsi que l'innocuité de cet examen en font une méthode qui peut être réalisée en toute sécurité chez les patients de tous âges, quelque soit les conditions médicales sous-jacentes, y compris la grossesse [182].

Malgré ces nombreuses limites, dont la dépendance de l'opérateur, de l'équipement et des facteurs du patient, son incapacité à distinguer la NASH des autres sous-types de NAFLD, son incapacité à déterminer avec précision la fibrose hépatique, l'échographie abdominale reste la méthode préférée lorsqu'il s'agit de l'évaluation qualitative de l'infiltration graisseuse[185].

### **6.2.2. Tomodensitométrie (TDM)**

La tomodensitométrie (TDM) sans contraste est la technique de tomodensitométrie la plus précise pour détecter et caractériser la stéatose hépatique [186]. Par convention, le diagnostic est fait par la mesure des différences des valeurs d'atténuation hépatique et splénique en unités de Hounsfield (HU). En TDM non améliorée (c'est-à-dire sans produit de contraste intraveineux administré), le parenchyme hépatique normal est légèrement plus dense (ou plus clair en apparence) que la rate, ainsi que les vaisseaux intrahépatiques et les voies biliaires [182]. Avec l'augmentation de l'accumulation de graisses, la densité du parenchyme hépatique diminue et le foie apparaît plus sombre par rapport à la rate et les vaisseaux sanguins.

Des images tomodensitométriques axiales du foie chez quatre patients au niveau de la rate sont présentées dans la figure suivante. Dans le foie normal, le parenchyme est d'environ  $60 \pm 10$  unités Hounsfield (HU) en densité CT et apparaît plus brillant que la rate et les vaisseaux sanguins (flèche). Lorsque le foie devient stéatosique, la densité CT du foie se rapproche de celle de la graisse (environ -90 HU). En cas de stéatose légère, le foie peut être isodense par rapport à la rate et au sang (b). En cas de stéatose modérée et sévère, le parenchyme est moins dense que la rate et le sang. Une zone typique d'économie de graisse est souvent observée dans les régions périportales (c, d), près de la fosse de la vésicule biliaire et à côté de la fissure du ligament teres[182]. La figure 22 montre les coupes de TDM d'un foie sain, et d'un autre stéatosique.



**Figure 22: Coupe de TDM d'un foie normal et d'un autre stéatosique[171].**

Le plus grand inconvénient de la TDM est que la qualité de l'image et la précision des valeurs HU peuvent être limitées chez les patients souffrant d'obésité morbide ou chez ceux qui ne peuvent pas se conformer aux instructions relatives à l'apnée [182]. Bien que, la TDM sans contraste soit utile pour le diagnostic qualitatif de la stéatose macrovésiculaire de 30% ou plus, il existe des preuves contradictoires quant à savoir si elle peut ou non quantifier avec précision la teneur de la graisse hépatique [187]. Parfois l'évaluation de la stéatose à l'aide de la densité peut être confondue par d'autres facteurs qui peuvent affecter l'atténuation des rayons X du foie. L'accumulation des substances tel que l'eau (œdème), le collagène (fibrose), le glycogène (glycogénose), le fer (hémochromatose et hémosidérose), le cuivre (malade de Wilson), et l'iode (agent de contraste intraveineux et certains médicaments) modifient l'atténuation du parenchyme hépatique et l'évaluation de la stéatose. En particulier, les agents de contraste iodés qui sont utilisés dans la majorité des examens tomodensitométriques abdominaux compliquent le diagnostic de la NAFLD.

Cependant, la TDM présente plusieurs avantages notamment sa large disponibilité, son coût modéré, et la nature intrinsèquement standardisée et quantitative de la densité comme substitut de la stéatose, elle est aussi moins sujette aux contraintes anatomiques que l'échographie, permettant une visualisation complète de l'ensemble du foie dans une courte apnée. De plus, la TDM est largement indépendante de l'opérateur et de l'équipement [182].

### **6.2.3. Spectroscopie par résonance magnétique (SRM)**

L'étalon-or pour la quantification de la teneur en TG dans le foie est la **SRM**[188]. Elle est considérée comme une extension in vivo de la résonance magnétique nucléaire qui est couramment utilisée en chimie analytique [182]. Par conséquent lorsqu'elle est utilisée dans un contexte clinique approprié (5% de graisses ou plus), la SRM peut donner un diagnostic précis de la NAFLD lorsqu'une stéatose hépatique est présente. La SRM mesure de manière non invasive les signaux des protons en fonction de leur fréquence de résonance, l'intensité du signal à des fréquences correspondant à l'eau ou à la graisse peut être calculée. Lorsqu'elle est effectuée correctement, la SRM est sensible même à des traces de graisses hépatiques. Cette méthode est donc largement acceptée comme la méthode non invasive la plus précise pour quantifier la NAFLD [189-191].

Elle La SRM présente, néanmoins, des limites qui empêchent sa vaste utilisation clinique notamment son besoin d'une expertise particulière, prend beaucoup de temps, nécessite un équipement supplémentaire, et n'est pas facilement disponible cliniquement. Les erreurs d'échantillonnage sont difficiles à éviter, ce qui est problématique pour le suivi longitudinal, d'où les méthodes d'imagerie qui évaluent l'ensemble du foie et qui sont simple à réaliser et à analyser sont préférables [192, 193].

### **6.2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Dans un foie normal sans stéatose, le signal RM protonique observé du parenchyme hépatique provient de l'eau mobile dans le tissu. Dans un foie stéatosique avec accumulation anormale de graisses, le signal observé provient d'un mélange d'eau et de molécules de TG. Les protons dans les molécules d'eau et de graisses résonnent à des fréquences de résonance uniques et distinctes. Cette propriété peut être exploitée pour mesurer séparément les signaux protoniques de graisses et d'eau. Par hasard, le signal des protons dans la graisse normale (cholestérol, sphingolipides...) est invisible sur les systèmes d'IRM conventionnels. Ainsi, seule l'accumulation anormale de TG sera détectée par IRM.

Le principal avantage de l'IRM est sa grande spécificité chimique directe aux TG, dont l'accumulation est la signature histopathologique de la stéatose. Ceci est en contradiction avec

l'échographie et la TDM dont les caractéristiques d'imagerie ne sont corrélées qu'empiriquement avec la stéatose [182]. Elle a démontré à plusieurs reprises une spécificité et une sensibilité élevée pour la détection d'une stéatose légère [194]. L'IRM n'utilise pas des rayons ionisants et elle est considérée comme sécurisée pour tous les âges y compris les enfants [195]. L'inconvénient majeur de l'IRM est son coût élevé et sa difficulté d'accès surtout dans les pays moins développés [182].

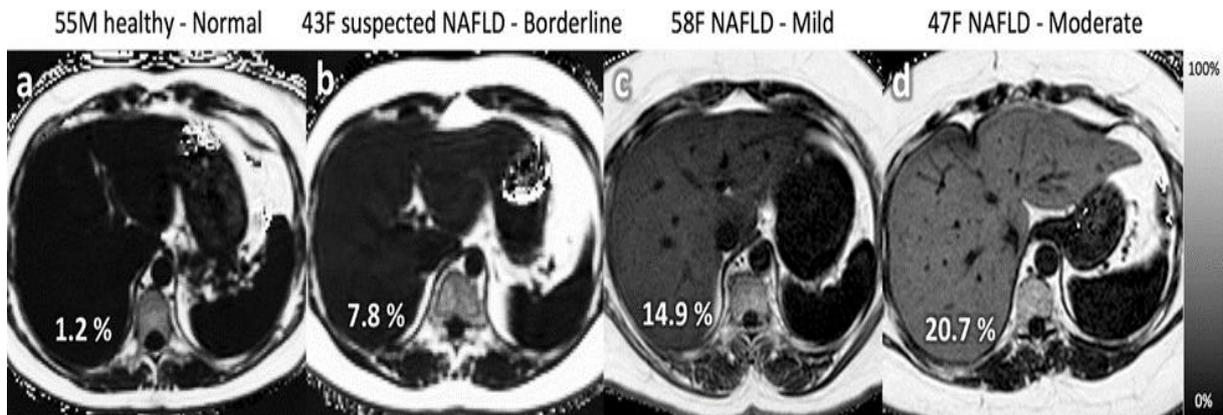
Contrairement à d'autres techniques d'imagerie telles que l'échographie et la tomographie par ordinateur, qui utilisent utilisés pour évaluer la stéatose hépatique (c'est-à-dire l'atténuation et l'échogénicité), un autre sous-type de résonance magnétique permet de quantifier la stéatose hépatique en mesurant la fraction de graisse de densité de protons (PDFF) qui est la fraction de protons visibles par IRM lié à la graisse divisée par tous les protons du foie (lié à la graisse et à l'eau)[196]. La PDFF (fraction grasse de densité de proton) est définie comme la fraction de protons mobiles (H1) appartenant aux TG par rapport à ceux d'eau. Elle a été proposée comme biomarqueur standardisé de la stéatose. C'est une mesure non confirmée et universelle de la concentration de TG, surmontant les défauts précédemment décrits dans l'US, TDM et IRM conventionnelle d'où le développement de l'IRM-PDFF[182].

La précision diagnostique de l'IRM-PDFF a été démontré par Idilman et al en 2013[197] en confirmant sa grande précision vu sa forte corrélation avec l'histologie telle qu'évaluée par la biopsie hépatique. L'IRM-PDFF permet donc une quantification non invasive, reproductible et précise vis-à-vis de la NAFLD et la fibrose grâce à l'évaluation de la fraction grasseuse par résonance magnétique. Elle permet aussi un classement entre les formes aucune, légère, modérée et sévère de la stéatose [196].

Le principal inconvénient de l'IRM-PDFF est son coût élevé et son accès car les séquences d'impulsions PDFF peuvent ne pas être disponibles dans tous les centres d'imagerie.

Des images PDFF axiales du foie de quatre patients sont présentées ci-dessous. Les valeurs moyennes de PDFF du lobe droit y sont affichées. Dans le foie normal (a), les valeurs de PDFF sont 6% partout dans le foie. Dans les foies stéatosiques (b – d), les valeurs de PDFF

du foie augmentent de manière diffuse et prédisent un grade de stéatose borderline – léger (b), léger (c) et modéré (d) à l'histologie[182]. La figure 23 illustre la cartographie IRM-PDFF menée sur un foie sain, et un autre ayant la NAFLD.



**Figure 23: Cartographie IRM-PDFF montrant un foie normal et un autre stéatosique[196].**

### 6.2.5. Examen FibroScan®

Le Fibroscan® est un dispositif médical basé sur le principe d'élastographie transitoire contrôlée par vibration (VCTE) et il est équipé de 2 sondes pour l'adulte (M et XL) [198]. En utilisant une acquisition ultrasonore par écho d'impulsion, la VCTE peut quantifier la vitesse d'une onde de cisaillement élastique (cette onde est générée par des vibrations d'amplitude légère et de basse fréquence [187]), induite mécaniquement dans le tissu hépatique. Elle permet aussi de mesurer sa vitesse qui est directement liée à la raideur tissulaire, exprimée en module d'élasticité, et conduire ainsi à une estimation du degré de fibrose hépatique avec une mesure de la rigidité hépatique (LSM). Plus le tissu est rigide, plus l'onde de cisaillement se propage rapidement[199, 200].

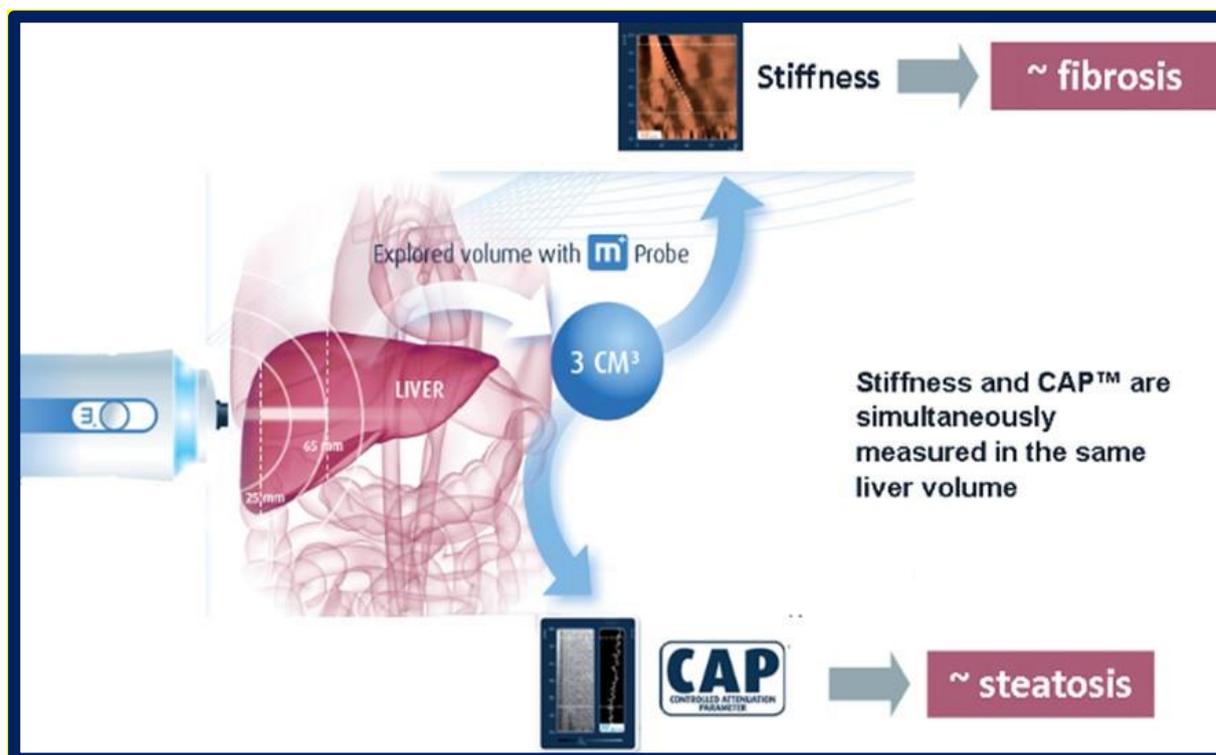
Le FibroScan® est indolore, rapide (moins de 5 min), et facile à réaliser au chevet du patient ou en clinique externe. Les résultats sont immédiatement disponibles et exprimés en kilopascals (kPa) correspondant à la médiane de 10 mesures validées et allant de 2,5 à 75 kPa (les valeurs normales sont à peu près de 5,5 kPa)[187].

Plus récemment, cette mesure a été complétée par la possibilité de quantifier la stéatose hépatique en mesurant l'atténuation ultrasonore de l'onde écho, appelé paramètre d'atténuation contrôlée (CAP exprimé en dB/m avec un intervalle qui s'étend entre 100 et 400 dB/m[201]). Ce paramètre physique a été comparé (mesuré avec la sonde M) dans des études prospectives avec la biopsie hépatique, mais des études antérieures ont démontré l'inefficacité de l'onde M chez les patients présentant une distance capsulaire peau-foie accrue (patients en état de surpoids et obésité), ce qui a conduit au développement de la sonde XL [202]. L'avènement de cette dernière a considérablement réduit le taux d'échec chez cette catégorie de patients.

Le CAP est non invasif, quantitatif, non ionisant et peu coûteux. De plus, la procédure est facile à réaliser, indépendante de la machine et ne nécessite pas de corrections pour le gain, la fréquence, la focalisation ou la diffraction du faisceau, et n'est pas non plus sujette à l'interprétation de l'opérateur. De plus, il a été démontré que le CAP détecte efficacement la stéatose à un niveau  $\geq 10\%$ , ce qui est plus sensible que les autres modalités d'imagerie. La séparation de la stéatose en deux grades est bonne, ce qui peut suggérer que le CAP pourrait être une méthode semi-quantitative satisfaisante pour évaluer la stéatose[203]. Comparé à une PBH, le CAP est moins sujet aux erreurs d'échantillonnage car il explore un volume hépatique  $\sim 100$  fois plus grand[204].

Une étude prospective multicentrique a pu démontrer que les valeurs du CAP étaient significativement associées au grade de la stéatose notamment S2 et S3. De plus, les performances du CAP pour le diagnostic de la stéatose S2 et S3 étaient plus élevées chez les patients atteints de NASH que chez les patients sans NASH [3].

Ainsi, le FibroScan® permet une augmentation du spectre des méthodes non invasives pour l'exploration, car il mesure à la fois et avec la même sonde deux paramètres distincts : **la stéatose** en fournissant une valeur CAP interprétable, et **la fibrose** en mesurant la dureté hépatique. Les deux paramètres mesurés par le Fibroscan (LSM et CAP) sont illustrés dans la figure qui suit (Figure 24).



**Figure 24: Evaluation du CAP et de la LSM par le Fibroscan[204].**

Le Fibroscan® a pu montrer de bons résultats dans la détection d'une fibrose significative et peut diagnostiquer la cirrhose causée par de nombreuses maladies du foie autres que la NAFLD, telles que l'HVC , l'HVB), la maladie hépatique biliaire, la maladie alcoolique du foie (ALD)[204].

### **6.3. Marqueurs non invasifs**

Le développement des marqueurs non invasifs pour le diagnostic de la NAFLD avec ses composantes (NASH, fibrose, cirrhose) pourrait augmenter le flux des patients à risque dépistés, sélectionner les patients à haut risque pour la réalisation des biopsies hépatiques, et faciliter le suivi de ces patients à court et long terme.

Les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique ont été les plus largement étudiés dans le contexte de l'hépatite C. Il y a eu un intérêt considérable à étendre ces travaux dans le domaine de la NAFLD en raison de la prévalence croissante de la maladie[205].

### 6.3.1. Marqueurs non invasifs pour prédire la fibrose

Les scores non invasifs sont actuellement utilisés pour sélectionner les patients à haut risque pour la réalisation de biopsies hépatiques et le suivi des patients.

Le principal avantage de l'utilisation de l'un de ces systèmes de « score » simples est qu'ils sont dérivés d'indices cliniques et de laboratoire facilement disponibles[206].

#### 6.3.1.1. NFS (NAFLD Fibrosis Score)

Le NFS est parmi les tests les plus largement validés et recommandés étant donné leur faible coût et leur accessibilité dans la pratique clinique de routine [207]. Il comprend 6 variables dont l'âge, l'hyperglycémie, l'IMC, la numération plaquettaire, l'albumine et le rapport ASAT/ALAT.

La formule est la suivante :

**•  $-1.675 + 0.037 \times \text{âge (années)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{diabète (altération de glycémie à jeun ; oui= 1, non= 0)} + 0.99 \times \text{rapport ASAT/ALAT} - 0.013 \times \text{numération plaquettaire (}\times 10^9/l) - 0.66 \times \text{albumine (g/dl)}$**

Le score a deux valeurs limites. Un score inférieur à -1,455 prédit l'absence de fibrose avancée, tandis qu'un score supérieur à 0,675 prédit la présence d'une fibrose avancée[208]. La probabilité de fibrose (F0-F2) est très faible si le  $-1,5 < \text{score} < 0,67$  et la probabilité à avoir la fibrose avancée (F3-F4) est importante  $> 0,67$  [209].

Le NFS est un des systèmes les plus précis permettant l'identification de la fibrose avancée chez les patients ayant la NAFLD [210]. Il a aussi un rôle potentiel dans la prédiction de l'évolution à long terme des patients NAFLD positifs. Le NFS a aussi l'avantage de prédire la fibrose en tenant compte des différentes valeurs du rapport ASAT/ALAT [210]. Une étude Japonaise a validé le NFS et a trouvé qu'il avait une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives positives et négatives acceptables pour la fibrose hépatique avancée de 100%, 83%, 63% et 100%, respectivement[211].

Le grand inconvénient que présente le NFS, est que sa performance diminue chez certaines catégories de patients notamment les sujets obèses [212], les patients de moins de 35

ans et ceux ayant plus que 65 ans, ainsi que chez les sujets ayant un diabète type 2. Dans ces cas, des seuils ajustés doivent être utilisés avec une interprétation prudente des résultats[207].

### **6.3.1.2. HFS (Hepamet Fibrosis Score)**

Pour contourner les limites du NFS, le score de fibrose Hepamet a été développé et validé auprès d'une population de 2542 patients ayant la NAFLD et provenant de différents centres médicaux (Espagne, Italie, France...). Ce score intègre des paramètres de laboratoire démographiques, anthropométriques, et est simple pour prédire la fibrose avancée et la cirrhose. Il semble avoir une précision améliorée et présente moins de résultats indéterminés par rapport à NFS et FIB-4[213], avec une performance de test qui n'est pas affectée par l'âge ou l'IMC[213, 214].

Le score Hepamet permet une identification avec un haut niveau de spécificité des patients atteints de la NAFLD et ayant une fibrose avancée, il ne nécessite pas un ajustement des scores seuils pour augmenter sa précision ou le nombre des patients correctement classés. Il a été prouvé que ce score peut être utilisé en soins primaires pour identifier les patients stéatosiques à haut risque de fibrose avancée, et réduire les références inutiles. Donc vu sa haute précision, il peut remplacer le NFS et le FIB-4 [214].

### **6.3.1.3. FIB-4 (Score fibrosis-4)**

L'indice de fibrose 4 (FIB-4) est un score basé sur des paramètres, notamment sanguins facilement disponibles qui sont mesurés et collectés en routine (âge, ASAT, ALAT, et numération plaquettaire). Le FIB-4 a montré une capacité discriminante élevée pour la fibrose avancée. En utilisant un seuil de décision, le FIB-4 s'est révélé fiable pour exclure la fibrose avancée dans la NAFLD. Le FIB-4 a été proposé comme stratégie de présélection pour améliorer l'efficacité de l'orientation vers des soins hépatiques spécialisés, en accordant la priorité aux patients qui présentent un risque plus élevé de maladie hépatique importante[215].

La formule du FIB-4 est la suivante :

$$\bullet \text{ Age (années) } \times \text{ ASAT (U/I) } / \text{ Plaquettes (10}^9\text{/L) } \times \sqrt{[\text{ALAT}] \text{ (U/L) } ^{0,5}}$$

Le score FIB-4 a été initialement testé sur des patients infectés par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine, mais il a été validé dans l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints de NAFLD.

L'indice FIB-4 peut être utile pour plusieurs raisons :

- Il est pratique, les calculs sont simples, rapides et ne nécessitent pas de standardisation,
- Les résultats sont disponibles immédiatement,
- Il est peu coûteux car les paramètres qui le composent sont inclus dans l'exploration habituelle de toute maladie hépatique (âge, AST, ALT, numération plaquettaire). Ceci en fait un meilleur test ainsi qu'un marqueur non invasif des plus évalués du marché.

En termes de concordance avec les résultats de la PBH et de la valeur prédictive positive, il produit des résultats similaires à ceux obtenus avec d'autres marqueurs non invasifs de la fibrose. L'indice FIB-4 a permis d'identifier correctement les types extrêmes de fibrose, car ses performances semblaient fiables pour identifier une fibrose très modérée par rapport aux formes plus sévères de la maladie[216].

#### **6.3.1.4. Score BARD (IMC, ALAT/ASAT, diabète)**

Le score BARD est composé de 3 variables :

- Le rapport AST / ALT  $\geq 0,8$  (2 points) ;
- Un IMC  $\geq 28$  (1 point) ; et
- La présence du diabète (1 point).

Le score varie de 0 à 4 points. Selon les résultats de Harrison et al., des scores BARD égaux à 0 ou 1 ont une valeur prédictive négative élevée (96%) pour la fibrose avancée[217]. Ce score peut exclure de manière fiable la fibrose avancée chez les sujets ayant la NAFLD. Il est également moins coûteux, et peut être calculé facilement étant donné que les paramètres utilisés sont disponibles.

### 6.3.1.5. Score ELF (Enhanced Liver Fibrosis)

Le test ELF est un panel de marqueurs qui intègre 3 composants : le peptide procollagène de type III (PIIINP), l'acide hyaluronique (HA) et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase-1 (TIMP1)[218]. Initialement, la combinaison de ces marqueurs avec l'âge a été introduite en tant que test européen de fibrose hépatique en 2004 [219]. Plus tard, le test a été simplifié en supprimant l'âge et un nouvel algorithme a été élaboré en 2008 [220].

En utilisant les mêmes composants, différents algorithmes ont été développés pour le test ELF, par Guha et al, en 2008 (algorithme Guha), et plus tard par Siemens en élaborant un algorithme de Siemens[218], pour produire un score d'évaluation de la fibrose hépatique. Ces différents algorithmes produisent des résultats hautement corrélés. Une harmonisation des résultats de ces tests a été décidée en élaborant une équation de régression, et une conversion de tous les seuils en ceux d'algorithme Siemens : **Résultats Siemens = (résultats Guha + 8,6498) / 0,8854**[218].

Le test ELF a été suggéré par la directive NICE comme « le test le plus rentable et le plus approprié pour la **fibrose avancée** chez les adultes atteints de NAFLD ». Cependant, cette affirmation était basée sur des données extraites d'un nombre relativement restreint d'études cliniques. Ce test présentait selon une très récente étude une sensibilité élevée de 93% au seuil bas recommandé (7,7), mais la spécificité est limitée. Au seuil élevé recommandé de (9,8), la spécificité n'était que de 86% [218]. Il demeure, néanmoins, toujours très fiable en termes de détection d'une fibrose avancée (score > 9,8). Le test ELF peut aussi être utile lorsqu'il peut y avoir des limites techniques à l'utilisation des mesures de rigidité hépatique [221].

### 6.3.1.6. Score BAAT (BMI, Age, ALT, TG)

Le score BAAT a été calculé comme la somme des variables catégorielles suivantes : **IMC** ( $\geq 28 = 1$  ;  $< 28 = 0$ ), **âge** au moment de la biopsie hépatique ( $\geq 50 = 1$  ;  $< 50 = 0$ ), **ALAT** ( $\geq 2N = 1$  ;  $< 2N = 0$ ), **TG** ( $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$  ;  $< 1,7 = 0$ ). Ce score varie de 0 à 4[222].

Ce score a été testé chez 93 patients obèses avec bilan hépatique perturbé. Un score de 0 à 1 (30% des malades de l'étude) a une valeur prédictive négative de 100% pour la fibrose septale et la cirrhose [222].

En résumé, plusieurs scores ont été développés et validés dans le monde pour prédire le risque de fibrose dans la stéatose hépatique non alcoolique. Le FIB-4 et le NFS se sont révélés les plus efficaces pour identifier une fibrose avancée (F3-F4). Parfois ces scores sont influencés par certains facteurs notamment l'âge, le T2DM (surtout en cas de le NFS), et l'obésité. Dans ces situations, des seuils ajustés doivent être utilisés pour une interprétation prudente des résultats. Il a été démontré récemment que l'Hepamet et le FIB-4 ont une meilleure performance que le NFS dans la détection de la fibrose avancée et significative, mais les trois scores ont l'avantage de détecter une cirrhose [207].

### **6.3.2. Marqueurs non invasifs pour prédire la NASH**

La NASH est un processus complexe qui implique une augmentation de l'apoptose hépatocellulaire, une inflammation, un stress oxydatif et une modification de la signalisation des adipokines. Des recherches antérieures se sont concentrées sur l'identification de biomarqueurs individuels qui peuvent refléter des altérations de processus cellulaires et moléculaires de la NASH. Les taux sériques d'aminotransférases le plus souvent l'ALAT, sont fréquemment utilisés pour identifier une NASH potentielle. Cependant, la sensibilité et la spécificité de la NASH sont relativement faibles (sensibilité 64% et spécificité 75%) [223, 224].

Dans le NASH-CRN, il a été démontré que l'inhibiteur activé de plasminogène 1 (PAL-1) a été associé à la NASH histologique par rapport aux échantillons non NASH [225]. PAL-1 est un régulateur de la fibrinolyse et peut contribuer à la fois à la fibrose hépatique et vasculaire [226]. L'élévation du PAL-1 était associée à une relation positive entre la NASH et la fibrose même après ajustement pour le syndrome métabolique et la résistance à l'insuline [227]. Des biomarqueurs supplémentaires dont l'interleukine-8, la protéine chimioattractive monocyte 1, la résistine, le récepteur I soluble de l'interleukine-1, le récepteur alpha de l'interleukine-2 soluble, le facteur de nécrose tumorale alpha ont été associés à la fibrose histologique, mais pas à la NASH [228].

Dans une étude sur la NASH confirmée par biopsie, plus d'un tiers de participants avec une activité enzymatique des ALAT normale avaient une NASH ou une fibrose avancée, et plus de la moitié de ceux ayant une activité enzymatique des ALAT élevée n'avaient pas de NASH ou de fibrose avancée [229, 230]. Il fallait, donc, développer et valider des scores et des tests fiables permettant une détection de la NASH, car jusqu'à 20% des patients peuvent évoluer vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce.

### **6.3.2.1. CK18 (la cytokeratine 18)**

L'apoptose et la mort des hépatocytes qui en résulte ainsi que la libération de fragments de cytokeratine 18 (CK-18) sont augmentées dans la NASH par rapport à la stéatose simple. La CK-18 est libérée dans la circulation en raison du stress oxydatif, de l'apoptose des hépatocytes ou de l'inflammation en réponse à des troubles du métabolisme des lipides dus à la NAFLD [231]

Différents tests, mesurant les deux types de fragments CK18, ont été largement étudiés en tant que biomarqueurs potentiels pour distinguer la NASH active de la simple stéatose [223]. Lors de l'apoptose hépatocytaire, les fragments de CK-18 peuvent être détectables dans le sérum de patients atteints de maladies hépatiques chroniques par ELISA [232], et cette méthode a été testée comme un outil non invasif prometteur dans le diagnostic de la NASH.

Selon une méta-analyse, les résultats obtenus suggèrent que la CK-18 a une précision modérée pour le diagnostic de la NASH (sensibilité de 0,75 ; spécificité de 0,77). Cela signifie que 75% des patients suspects de NASH seront identifiés par CK-18 et éviteront une biopsie du foie, tandis que 23% des patients qui ont été initialement diagnostiqués comme non-NASH selon CK-18 nécessitent toujours une biopsie du foie pour une identification plus approfondie.

La CK-18 a été considérée comme un biomarqueur utile pour identifier la NASH plutôt que pour le dépistage, en raison de l'homogénéité significative observée. De plus, il présente un avantage supplémentaire par rapport aux autres biomarqueurs, notamment c'est que la CK-

18 est un composant majeur des filaments intermédiaires des hépatocytes, et le fragment circulant de CK-18 peut refléter spécifiquement le degré d'apoptose hépatocytaire. Cette dernière est une caractéristique majeure de la NASH. Pendant le diagnostic non invasif et la procédure de surveillance de la NASH, et lorsque la CK-18 diagnostique initialement la NASH, des étapes supplémentaires avec d'autres biomarqueurs doivent être effectués en cas de résultats faussement positifs [231].

### **6.3.2.2. Score HAIR (hypertension,ALAT, insulino-résistance)**

Le score HAIR fait partie des modèles prédictifs qui ont été développés et validés dans le but de distinguer la stéatose de la NASH, il combine des données cliniques et des paramètres biologiques.

Il est la sommation des scores d'HTA (1 point), d'ALAT >40 UI/l (1 point), d'indice de résistance à l'insuline >5 (1 point) [233]. Il présente une bonne performance avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 89% dans le diagnostic de la NASH chez les patients avec obésité morbide devant subir une chirurgie bariatrique [234].

### **6.3.2.3. Score Shimada**

Étant donné que la NASH peut évoluer vers la cirrhose, il est important de différencier la NASH de la simple stéatose, en particulier celle à ses débuts. Dans ce but, le score Shimada a été introduit en 2007 suite à une étude japonaise menée sur 100 patients ayant une stéatose confirmée par biopsie.

Ce score combine les taux d'adiponectine sérique, score HOMA et le taux sérique de collagène 7s type IV : Le collagène de type IV est un composant principal de la membrane basale dans toutes sortes de cellules. De plus, le collagène de type IV est également une sorte de collagène de type membrane, qui forme des feuilles par polymérisation après sécrétion à l'extérieur des cellules. Le domaine 7S dans le NH<sub>2</sub>-terminal du collagène de type IV est inséré dans les tissus et est libéré dans le sang par des retournements dans les tissus conjonctifs. Par conséquent, le niveau du domaine 7S sérique augmente parallèlement à la quantité de fibrose et augmente la synthèse à partir des fibroblastes suite à l'augmentation de la fibrose dans le foie [235].

Le stade précoce de la NASH peut être prédit par une évaluation combinée du taux sérique d'adiponectine, de HOMA-IR et du taux sérique de collagène 7S de type IV, vu que la combinaison de ces trois marqueurs a montré une sensibilité de 94% et une spécificité de 74% [236].

### **6.3.3. Marqueurs non invasifs pour prédire la stéatose**

#### **6.3.3.1. FLI (Fatty liver index)**

L'indice de foie gras FLI est un algorithme basé sur le tour de taille, l'indice de masse corporelle (IMC), les triglycérides (TG) et la gamma-glutamyl-transférase (GGT) pour la prédiction de la stéatose hépatique, sa formule est la suivante :

$$\text{FLI} = \left( e^{0.953 \cdot \log(\text{TG})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{tour de taille} - 15.745 \right) / \left( 1 + e^{0.953 \cdot \log(\text{TG})} + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{tour de taille} - 15.745 \right) \cdot 100$$

Le FLI est précis et facile à utiliser, vu que l'IMC, le tour de taille, les TG, et la GGT sont des mesures de routine en pratique clinique. Les utilisations cliniques du FLI comprennent la sélection des sujets à référer pour l'échographie, et l'identification des patients pour un counseling intensifié sur le mode de vie. Il peut aussi être utilisé pour sélectionner des sujets à plus grand risque de stéatose hépatique pour la planification d'études observationnelles ou interventionnelles [237].

Une nouvelle étude prospective visant à évaluer le rôle du FLI dans le dépistage des nouveaux cas stéatosiques a montré que le FLI, en tant qu'indice non invasif et relativement peu coûteux, a une capacité acceptable de prédire l'apparition de nouveaux cas de NAFLD. Cet indice peut alors être appliqué pour prédire les nouveaux cas de NAFLD dans les pratiques cliniques et pour les évaluations basées sur la population, en particulier lorsque les données associées existent [238].

La NAFLD est passée d'une entité non reconnue à une maladie hépatique hétérogène avec un phénotype commun de la stéatose hépatique. Il est devenu de plus en plus clair que les sujets atteints de NASH, et plus en particulier ceux qui ont une fibrose significative sont

les plus exposés au risque de complications et même de mortalité. D'où un certain nombre de scores et d'algorithmes prédictifs non invasifs actuellement en cours d'investigation. Plusieurs catégories de marqueurs ont été sujets de plusieurs études notamment :

- **Biomarqueurs d'inflammation** (TNF- $\alpha$ , IL-6, PAL-1...)
- **Biomarqueurs d'apoptose** (CK-18, FGF-21...)
- **Biomarqueurs du stress oxydatif** (Les produits de l'oxydation médiée par les radicaux libres de l'acide linoléique (acide 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïque et acide 9-13-oxo-octadécadiénoïque), le malondialdéhyde, les substances réactives à l'acide thiobarbiturique...)

Cependant, la précision du diagnostic peut être améliorée en combinant des biomarqueurs sanguins. Le NFS et le FIB-4 peuvent exclure avec précision les patients atteints de fibrose avancée en raison de leur VAN (valeur actuelle nette) élevée et parce qu'ils sont peu coûteux et faciles à obtenir. Le NFS et le FIB-4 sont des outils de dépistage utiles à appliquer en routine dans la pratique clinique. D'autres marqueurs directs de la fibrose tels que le test ELF, le FibroTest et le FibroMeter sont coûteux et plus spécifiques. Ils ont des PPV plus élevés pour détecter les patients[239].

Une partie de prise en charge thérapeutique est présentée en annexe, nous tenons à la présenter dans ce présent travail pour compléter le contexte de cette pathologie, et pour citer les différentes approches utilisées dans le traitement de la NAFLD et ses composantes.

## **II. Discussion des résultats**

### **1. Discussion des données épidémiologiques et biologiques**

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est un problème de santé publique mondial (affectant jusqu'à un tiers des adultes dans les pays occidentaux), et sa prévalence devrait encore augmenter dans un proche avenir à des taux similaires à ceux de l'obésité et les épidémies de diabète sucré de type 2 (T2DM)[240, 241].

Le fardeau clinique et économique de cette maladie hépatique courante n'est pas seulement dû à ses complications hépatiques (NASH, cirrhose, CHC...), mais aussi au risque

accru de maladies cardiovasculaires (MCV) et d'autres maladies extrahépatiques (T2DM, IRC, et certains cancers extrahépatiques...) qui ont un impact sur la santé, et les dépenses liées aux soins [242].

L'objectif de la présente étude était de tester, et d'évaluer la pertinence d'un nouveau modèle diagnostique pratique de la NAFLD en combinant des marqueurs biologiques qui indiquent un métabolisme lipidique anormal et des lésions hépatiques témoignant d'une atteinte du foie. Cette évaluation visait à démontrer que la nouvelle formule numérique proposée CAPc peut être utilisée comme un outil fiable permettant le dépistage et le diagnostic des patients atteints de la NAFLD.

Cette étude évaluative rétrospective menée sur 56 patients (51.8 % femmes ; 48.2% hommes) différait de l'étude chinoise originale publiant l'étude en termes de la population choisie (171 patients) [10]. La moyenne d'âge était  $53.59 \pm 10.99$  ans. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude prospective menée par Lédighen et al, et qui portait sur une série de 5323 examens [243].

Dans notre étude, 72.2% des cas (N=56) avait un âge qui s'étendait de 51 ans jusqu'à 80 ans. Il s'agit donc d'une population fragile et potentiellement prédisposée à l'une des composantes du syndrome métabolique, un facteur de risque majeur de la NAFLD. Cependant, suite à l'analyse des données recueillies, les antécédents pathologiques les plus marquants de la cohorte étudiée était l'obésité morbide avec un pourcentage de 62.4%, et une hyperglycémie avec une moyenne de  $1.21 \pm 0.37$  g/l.

L'IMC moyen de notre groupe NAFLD (n=37) était de  $30,69 \pm 4,42$  kg/m<sup>2</sup>, avec une prévalence élevée d'obésité (52.4%) et du surpoids (33.3%) ce qui semble cohérent avec l'étude chinoise de base où leur groupe NAFLD (n=141) présentait un IMC moyen de  $27.119 \pm 2.764$  kg/m<sup>2</sup> [10]. L'IMC moyen dans notre étude est identique à celui des données de la littérature [244]. Une autre étude portant sur l'évaluation de la NAFLD par le CAP présentait un IMC moyen de 29.6 kg/m<sup>2</sup>, ce qui est corrélé avec les résultats du présent travail, en termes d'IMC moyen et de prévalence d'obésité et de surpoids [245].

Les moyennes des taux d'ALAT et d'ASAT dans la cohorte étudiée (n=37) sont respectivement de  $39,05 \pm 33,95$  UI/L, et de  $33,08 \pm 30,61$  UI/L. Ces moyennes sont quasi-

différents des taux d'ALAT et d'ASAT observés chez la population chinoise (n=141), respectivement de  $76.46 \pm 61.27$  UI/L et de  $51.17 \pm 28.83$  UI/L). Ces résultats montrent que la grande majorité de la cohorte retenue présentent une fonction hépatique perturbée.

Cette non-conformité entre les deux études peut être due à la grande différence du nombre de patients inclus dans notre étude (37 patients face à 141 patients). Le surdimensionnement de la population utilisée sera utile dans des études ultérieures, pour permettre un screening plus précis des différentes variations de taux des transaminases au sein de la cohorte choisie, et donc une meilleure interprétation de l'état lésionnel du foie.

Le CAP a été conçu pour cibler spécifiquement le foie. Par conséquent, Il peut être réalisé simultanément à la mesure de la rigidité hépatique et dans le même volume hépatique, ce qui permet l'évaluation simultanée de la fibrose et de la stéatose et, par conséquent, l'amélioration du spectre des méthodes non invasives pour l'exploration et le suivi des patients atteints de la NAFLD [244].

Dans le présent travail, l'interprétation du CAP du Fibroscan a été faite selon la classification proposée par une étude prospective multicentrique franco-chinoise. Cette dernière était la première étude évaluant les performances du CAP dans le diagnostic de la stéatose chez les patients NAFLD. Comme suggéré par Lédighen et ses collègues, les valeurs de CAP peuvent classer la stéatose hépatique en 4 niveaux (S0, S1, S2 et S3) :

- **S0, ou foie normal** avec CAP <238 dB/m et un indicateur <10% de graisse hépatique ;
- **S1 ou stéatose hépatique légère** (11 à 33% de stéatose hépatique) avec une valeur du CAP comprise entre 238 dB/m et 259 dB/m ;
- **S2 ou stéatose hépatique modérée** (34% ~ 66% des cas) avec une valeur du CAP entre 259 dB/m et 292 dB/m ;
- **S3 ou stéatose hépatique sévère** (> 67% des cas) avec une valeur du CAP > 292 dB/m[244].

La stéatose sévère (S3) était l'aspect le plus prédominant dans le présent travail (n = 37) avec un pourcentage de 54.05%. Le CAP moyen était de  $306.62 \pm 47.21$  dB/m. Ce résultat

s'accorde avec celui retrouvé dans une étude menée par Mikolasevic et al en 2020[245] (Figure 7).

Le CAPc a été calculé pour chaque patient retenu selon la nouvelle formule proposée dans l'étude chinoise de base[10] :

$$\text{CAPc} = 113.163 + 0.252 * \text{ALT} + 6.316 * \text{BMI}$$

Il a été révélé selon l'interprétation du CAPc que la stéatose sévère l'emporte avec un pourcentage de 78.38% sur la stéatose modérée (21.62%). Remarquons que l'interprétation du CAPc a montré que les patients fluctuent entre la stéatose sévère et modérée, avec une absence de stéatose légère.

L'IMC est un facteur clé dans notre étude puisque, selon le test de régression linéaire, il est l'indicateur principal reflétant indirectement le contenu hépatique en graisses ( $p < 0.05$ ) (Tableau II). Une certaine relation entre le CAP et l'IMC peut alors être établie. Plus l'IMC augmente, plus le CAP augmente, et donc les patients obèses auront plus de chance de progresser d'une stéatose simple ou bénigne vers une stéatose modérée voire sévère.

Cette proposition a été argumentée dans une étude évaluant la relation entre l'IMC et le CAP par une analyse de régression. Ladite étude a montré une analogie en CAP moyen ( $306.62 \pm 47.21$  dB/m vs  $305$  dB/m), en IMC moyen ( $30,69 \pm 4,42$  kg/m<sup>2</sup> vs  $29.6$  kg/m<sup>2</sup>), et une légère différence en âge moyen (55 ans vs 62 ans), attestant que les sujets obèses évoluaient au fil du temps vers une stéatose sévère, d'où l'élargissement du spectre NAFLD [245].

Le 2<sup>ème</sup> paramètre biologique qui a montré une forte corrélation après l'IMC, est l'ALAT ( $p < 0.05$ ) (Tableau II). Ces résultats sont identiques à ceux de l'étude proposant la nouvelle formule CAPc[10] qui a prouvé que l'association du groupe CAP, IMC, et ALAT entraînait une meilleure performance diagnostique. Par conséquent, l'état stéatosique du foie d'un patient pourrait être mesuré indirectement par l'ALAT et l'IMC.

Selon Lédinghen et al, [3], un CAP de **238dB/m** était une valeur seuil qui séparait un foie normal d'un foie atteint de stéatose hépatique non alcoolique. Nous avons vérifié cette valeur calculée par la formule de régression et la courbe ROC présentée dans la figure 11 :

l'aire sous la courbe ROC était de 89,2%, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 76.5 % et 83.7% et la valeur seuil était de 271.54 ( $p < 0.01$ ) pour le diagnostic d'une stéatose hépatique non alcoolique.

Ces résultats montrent que le CAPc permettrait de séparer un patient sain d'un patient ayant une stéatose, car la courbe ROC a présenté de très bons résultats face à ceux du Fibroscan, ce dernier avait une valeur seuil qui est toujours fixée à 238 dB/m.

Dans l'étude originale chinoise, et pour mieux démontrer la sensibilité et la spécificité du CAPc et du Fibroscan, les résultats du CAPc ont été comparés à ceux du Fibroscan, et aux résultats de la biopsie hépatique (interprétés par le score NAS). Parmi 92 patients ayant bénéficié d'une PBH, la cohérence diagnostique était de 82.6% entre l'histologie et la formule, significativement supérieur à 69.6% entre l'histologie et le Fibroscan. Pour mieux comprendre pourquoi un quart des patients présentant des incohérences entre les trois méthodes, les antécédents de ces patients ont été attentivement examinés. Il en résultait que la plupart d'entre eux souffraient de diabète sucré ou d'hypertension. Les performances de diagnostic du CAPc ont été améliorées en excluant ces patients de l'analyse. Ainsi, la formule diagnostique fonctionnait beaucoup mieux si les sujets n'avaient pas de diabète ou d'hypertension concomitants[10].

Notre cohorte ( $n=37$ ) présentait des taux faibles d'HTA (38%), et du diabète type 2 (38%). En tenant compte des résultats prometteurs du CAPc, on peut alors confirmer la théorie selon laquelle le CAPc fonctionnerait mieux dans une population non diabétique et non hypertendue, vu la grande analogie des résultats de la courbe ROC de notre étude avec celle de l'étude originale (respectivement  $AUC= 89,2\%$  vs  $AUC= 92.7\%$ ), et la forte cohérence entre les valeurs seuils trouvées (respectivement 271.54 vs 277.67).

Les résultats susmentionnés soulignent que la nouvelle formule CAPc est un outil de diagnostic fiable et pertinent permettant l'évaluation de la stéatose hépatique non alcoolique. Le diagnostic est encore plus spécifique et sensible chez les patients qui ne présentent aucun facteur de risque métabolique. Si la valeur critique est supérieure à la valeur seuil, cela suggère une stéatose hépatique. Les patients souffrant d'obésité viscérale, de diabète type 2, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle, et d'un gain ou d'une perte de poids récents sont

tenus d'évaluer la fonction hépatique par autres moyens diagnostiques (notamment une échographie abdominale ...), en plus d'évaluer les lésions non destructives du cœur, du cerveau, et des reins... [10, 246].

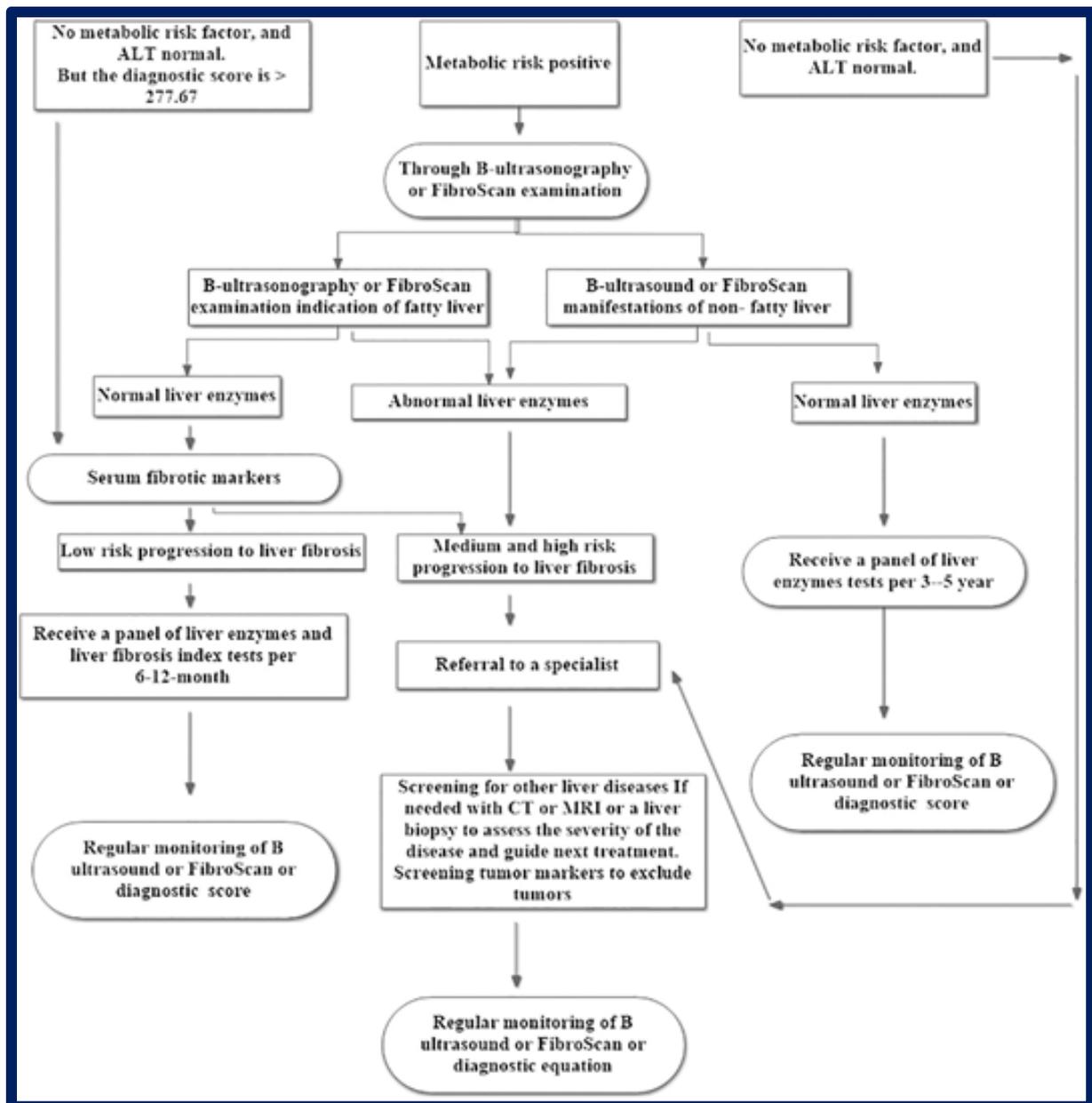
Plusieurs modalités, notamment le fibroscan et l'imagerie du foie, peuvent être utilisées comme outils non invasifs pour le diagnostic de la stéatose hépatique, mais elles démontrent des limites de diagnostic. Par exemple, lorsque la teneur en graisse du foie est inférieure à 30%, l'échographie abdominale montre une faible sensibilité.

Le FibroScan est devenu de plus en plus populaire, mais il n'a qu'une précision modérée pour diagnostiquer les patients atteints de fibrose importante (stade de fibrose 2 ou plus)[246], sa sensibilité est aussi altérée en cas de sujets en état d'obésité (distance foie – peau augmentée).

L'objectif principal de notre étude était donc de tester et d'évaluer la fiabilité d'un nouveau modèle de diagnostic de la NAFLD, proposé pour la première fois en Chine, en combinant des marqueurs communs qui reflètent l'état du métabolisme lipidique et l'état lésionnel hépatique. La formule composée de valeurs de l'IMC et de l'ALT pourrait fournir un meilleur diagnostic de la stéatose hépatique que le FibroScan[10].

Le CAPc n'inclut que deux marqueurs biologiques facilement accessibles et semble facile d'usage en clinique de routine. Cette formule peut être utilisée pour le dépistage des patients en cas de suspicion de stéatose hépatique isolée ou de NAFLD.

Un algorithme (Figure 25), qui guide les médecins dans l'utilisation de cette formule et d'autres outils de diagnostic et de prise en charge des patients atteints de stéatose hépatique, a été établi dans l'étude de base[10].



**Figure 25: Algorithme proposé guidant l'utilisation de la nouvelle formule CAPc[10].**

Même si les facteurs de risque cardiovasculaires et autres composantes du MetS étaient efficacement contrôlés, l'incidence des maladies coronariennes chez les patients atteints de NAFLD était significativement augmentée. Par conséquent, il est d'une grande importance de diagnostiquer précocement la NAFLD et d'atténuer les autres facteurs de risque métaboliques.

Un grand nombre d'études s'intéressant au diagnostic de la stéatose et son spectre NAFLD, recommandent le dépistage de la NAFLD majoritairement dans les populations présentant des facteurs de risque métaboliques, mais elles ont négligé les facteurs de risque non métaboliques. Dans le cadre de notre modèle de diagnostic, les patients NAFLD présentant des facteurs de risque non métaboliques peuvent être efficacement dépistés pour établir un diagnostic précoce, ce qui va permettre un bon suivi de ces patients.

## **2. Synthèse des données bibliographiques et données pratiques :**

Comme la NAFLD et la NASH sont asymptomatiques jusqu'à un stade avancé de la maladie. De nombreux patients ne sont identifiés que dans des stades où la pathologie hépatique est quasiment irréversible, ce qui rend la modification des facteurs de risque ou l'instauration des modèles adaptatifs de traitements médicamenteux inefficaces. Par conséquent, les prédicteurs précoces doivent être étudiés [7].

Le tableau VIII présente un état comparatif entre la formule numérique CAPc, avec les différentes méthodes de diagnostic invasives et non invasives y compris les scores.

**Tableau VIII: Plus-values et limites des méthodes de diagnostic de la NAFLD**

<b>Méthodes</b>	<b>Plus-values</b>	<b>Limites</b>
<p><b>Ponction Biopsie Hépatique (PBH)</b></p>	<p>+ Capacité discriminante élevée + Identification et prise en charge précoces de la NASH, et d'autres composantes du spectre NAFLD + Sensibilité et spécificité élevées (Gold Standard).</p>	<p>- Erreurs d'échantillonnage. - Grande variabilité inter et intra-observateurs - Risques et complications possibles, notamment :     douleurs, saignement, ... - Variabilité des critères de diagnostic - Coût élevé.</p>
<p><b>CAPc</b></p>	<p>+ Outil fiable de diagnostic de la NAFLD. + Très spécifique et sensible, si absence d'anomalie métabolique. + <b>Sensibilité : 76.5% / Spécificité : 83.7%</b>. + Technique accessible, coût moindre, basée sur deux paramètres facilement mesurables (ALAT et ASAT) + Capacité de détection de la NAFLD même en cas d'obésité + Paramètre non invasif</p>	<p>- Peu fiable si lésion hépatique grave, ou si taux d'ALAT est anormalement élevé - Besoin de valeur critique consensuelle du CAPc.</p>

<p><b>Fibroscan</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Technique Indolore, non invasive, quantitative, peu coûteuse et rapide</li> <li>+ Facile à réaliser au chevet du patient ou en clinique externe</li> <li>+ Résultats immédiatement disponibles.</li> <li>+ Peut quantifier simultanément la stéatose et la fibrose.</li> <li>+ Le CAP du Fibroscan est moins sujet aux erreurs</li> <li>+ Grande performance</li> </ul> <p><b>Sensibilité : 82.6% / Spécificité : 69.6%</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne permet pas de détecter la NASH avec ses stades histologiques.</li> <li>- Présente une précision médiocre dans le diagnostic des patients atteints de fibrose importante <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité altérée si obésité (Distance peau-foie augmentée)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Echographie abdominale (US)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Permet un dépistage rapide de la stéatose hépatique chez les patients asymptomatiques, ayant un taux anormalement élevé de transaminases hépatiques.</li> <li>+ Largement accessible, peu coûteuse, non invasive, et indolore.</li> <li>+ Réalisable en toute sécurité chez les patients de tous âges, quel que soit les conditions médicales sous-jacentes.</li> </ul> <p><b>Sensibilité :60-94% / Spécificité : 66-97%</b></p>	<p style="text-align: center;">-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne peut pas de quantifier la stéatose hépatique.</li> <li>- Ne peut pas distinguer la NASH des autres sous-types de la NAFLD.</li> <li>- Ne peut pas diagnostiquer avec précision la fibrose hépatique.</li> </ul>

<p><b>NAFLD Fibrosis Score (NFS)</b></p>	<p>+ Fait partie des systèmes les plus précis permettant l'identification de la fibrose avancée chez les patients ayant la NAFLD, et chez ceux présentant autres maladies hépatiques chroniques</p> <p>+ Peut prédire l'évolution de la NAFLD à long terme</p> <p>+ Coût faible et grande accessibilité dans la pratique clinique de routine.</p> <p>+ <b>Sensibilité</b> : 86% / <b>Spécificité</b> : 71%</p>	<p>- Performance moindre si obésité ou diabète sucré</p> <p>Nécessité d'un ajustement des seuils d'interprétation dans certaines cohortes par les cliniciens</p>
<p><b>Score Enhanced Liver Fibrosis (ELF)</b></p>	<p>+ Sensibilité élevée (93%) dans le diagnostic des stades fibrotiques</p> <p>+ Permet un diagnostic fiable de la fibrose avancée.</p> <p>+ Détection des fibroses moins sévères, d'où une prédiction du futur de la NAFLD.</p> <p>+ Score utile si utilisation dans les mesures de la rigidité hépatique</p> <p>+ <b>Sensibilité</b> : 88% / <b>Spécificité</b> : 76%</p>	<p>- Nécessite dans certains cas de fibrose, le recours à la PBH.</p> <p>- Sa spécificité peut diminuer selon le cas du patient.</p>
	<p>+ Basé sur des tests sanguins facilement disponibles, et mesurés en routine.</p>	<p>Comme tous les autres marqueurs non invasifs, il faut toujours avoir recours aux résultats de la PBH.</p>

<p><b>Score Fibrosis- 4 (FIB-4)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Peu onéreux</li> <li>+ Présente une capacité discriminante élevée pour la fibrose avancée dans le spectre NAFLD</li> <li>+ Améliore l'efficacité de l'orientation vers des soins hépatiques spécialisés</li> <li>+ Facile à utiliser car les calculs sont simples, rapides,</li> <li>+ Résultats immédiats,</li> <li>+ Peut remplacer 70% des PBH</li> <li>+ Performance &gt; A celle du NAFLD Fibrosis Score</li> </ul> <p><b>Sensibilité : 85% / Spécificité : 65%</b></p>	
---	---	--

### **3. Limites d'étude**

La présente étude présente quelques limites :

- La petitesse de notre échantillon : La fiabilité de la formule CAPc sera davantage améliorée par des études multicentriques de grande taille.
- La vérification, dans la présente étude, du stade des lésions hépatiques par une PBH non réalisée, ce qui n'a pas rendu possible la comparaison des performances de la formule CAPc et du Fibroscan, utilisés dans ce travail, avec la PBH.
- Cette formule n'est pas adaptée aux patients présentant une lésion hépatique grave, ou un taux élevé d'ALAT, ceci est partiellement différent de nos résultats car 40.5% de notre cohorte présente des taux anormaux de transaminases hépatiques.

### **4. Recommandations**

- L'analyse histologique du foie a été utilisée comme référence dans l'évaluation des performances diagnostiques de la formule CAPc et du Fibroscan dans l'étude originale, et ceci a confirmé la grande utilité de ce marqueur non invasif dans le dépistage de la stéatose hépatique. Des études de même type, portant sur un échantillon plus large, sont à mener, et devraient inclure l'examen histologique du foie, considéré comme la technique de référence diagnostique.
- Un consensus sur la valeur critique du Fibroscan et du CAPc dans le diagnostic de la stéatose hépatique reste à établir.



## *Conclusion*



La NAFLD est la maladie hépatique chronique la plus répandue dans le monde, avec une prévalence de 25% dans la population générale. Elle touche principalement les sujets ayant une des composantes du syndrome métabolique.

Au fil des années, un très grand nombre d'études prospectives et multicentriques travaillaient sur le développement des méthodes de diagnostic fiables et sensibles, permettant le dépistage et l'évaluation des lésions hépatiques dans les premiers stades de la maladie, afin d'améliorer la qualité de la prise en charge de ces patients, et le pronostic de tout le spectre NAFLD.

La présente étude propose une nouvelle formule de diagnostic, CAPc, non invasive, fiable, sensible, et peu coûteuse de la NAFLD, n'impliquant que deux paramètres de routine ALAT, et IMC.

Le dépistage de la stéatose hépatique non alcoolique est pertinent avec la formule CAPc lorsqu'il s'agit de patients métaboliquement sains ayant un taux d'ALAT normal, ce qui améliorerait leur prise en charge et leur suivi.

Le paramètre CAPc est également fiable et spécifique en termes de quantification de la NAFLD chez un patient ayant une stéatose non alcoolique déjà confirmée et ne présentant ni pathologie métabolique ni lésion hépatique grave.

Il s'agit d'un outil de dépistage de la NAFLD chez les patients obèses étant donné la grande corrélation entre le CAP et l'IMC. Ceci représente un grand avantage face au Fibroscan qui semble peu sensible et peu spécifique chez les patients présentant un état d'obésité morbide.



## *Résumés*



## Résumé :

**Titre :** Vérification de la pertinence de la nouvelle formule CAPc pour le dépistage et le diagnostic de la NAFLD : Etude de cas à l'HMIMV de Rabat.

**Auteur :** Baoubbou Zoubayda

**Rapporteur :** Professeur OUZZIF Zohra

**Mots clés :** Stéatose hépatique non alcoolique, NAFLD, Paramètre d'atténuation contrôlée, CAP, Fibroscan.

**Introduction :** L'étalon-or pour le diagnostic de la NAFLD est la biopsie hépatique malgré ses limites, notamment son caractère invasif. Etant donné le spectre évolutif de la NAFLD, plusieurs méthodes de diagnostic non invasives, tel que le Fibroscan, ont été développées.

L'objectif du présent travail est d'introduire une nouvelle méthode de diagnostic CAPc n'impliquant que l'ALAT et l'IMC, et de vérifier sa pertinence en la comparant avec le Fibroscan.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude évaluative rétrospective, impliquant 56 patients dont 37 ont une NAFLD pure. Le CAP du Fibroscan et les bilans biochimiques ont été réalisés pour chaque patient. L'AUC, la sensibilité, et la spécificité du CAPc ont été mesurés afin d'évaluer la performance de ce paramètre et la comparer avec celle du Fibroscan.

**Résultats :** l'étude objective une prédominance féminine (H/F= 0.93). La moyenne d'âge était de  $54,31 \pm 9,96$  ans. L'anomalie métabolique prédominante est l'obésité (52.4% des cas). L'interprétation du CAP du Fibroscan et du CAPc a révélé la prédominance de la stéatose sévère (54.04% vs 78.38%). Le CAPc a montré des résultats fiables en termes de sensibilité, spécificité, et valeur seuil de diagnostic (respectivement 76.5%, 83.7%, et 271.54).

**Conclusion :** Les résultats de cette étude concordent avec ceux de l'étude originale chinoise. Le CAPc peut donc être utilisé comme un outil de dépistage et de diagnostic de la NAFLD chez les sujets métaboliquement sains. Cet outil est pratique, et ne nécessite aucune expertise particulière. Il permettrait une amélioration de la prise en charge et du suivi des patients ayant une des manifestations du spectre NAFLD.

## Summary:

**Title:** Checking the relevance of the new CAPc formula for the screening and diagnosis of NAFLD: Case study at HMIMV Rabat.

**Author:** Baoubbou Zoubayda

**Supervisor:** Professor OUZZIF Zohra

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, Controlled attenuation parameter, CAP, Fibroscan.

**Introduction:** The gold standard for the diagnosis of NAFLD is liver biopsy despite its limitations, notably its invasiveness. Given the evolving spectrum of NAFLD, several non-invasive diagnostic methods, such as Fibroscan, have been developed. The aim of the present work is to introduce a new CAPc diagnostic method involving only ALT and BMI, and to verify its relevance by comparing it with Fibroscan.

**Materials and methods:** This is a retrospective evaluative study, involving 56 patients of whom 37 have pure NAFLD. Fibroscan WTP and biochemical workups were performed for each patient. The AUC, sensitivity, and specificity of the CAPc were measured in order to evaluate the performance of this parameter and to compare it with that of Fibroscan.

**Results:** The study showed a female predominance (M/F= 0.93). The mean age was  $54.31 \pm 9.96$  years. The predominant metabolic abnormality was obesity (52.4% of cases). The interpretation of Fibroscan CAP and CAPc revealed the predominance of severe steatosis (54.04% vs 78.38%). The CAPc showed reliable results in terms of sensitivity, specificity, and diagnostic cut-off value (respectively 76.5%, 83.7%, and 271.54).

**Conclusion:** The results of this study are consistent with those of the original Chinese study. The CAPc can therefore be used as a screening and diagnostic tool for NAFLD in metabolically healthy subjects. This tool is practical and does not require any particular expertise. It would improve the management and follow-up of patients with any of the manifestations of the NAFLD spectrum.

## الملخص:

**العنوان:** التحقق من كفاءة صيغة CAPc الجديدة لفحص وتشخيص NAFLD: دراسة حالة في المستشفى العسكري الدراسي بالرباط.

**المؤلف:** بابو زبيدة

**المشرف:** الاستاذة اوزيف زهرة

**الكلمات المفتاحية:** مرض الكبد الدهني غير الكحولي، NAFLD، معامل التوهين الخاضع للرقابة، CAP، Fibroscan.

**مقدمة:** المعيار الذهبي لتشخيص مرض الكبد الدهني غير الكحولي هو أخذ خزعة من الكبد على الرغم من حدودها، ولا سيما مدى قدرتها على إحداث نزيف نظراً لتطور الطيف من NAFLD، تم تطوير العديد من طرق التشخيص غير الغازية، مثل Fibroscan. الهدف من العمل الحالي هو تقديم طريقة تشخيص جديدة CAPc تتضمن فقط ALAT وIMC، والتحقق من أهميتها من خلال مقارنتها مع Fibroscan.

**الأدوات والطرق:** هذه دراسة تقييمية بأثر رجعي، شملت 56 مريضاً، 37 منهم لديهم NAFLD نقي. تم إجراء Fibroscan والتحليل البيوكيميائية لكل مريض. تم قياس AUC وحساسية وخصوصية CAPc من أجل تقييم أداء هذه الاداة ومقارنتها بأداء Fibroscan.

**النتائج:** أظهرت الدراسة غلبة للإناث (M / F = 0.93). كان متوسط العمر  $54.31 \pm 9.96$  سنة. كان الشذوذ الأيضي السائد هو السمنة (52.4% من الحالات). أظهر تفسير CAP Fibroscan و CAPc غلبة التكتسب الدهني الشديد (54.04% مقابل 78.38%). أظهر اختبار CAPc نتائج موثوقة من حيث الحساسية والنوعية وقيمة القطع التشخيصي (76.5% ، 83.7% ، 271.54 على التوالي).

**الخلاصة:** تتوافق نتائج هذه الدراسة مع نتائج الدراسة الصينية الأصلية. لذلك يمكن استخدام CAPc كأداة فحص وتشخيص لـ NAFLD في حالة المرضى الاصحاء من الناحية الأيضية. هذه الأداة عملية ولا تتطلب أي خبرة خاصة. من شأنه تحسين إدارة ومتابعة المرضى الذين يعانون من أي من مظاهر طيف NAFLD.



## *Annexes*



## **Protocole de recrutement des patients (Annexe I)**

- 1) **But de l'étude** : Exploiter une formule de diagnostic de NAFLD en utilisant des indicateurs cliniques et biologiques de routine et la comparer avec les résultats du Fibroscan.
- 2) **Investigateurs** : Laboratoire de biochimie clinique en collaboration avec le service de virologie de l'HMIMV.
- 3) **Participants** : 37 patients ayant un diagnostic confirmé de la stéatose hépatique non alcoolique et ne présentant pas les critères d'exclusion, et 19 patients non NAFLD (groupe témoin).
- 4) **Protocole** :
  - Vérifier l'exclusion des patients ayant : Maladie hépatique auto-immune, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, maladie hépatique virale et stéatose hépatique alcoolique.
  - Rassembler les données biométriques du patient (âge, taille, IMC ...), ainsi que les ATCD dans une fiche patient.
  - Collecter l'échantillon sanguin dans un tube contenant l'héparinate de lithium (tube bouchon vert), et l'acheminer au laboratoire de biochimie en respectant les règles d'hygiène, de sécurité, et de transport dicté par les référentiels qualité opposable au laboratoire d'analyse de biologie médicale.
  - Réaliser les bilans demandés au laboratoire de biochimie.
  - Regrouper les données para-cliniques, notamment les résultats biologiques (ALAT, ASAT ...), et ceux du Fibroscan (valeur CAP en dB/m).
  - Calculer la valeur CAPc selon la nouvelle formule de diagnostic [10] :
    - $CAPc = 113,163 + (0,252 * ALT) + (6,316 * IMC)$
  - Fixer la valeur seuil du CAP de Fibroscan à 238 dB/m pour un foie normal.

## **Fiche Patient(Annexe II)**

(Vérification d'une nouvelle formule de diagnostic pour le dépistage de la stéatose hépatique non alcoolique)

### **1. Données cliniques :**

Sexe : .....	Âge : .....		
Taille : .....	Poids : .....	IMC : .....	
ATCD : .....			
.....			
...			

### **2. Données biologiques :**

ALAT : .....	ASAT : .....	GGT : .....	
Ac. urique : .....	Triglycérides : .....		
Cholesterol Total : .....	C-HDL : .....	C-LDL : .....	

### **3. Résultats du Fibroscan :**

Valeur CAP (dB/m) : .....
---------------------------

### **4. Biopsie hépatique :**

Réalisée :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Si OUI,	Résultat :		
.....			
.....			
.....			

### **5. Critère d'inclusion :**

Patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique diagnostiquée grâce au Fibroscan. La limite supérieure du paramètre d'atténuation contrôlée (CAP) de FibroScan pour un foie normal a été fixée à 238 dB/m.

**6. Critères d'exclusion :**

▪ Maladie hépatique auto-immune .....	<input type="checkbox"/>
▪ Lésion hépatique d'origine médicamenteuse .....	<input type="checkbox"/>
▪ Stéatose hépatique alcoolique .....	<input type="checkbox"/>
▪ Maladie hépatique virale .....	<input type="checkbox"/>

--

## **I. Traitement**

Le point de vue d'un patient atteint de NAFLD a changé au fil des années, passant d'une condition innocente de « juste graisse dans le foie », à une vue actuelle d'une découverte sérieuse associée à une myriade d'anomalies métaboliques (diabète, hyperlipidémie ...) pouvant entraîner une morbidité et un risque considérables, et une augmentation de la mortalité en allant d'affections liées à la vie (par exemple cirrhose, cancer du foie) à une augmentation des maladies cardiovasculaires.

Cela nécessite un effort concentré pour trouver des stratégies plus efficaces dans la NAFLD, combinant des changements de style de vie avec des interventions pharmacologiques sûres et efficaces[254], et l'utilisation d'agents hépatoprotecteurs tels que des antioxydants pour protéger le foie des agressions secondaires [255].

### **1.1. Réduction pondérale**

Les patients atteints de la NAFLD sont fréquemment obèses et / ou diabétiques, et la résistance à l'insuline est un déclencheur pathogène clé. Quatre phénotypes de patients atteints de NAFLD ont été définis: i) obèses, ii) diabète de type 2, iii) syndrome métabolique et iv) patients maigres[256].

Une consommation calorique excessive conduisant à l'obésité et aux comorbidités associées est un facteur de risque majeur de la NAFLD. De plus, la prise du poids en elle-même même de 3 à 5 kg seulement prédit le développement de la NAFLD, quel que soit l'IMC de base [40, 257].

### **1.2. Régime alimentaire**

Il est important de noter que non seulement la consommation calorique excessive, mais aussi la façon dont la consommation alimentaire est distribuée tout au long de la journée, affecte l'accumulation de graisses hépatiques. Dans un essai contrôlé randomisé de 6 semaines, des régimes riches en graisses, et en sucres hypercaloriques ont été consommés soit avec les repas principaux, soit avec des collations. Seule cette dernière a augmenté la graisse hépatique (mesurée par SRM), et la graisse abdominale (mesurée par IRM), ce qui suggère

que le grignotage, une caractéristique très commune, contribue également à la stéatose hépatique. Il existe un consensus selon lequel la réduction graduelle du poids obtenue par restriction calorique, avec ou sans augmentation de l'activité physique, conduit à une amélioration des enzymes hépatiques sériques, de la graisse hépatique, du degré d'inflammation hépatique et de la fibrose[256, 258].

Les régimes pauvres en glucides sont particulièrement bénéfiques pour réduire la stéatose et les transaminases hépatiques chez les sujets visés de NAFLD [254]. Ryan et al, ont comparé l'effet de deux régimes hypocaloriques contenant soit 60% de glucides / 25% de matières grasses, soit 40% de glucides / 45% de matières grasses (15% de protéines) pendant 16 semaines chez 52 sujets obèses insulino-résistants. Alors que les deux régimes ont nécessité une diminution significative du poids, de la résistance à l'insuline et des transaminases sériques, le régime pauvre en glucides a amélioré les trois paramètres beaucoup plus que le régime riche en glucides[259].

De plus, la promotion de modèles diététiques sains avec des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes pourraient être une solution efficace. Le régime méditerranéen est un modèle caractérisé par une consommation principale d'aliments à base de plantes et de poisson, et une consommation réduite de viande et de produits laitiers. Le régime méditerranéen représente l'étalon-or en médecine préventive, probablement en raison de la combinaison harmonique de nombreux aliments aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Un régime méditerranéen traditionnel se caractérise par un apport élevé en huile d'olive (riche en graisses monoinsaturés), en noix, en fruits et légumineuses et en poisson. Et par une faible quantité de viandes rouges, de viandes transformées et en sucreries [256].

Bien que les lignes directrices recommandent le régime méditerranéen comme modèle prometteur pour la gestion de la NAFLD[260]. Etant donné que le régime méditerranéen protège contre le diabète sucré, le syndrome métabolique, et les maladies cardiovasculaires avec laquelle la NAFLD partage des voies sous-jacentes communes [261, 262], une étude prospective menée par Kouvari et al, en 2020 a démontré le rôle protecteur que ce modèle alimentaire méditerranéen présente contre la NAFLD.

De plus, ils ont démontré que la NAFLD conduit à un risque plus élevé de développer le diabète, les maladies cardiovasculaires (MCV), et la mortalité globale en général, que ce régime proposé semble avoir un effet protecteur contre le diabète sucré en présence d'un état hépatique anormal (NAFLD). En outre, l'adhésion au régime méditerranéen protège les patients ayant la NAFLD des événements cardiaques majeurs et diminue la mortalité globale.

Ils ont pu révéler aussi que la voie métabolique par laquelle ce régime exerce les effets susmentionnés est la voie de l'adiponectine (élément clé dans la pathogenèse de la NAFLD). Il a été révélé aussi chez les patients NAFLD avec une forte adhésion au régime méditerranéen que les protéines d'origine végétale qui ont un effet protecteur contre les MCV et la mortalité en général [260].

Autres études expérimentales ont montré que les régimes enrichis en AG polyinsaturés oméga-3 (AGPI), augmentent la sensibilité à l'insuline, réduisant la teneur en TG intrahépatiques et améliorant la NASH [263, 264]. En fait, la suralimentation en AGPI, et en AG saturés (AGS) a des effets distinctes sur le foie et permet une accumulation de graisses viscérales chez l'homme, ceci a été mieux démontré dans une ECR qui a prouvé qu'un apport accru en AGPI ou en AGS conduit à un gain de poids similaire, mais les AGS ont considérablement augmenté la graisse hépatique par rapport aux AGPI, et ont entraîné une double augmentation de la graisse viscérale par rapport aux AGPI[265].

Un régime riche en saccharose et en fructose augmente la synthèse hépatique des TG, et engendre une production accrue de facteur de nécrose tumorale hépatique, et une stimulation de la peroxydation lipidique ainsi que la stéatose. [266, 267]. Il existe un nombre croissant de preuves soutenant le rôle de fructose dans l'augmentation de la perméabilité intestinale, et de l'endotoxine dans la NAFLD humaine. Le fructose favorise également la production d'acide urique qui peut provoquer un stress oxydatif et une résistance à l'insuline, il a été démontré que l'acide urique sérique était associé au développement de la cirrhose et de la NAFLD [268, 269], et avait une association dose-réponse positive avec des taux sériques élevés d'ALAT quel que soit l'IMC [270].

On sait peu de choses sur l'association entre la composition alimentaire et le CHC chez l'homme. La preuve d'une association potentielle est fournie par 3 grandes études prospectives :

- Une étude japonaise a démontré que la consommation du poisson riche en AGPI n-3 et ses types individuels était inversement associée au CHC[271].
- Une étude américaine a conclu qu'une consommation totale de graisses était associée à un risque plus élevé de la cirrhose et du CHC[272].
- Une étude menée sur une cohorte européenne a prouvé que le risque du cancer du foie a augmenté de 43% par 50g/jour du sucre total, et a été réduite de 30% par 10g/jour de fibres alimentaires totales[273]. En conséquence, la consommation de légumes, mais pas de fruits, était associé à un risque moindre de CHC, qui diminuait de 8% pour chaque augmentation de 100g/jour d'apport de légumes [274].

### **1.3. Activité physique**

L'activité physique est un déterminant clé du contrôle métabolique, et est généralement recommandée pour les personnes atteintes de NAFLD, généralement en même temps que la perte du poids et les changements alimentaires. Les preuves des bienfaits de l'activité physique proviennent d'études prospectives montrant que les personnes qui maintiennent un mode de vie physiquement actif sont moins susceptibles de développer une IR, une altération de la tolérance au glucose, ou un diabète type 2 [256].

Certains ECR ont été établis afin d'explorer les effets de l'exercice physique sur la graisse hépatique chez les personnes atteintes de NAFLD, et effectivement il a été démontré que l'exercice, sans perte de poids, a produit une réduction relative de 20 à 30 % des lipides intrahépatiques[275].

De multiples études examinant l'exercice aérobie comprenant généralement 30 à 60 minutes d'exercice modéré à intense sur 3 à 5 jours par semaine, ont constamment démontré des avantages avec une moyenne de 10 à 44% de réductions relatives des lipides intrahépatiques par spectroscopie par résonance magnétique[276]. Un ECR récent n'a démontré aucune différence entre les exercices aérobies à faible volume ayant une haute

intensité, et à haut volume ayant une faible intensité, pour réduire la stéatose hépatique, suggérant que les combinaisons différentes d'exercices aérobies pourraient être aussi bénéfiques [277]. En plus de réduire les graisses hépatiques, ces doses d'exercice physique ont des effets extrahépatiques évidents notamment : des améliorations d'IR morbide, de l'inflammation systémique, de la dyslipidémie, de l'hypertension et du dysfonctionnement endothélial [278].

#### **1.4. Chirurgie bariatrique**

La NAFLD est fortement liée à l'obésité et aux autres composantes du syndrome métabolique. La chirurgie bariatrique a des effets bénéfiques non seulement sur la perte de poids, mais également sur les altérations du syndrome métabolique. Il existe des preuves soutenant une relation élevée entre l'amélioration de l'IR après le pontage gastrique Roux-en-Y (RYGB) et la réduction de la teneur en lipides hépatique avant même une réduction de poids significative [279]. Divers mécanismes ont été postulés, y compris la diminution de la libération de la ghréline de l'estomac, le contournement de l'intestin grêle supérieur détournant les aliments directement vers l'intestin inférieur où la sécrétion de GLP-1 est augmentée [280], et la sécrétion accrue de peptide tyrosine tyrosine (PYY) qui induit la satiété [281].

Des modifications du microbiote après une chirurgie bariatrique ont été également postulées comme un mécanisme impliqué dans les changements métaboliques favorables améliorant le statut du spectre NAFLD. Le résultat le plus cohérent est une augmentation de la diversité du microbiote [282].

Les différents effets de la chirurgie bariatrique sur le spectre NAFLD sera résumé dans le tableau suivant :

**Tableau IX :Effets de la chirurgie bariatrique sur le spectre NAFLD, ainsi que sur ses facteurs de risque [279].**

Effet	Résultats
- Sur le poids :	Les procédures malabsorptives tel que GB (Gastric bypass) induisent une perte de poids plus importante que les procédures restrictives. La réduction du poids maximale est généralement observée entre 1 et 2 ans après la chirurgie.
- Sur le métabolisme glucidique :	La résistance à l'insuline et les altérations du métabolisme du glucose s'améliorent après une chirurgie bariatrique. La procédure la plus efficace pour la résolution du diabète est le BPD-DS, qui a été rapporté pour résoudre le diabète dans 98,9% des cas. Les procédures suivantes les plus efficaces sont le RYGB, avec une résolution du diabète dans 83,7% des cas, la VBG dans 71,6% et la GB dans 47,9%.
- Sur l'hypertension :	Il a été démontré que la chirurgie bariatrique améliore l'hypertension, bien que les effets soient moins prononcés. Une résolution ou une amélioration de l'hypertension avec GB a été rapportée chez 30% à 80% des patients.
- Sur les lipides plasmatiques :	<p>Les concentrations du cholestérol, des LDL, des HDL, et des TG ont diminuées significativement après la chirurgie bariatrique. Il a été signalé aussi une réduction du taux de production de lipoprotéines dérivées de l'intestin.</p> <p>Les différentes anomalies enregistrées lors de la pathogenèse de la NAFLD (lipogenèse de novo augmentée, résistance accrue du foie à l'insuline) ont été corrigées par l'équilibre calorique négatif causé par la chirurgie bariatrique.</p>
- Sur le statut inflammatoire :	Une réduction significative des marqueurs inflammatoires (glycoprotéine acide alpha1, MCP-1, TNF-alpha et créatine) et du stress oxydatif (malondialdéhyde, superoxyde dismutase, catalase, glutathion, disulfure) a été observée après une chirurgie

	bariatrique.
<b>- Sur le risque cardiovasculaire :</b>	Une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaire est observée après une chirurgie bariatrique. Dans l'étude SOS, une guérison du diabète, de l'hypertriglycéridémie, du faible taux de cholestérol HDL, de l'hypertension, et de l'hyperuricémie associée à la chirurgie, a été démontré à 2 et 10 ans. Une réduction importante du risque d'infarctus du myocarde a été aussi observée [283].
<b>- Sur les transaminases :</b>	Il a été enregistré une baisse remarquable d'ASAT et d'ALAT après la chirurgie. Ces résultats étaient corrélés avec l'amélioration du profil d'inflammation hépatique.
<b>- Sur la stéatose simple hépatique :</b>	Plusieurs études ont été réalisés dans ce cadre, une parmi eux a démontré une > 75% des patients n'avaient aucun signe de stéatose après une perte de poids par chirurgie bariatrique. De même, le score d'activité NAFLD a été aussi diminué. Autres études ont évalué différents patients traités avec différentes méthodes de chirurgie bariatrique, et ont montré des améliorations histologiques importantes de la stéatose hépatique.
<b>- Sur la NASH :</b>	14 études ont pu évaluer les effets de la chirurgie bariatrique sur les composants NASH, ils ont tous montré des améliorations importantes du gonflement, de l'inflammation lobulaire, ou du NAS. La chirurgie bariatrique peut même dans certains cas induire une disparition complète de la NASH avec ses différentes composantes.
<b>- Sur la fibrose hépatique :</b>	Le profil de la fibrose après la chirurgie bariatrique peut ou ne pas changer, car certaines études ont révélé qu'aucun changement de la fibrose a été enregistré, autres ont démontré une diminution moyenne pondérée de l'incidence de fibrose de 11,9%.

## 1.5. Supplémentation en antioxydants et / ou hépatoprotecteurs

### 1.5.1. Vitamine E

La vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol ;  $\alpha$ -t) est un antioxydant majeur liposoluble qui se localise dans les membranes et traitait efficacement les lésions associées à la NAFLD, l'inflammation, et la progression de la maladie dans des essais cliniques. L' $\alpha$ -t diminuait également les TG intrahépatiques dans autres études cliniques, et chez l'animal par un mécanisme inconnu (Il n'est pas certain que ce mécanisme dépende de sa capacité antioxydante)[284].

Il a été démontré que la supplémentation en vitamine E peut optimiser les niveaux d'ALAT et d'ASAT chez les patients atteints de NASH et de CHC, ce qui implique le potentiel thérapeutique de la vitamine E pour ces maladies du foie. L'activité antioxydante de la vitamine E devrait être le principal mécanisme sous-jacent à ces associations. Certes, on s'attend à ce que les mécanismes d'action de la vitamine E soient multiples, d'autres voies, comme la régulation des enzymes de signalisation par la vitamine E, devraient être également impliqués [285, 286]. Il est à noter qu'une méta-analyse a indiqué qu'une supplémentation en vitamine E à forte dose ( $\geq 400$  UI / j) peut potentiellement augmenter le risque de mortalité toutes causes[287] et n'est pas recommandée.

Ainsi, un dosage modéré de vitamine E en combinaison avec de la vitamine C ou d'autres antioxydants, qui augmente la capacité antioxydante en régénérant la vitamine E oxydée [288], est suggéré dans les futurs essais cliniques. Par exemple, il a été rapporté que la supplémentation en vitamine E et en vitamine C améliorerait considérablement les scores de fibrose chez les patients atteints de NASH [289]. De plus, la vitamine E naturelle contient huit analogues naturels, dont quatre tocophérols et quatre tocotriénols. Comme il a été prouvé que ces molécules présentent différents caractères antioxydants et peuvent piéger diverses espèces de radicaux libres, la combinaison de l' $\alpha$ -tocophérol avec d'autres tocophérols ou tocotriénols peut également représenter une stratégie intéressante pour améliorer encore l'efficacité d'une forme unique de l' $\alpha$ -tocophérol dans la lutte contre la NAFLD, la NASH et le CHC.

En outre, compte tenu de la pathogenèse multifactorielle de ces troubles hépatiques chroniques, une supplémentation en vitamine E en association avec d'autres médicaments a été largement utilisée pour traiter la NAFLD, la NASH et le CHC[290].

Actuellement, aucun traitement approuvé par la FDA aux États-Unis pour la NAFLD n'est disponible. L' $\alpha$ T améliore les blessures associées à la NASH, l'inflammation, et augmente la survie sans greffe. De manière inattendue, elle diminue également la graisse du foie[284].

Un essai clinique utilisant l'atorvastatine et les vitamines E + C par rapport à un placebo, a montré une amélioration de la stéatose hépatique sur des tomodensitométries. Il n'a cependant pas été détecté si cette amélioration était due au traitement combiné ou à un seul composé seul[291].

### **1.5.2. Vitamine D**

La vitamine D est une molécule lipophile essentielle à l'équilibre du calcium et du phosphate et à la régulation du système ostéo-métabolique. Dans la population adulte, la prévalence de l'hypovitaminose D est de 5% à 30%, mais elle atteint un pic de 75% chez les patients atteints du syndrome métabolique. Les personnes carencées en vitamine D sont susceptibles de développer des altérations du métabolisme du glucose, tel qu'une tolérance altérée au glucose, le syndrome métabolique, le diabète type 2. Sur la base de ces preuves, on peut émettre l'hypothèse que la carence en vitamine D ne devrait pas être considérée comme une caractéristique exclusive des patients souffrant de troubles ostéo-minéraux [292], autres études épidémiologiques affirment que l'hypovitaminose D est un facteur de risque indépendant de la NAFLD [293].

La vitamine D est capable de réduire la résistance à l'insuline induite par les AGL à la fois dans les tissus périphériques et dans les hépatocytes, et par conséquent une faible teneur en vitamine D peut prédisposer à l'accumulation intrahépatique de lipides conduisant à la NAFLD [294]. Dans le foie, la vitamine D agit comme un « immunomodulateur » supprimant la prolifération des fibroblastes et la production du collagène, et augmentant l'expression de facteurs antifibrotiques tel que la BMP7[295].

De plus, la vitamine D régule directement le métabolisme des AGL grâce à son action sur le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR-g) améliorant la résistance à l'insuline induite par les AGL. Par conséquent, la carence en ce vitamine permet une augmentation du flux d'AGL dans la circulation sanguine ce qui favorise le stockage de graisses dans le foie et donc favoriser le développement de la NAFLD [292].

Malgré la grande implication de la vitamine D dans la NAFLD, plusieurs essais cliniques n'ont pas encore été publiés pour évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur les caractéristiques de la NAFLD[296].

### **1.5.3. Vitamine C**

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble qui agit comme un piègeur de radicaux libres[297]. Il joue un rôle dans le contrôle des infections et est nécessaire à une croissance et à un développement normal. Les humains sont incapables de synthétiser la vitamine C et doivent l'acquérir par l'alimentation, principalement à partir de fruits et légumes[298].

De faibles niveaux de vitamine C ont été associés à un certain nombre de maladies, telles que l'hypertension artérielle, les maladies de la vésicule biliaire, le cancer, l'artériosclérose et un risque accru d'accident vasculaire cérébral[299].

L'effet de la vitamine C chez les patients atteints de NAFLD n'a été évalué que dans deux ECR. Après 6 mois de traitement, les vitamines C et E (respectivement 1 000 UI et 1 g par jour) ont amélioré l'histologie hépatique, mais pas les niveaux de transaminases, chez 45 sujets atteints de NASH[289]. Dans la St Francis Heart Study, l'atorvastatine 20 mg associée à la vitamine C 1 g et à la vitamine E 1000 UI a été efficace pour réduire le risque de stéatose hépatique, évaluée par tomодensitométrie, chez les personnes atteintes de NAFLD au départ et après 4 années de thérapie[300].

Cependant, dans les deux essais, il n'a pas été possible de détecter si cette amélioration était due au traitement combiné ou à un seul composé seul. Par conséquent, à l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'utilisation de suppléments de vitamine C chez les patients atteints de NAFLD[298].

#### **1.5.4. L-carnitine**

La L-carnitine joue un rôle essentiel dans un certain nombre de fonctions intracellulaires et métaboliques, telles que le transport des acides gras dans les mitochondries, la stabilisation des membranes cellulaires et la réduction des taux de lipides sériques[301]. De plus, il est également important dans la régulation de l'équilibre énergétique des tissus qui tirent une grande partie de leur énergie de l'oxydation des acides gras, et est capable de moduler la réponse inflammatoire[298].

La supplémentation en L-carnitine semble être bénéfique dans plusieurs conditions, telles que l'obésité, le diabète de type 2 et la cirrhose du foie. Une étude randomisée de Malaguarnera et al, menée sur 74 patients atteints de NASH pour recevoir soit de la L-carnitine par voie orale (2 g jour<sup>-1</sup>) soit un placebo pendant 24 semaines [302]. À la fin de l'étude, les sujets traités par la L-carnitine ont montré des améliorations significatives de tests hépatiques, de la résistance à l'insuline et des biomarqueurs inflammatoires.

Des biopsies hépatiques répétées ont montré une réduction de l'indice d'activité NASH (défini par la stéatose, l'inflammation parenchymateuse et une lésion hépatocellulaire) et une amélioration des scores de fibrose. Les auteurs ont conclu que la supplémentation en L-carnitine, associée à des changements de mode de vie, peut avoir un effet positif dans le traitement de la NASH[298]

#### **1.5.5. Acides gras polyinsaturés et monoinsaturés**

Les acides gras polyinsaturés (AGPI), en particulier les AGPI n-3, sont utilisés pour favoriser la perte de poids et réduire l'accumulation de triglycérides hépatiques, tout en améliorant la sensibilité à l'insuline, et en réduisant la stéatose et les lésions hépatiques chez les patients atteints de NAFLD [296].

On pense également qu'ils exercent des effets anti-inflammatoires[303]. Les acides gras N-3 affectent le métabolisme des lipides en médiant les voies génomiques et en régulant la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides[304].

Ils améliorent aussi la sensibilité à l'insuline en diminuant l'expression hépatique du

TNF $\alpha$ , répriment la synthèse des acides gras en contrôlant négativement la protéine de liaison de l'élément régulateur des stérols-1c (SREBP-1c) et renforcent l'oxydation des acides gras en contrôlant positivement le récepteur  $\alpha$  activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\alpha$ )[305, 306].

Plusieurs études soutiennent les effets protecteurs des AGPI n-3 dans la NAFLD. Parmi ceux-ci, Capanni et al ont étudié les effets de la supplémentation en n-3 (1 g / j pendant 12 mois) chez 56 patients NAFLD[307]. Leurs résultats ont indiqué que les AGPI n-3 amélioreraient les caractéristiques de la NAFLD telles que les concentrations d'ALT, d'AST, de GGT, de triglycérides et de glucose à jeun. Un autre essai clinique mené chez 23 patients atteints de NASH a trouvé les mêmes résultats Une revue systématique récente a rapporté un effet bénéfique de la supplémentation en oméga-3 sur la teneur en graisses hépatiques et l'AST, bien que la taille de l'effet soit relativement faible. La dose optimale et la durée de cette thérapie doivent être abordées dans des essais cliniques plus importants à l'avenir. Les données sur les acides gras oméga-6 sont très limitées et principalement limitées aux modèles animaux [296]. La figure 25 montre les différentes cibles nutritionnelles visant à traiter la NAFLD.

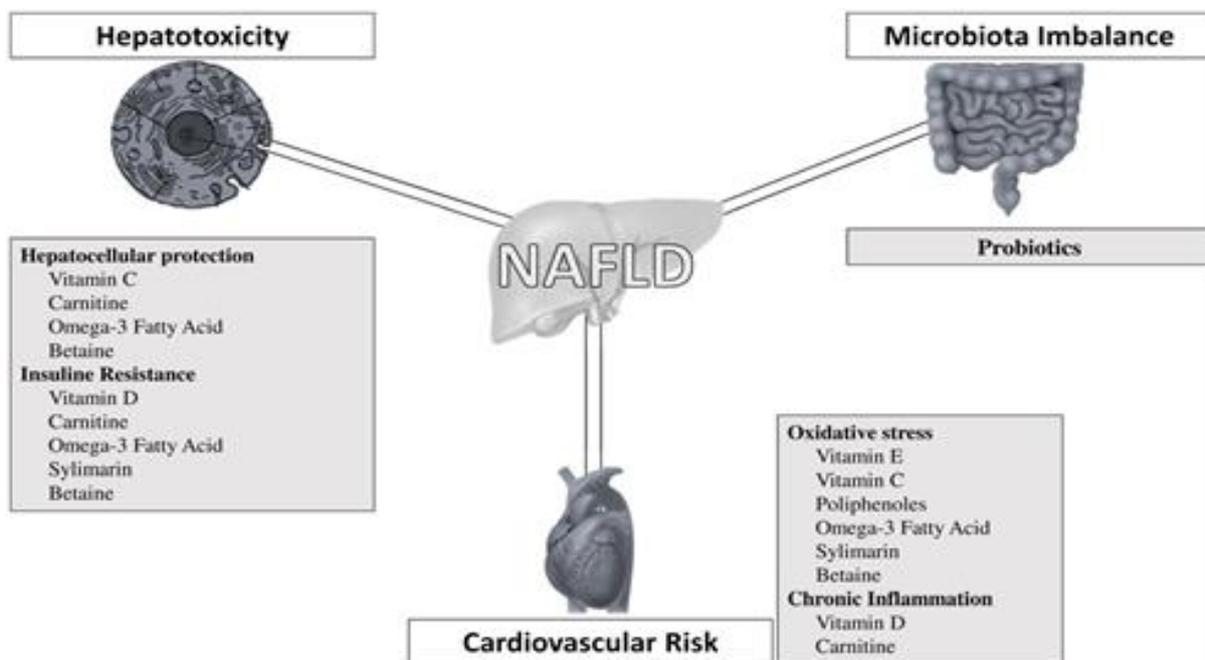


Figure 26: Cibles des interventions nutritionnelles pour traiter la NAFLD [298].

## **1.6. Médicaments**

Malgré la charge épidémiologique croissante de la NAFLD, à ce jour aucun médicament n'a été approuvé pour le traitement de la NAFLD. Les lignes directrices actuelles sur la gestion de la NAFLD sont basées sur la gestion du mode de vie sans recommandations de traitement médicamenteux [308]

Le traitement pharmacologique doit viser à réduire la NASH qui reste un besoin médical urgent non satisfait, réduire la mortalité hépatique, ainsi que réduire la progression vers la cirrhose et ses complications [309, 310].

### **1.6.1. Traitement de l'IR par des antidiabétiques**

La résistance à l'insuline (IR) est le principal mécanisme pathogène de la NAFLD. Elle agit sur l'homéostasie énergétique en augmentant la lipolyse, la gluconéogenèse et la glycogénolyse, conduisant finalement à des taux sanguins élevés d'acides gras libres (AGL) et à une hyperglycémie. Le déséquilibre entre la synthèse et la délivrance des AGL, et les effets de l'hyperglycémie sur la régulation positive des facteurs de transcription lipogéniques conduisent à une accumulation de graisse hépatique.

De plus, l'IR favorise la progression vers la NASH et le risque de cancer du foie et non du foie. Pour ces raisons, des médicaments sensibilisants à l'insuline ont été testés chez des patients diabétiques et non diabétiques atteints de NAFLD[310].

#### **1.6.1.1. Metformine**

Parmi les médicaments antidiabétiques, la metformine (1,1-diméthylbiguanide) a été le traitement principal des patients atteints de T2DM[311]. Il a été démontré que la metformine réduisant l'IR, a un impact positif sur le développement du syndrome métabolique, et sur la réduction du risque de la MCV [312].

La metformine a montré une amélioration significative du poids corporel, du tour de taille, de l'indice HOMA, des transaminases, de la glycémie à jeun, des taux de cholestérol sanguin et de l'HbA1c. Ces preuves suggèrent que le rôle de la metformine peut être minime dans le traitement manifeste de la NASH, alors qu'il peut être utile, en association avec une

intervention sur le mode de vie, dans le traitement préventif des facteurs de risque possibles de la NAFLD [310].

Il est bien connu que la NAFLD et l'IR sont associés à une augmentation du développement de cancer. Il a été démontré que la metformine semble avoir un rôle protecteur des cancers aussi bien hépatiques, que non hépatiques (sein, colon, ovaire...)[313]. La voie moléculaire de cette réduction de risque n'est pas toujours claire, mais on pense qu'elle est dû à l'inhibition de la synthèse de la production des RRO en raison de ces effets sur la fonction mitochondriale, et en régulant la kinase activée par l'AMP (AMPK) [314].

Un rôle possible dans l'amélioration de la NAFLD/NASH a été attribué à l'interaction entre la metformine et le microbiome intestinal. En fait, la metformine augmente la production de butyrate [315] (un acide gras à chaîne courte) à partir d'aliments riches en fibres par les bactéries du côlon. Après la liaison à son récepteur, le butyrate active la voie AMPK favorisant la lipolyse, l'oxydation des AG, la synthèse du glycogène, et la régulation positive du transporteur de glucose type 4 (GLUT 4) [316, 317].

En outre, la metformine produit des modifications du microbiome intestinal qui inhibent les mécanismes de sénescence de cellules, et par conséquent, le développement de cancer [310].

La metformine a aussi des effets sur le pronostic de la NAFLD, où l'utilisation à long terme de la metformine réduisait le risque de mortalité, le besoin de greffe, et le risque d'évolution vers le CHC chez les patients diabétiques atteints de NASH et de fibrose avancée [318].

### **1.6.1.2. Thiazolidinediones**

Les thiazolidinediones, telles que la pioglitazone et la rosiglitazone, modulent la sensibilité à l'insuline par l'activation du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR)  $\gamma$ , qui régule la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides. Le récepteur PPAR  $\gamma$  est le plus exprimé dans le tissu adipeux et moins dans le côlon, les reins, le foie et l'intestin grêle chez l'homme. Par différentes voies, les glitazones modulent la distribution du tissu adipeux, diminuant la graisse viscérale, y compris la graisse

hépatique, mais elles augmentent l'adiposité périphérique associée à une prise de poids qui est un effet secondaire courant. Dans la stéatohépatite, un dysfonctionnement du tissu adipeux et une résistance à l'insuline peuvent jouer un rôle pathogène et pour cette raison, les glitazones pourraient être utilisées pour traiter ce type de patients[310].

Il est montré par plusieurs méta-analyses que la pioglitazone et la rosiglitazone déterminent une amélioration histologique significative de la stéatose et de l'inflammation lobulaire, mais aucune amélioration significative n'a été observée en termes de fibrose hépatique. À l'exception d'un ECR réalisé sur la pioglitazone, où les scores de fibrose se sont améliorés dans le groupe pioglitazone [319].

Les principaux effets secondaires des TZD sont l'insuffisance cardiaque et l'œdème périphérique. L'American Heart Association (AHA) et l'American Diabetes Association (ADA) suggèrent une évaluation minutieuse des patients avant de commencer le traitement par TZD. En particulier, ce type de thérapie doit être évité chez les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque (IC). Cela est dû aux preuves de divers essais selon lesquelles le risque d'insuffisance cardiaque est augmenté chez les patients traités par TZD, même si l'IC associée à la TZD n'a pas été associée à une mortalité accrue [310].

### **1.6.1.3. Analogues du peptide-1 de type glucagon (GLP-1)**

Les GLP-1 sont une classe de médicaments approuvés pour le traitement du T2DM. Il s'est avéré que les GLP-1 sont efficace pour abaisser les taux sanguins de glucose, mais ils ont également d'autres effets extra-pancréatiques, à la fois au niveau central et au niveau périphérique. Ils diminuent l'appétit, retardent la vidange gastrique, induisent une perte de poids, améliorent la fonction cardiaque, et présentent des effets hépatiques [320].

Cependant, la présence du récepteur du GLP-1 dans les hépatocytes humains est controversée et les mécanismes par lesquels les analogues du GLP-1 agissent directement sur le foie, réduisant la stéatose hépatique, l'inflammation, et la fibrose restent à établir [321, 322].

L'exénatide, une forme synthétique d'une hormone isolée de la salive de monstre de Gila, a été le premier agent de cette classe décrit pour le T2DM. Il a été démontré par des

ECR que l'exénatide améliore considérablement les enzymes hépatiques et réduit le poids corporel. Cependant, son effet sur les résultats histologiques n'a jamais été testé [310].

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 à action prolongée qui peut être administré une seule fois par jour, et il a été dernièrement homologué pour le traitement d'obésité aux États-Unis et en Europe. Une méta-analyse a prouvé que 26 semaines de traitement par le liraglutide améliore significativement les enzymes hépatiques [323]. L'impact du liraglutide sur l'histologie hépatique a été évalué pour la première fois dans l'essai LEAN suite à un ECR où la résolution de la NASH (prouvée par biopsie) a été améliorée suite à la disparition du ballonnement des hépatocytes, mais malheureusement aucune différence significative n'a été observé dans la progression de la fibrose entre deux groupes. Le bénéfice du liraglutide sur les résultats histologiques est probablement dû à son effet hépatique direct, et à la perte de poids [310].

L'essai LEAN susmentionné a clarifié aussi les effets métaboliques de la NAFLD et qui agissent indirectement sur le profil NAFLD notamment :

- Réduction de la concentration d'AGL et de la lipolyse périphérique.
- Réduction de la lipogenèse hépatique de novo.
- Réduction de la production hépatique du glucose et amélioration de l'IR hépatique.
- Réduction de la production de cytokines proinflammatoires associée à la fibrose hépatique et augmentation du taux d'adiponectine [324].

#### **1.6.1.4. Inhibiteurs du cotransport sodium-glucose (SGLT-2)**

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT-2) réduisent la réabsorption du glucose par les reins ainsi que par les intestins et le cœur. SGLT-2 est principalement présent sur les cellules épithéliales qui tapissent le segment S1 du tubule contorsionné proximal et il est fondamental dans la promotion de la glycosurie. De cette manière, ce mécanisme de contrôle de la glycémie est indépendant de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline, par rapport aux autres médicaments antidiabétiques.

Plusieurs études précliniques menées avec des modèles expérimentaux animaux ont montré que l'ipragliflozine, la remogliflozine, la luseogliflozine, la canagliflozine, l'empagliflozine et la tofogliflozine pouvaient être associées à une amélioration de la stéatose hépatique et, dans certains cas, à une fibrose hépatique[310].

Dans une seule étude, il a été montré que la tofogliflozine pouvait réduire le risque de progression vers un carcinome hépatocellulaire. À ce jour, aucune étude n'a été menée concernant le rôle des inhibiteurs du SGLT-2 dans l'amélioration de l'histologie hépatique chez les patients atteints de NAFLD / NASH[325].

Deux ECR[326, 327] sur le rôle possible des inhibiteurs du SGLT-2 ont été récemment publiés. Dans l'étude d'Ito et al. 66 patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD ont été randomisés pour recevoir de l'ipragliflozine (n = 32) ou de la pioglitazone (n = 34). Bien qu'il n'y ait pas eu de différences dans les taux d'aminotransférases, d'HbA1c et de glucose plasmatique à jeun, il a été montré que seule une amélioration de la graisse viscérale et du poids corporel a été observée dans le groupe de patients recevant de l'ipragliflozine.

De même dans l'étude de Kuchay et al. Il a été montré que l'empagliflozine pouvait réduire de manière significative la graisse du foie, mesurée par la fraction de graisse de densité de protons dérivée de l'IRM (MRI-PDF), par rapport au groupe témoin. Il a également été démontré une amélioration des taux d'ALAT, mais pas de GGT ou d'ASAT.

L'un des effets secondaires les plus importants du traitement par les inhibiteurs du SGLT-2 est le risque accru de développer des infections urinaires et génitales. Cela peut s'expliquer par la glycosurie soutenue qui peut faciliter la croissance de microorganismes pathogènes. Il a également été rapporté un risque potentiel accru de développer des tumeurs malignes, en particulier du sein ou de la vessie, mais aucune étude n'a confirmé cette possibilité [328]. L'acidocétose, l'hypovolémie et l'augmentation du taux de cholestérol ont été signalées comme d'autres effets secondaires mineurs possibles[310].

#### **1.6.1.5. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4)**

La Dipeptidyl peptidase-4 est une peptidase associée à la membrane, également connue sous le nom de CD26, capable de dégrader rapidement les incrétines et de les désactiver. Les

médicaments bloquant cette enzyme sont utilisés dans le traitement du diabète sucré, car ils sont capables de prolonger considérablement la vie biologique des incrétines. En outre, ils augmentent le pool d'incrétines actives et favorisent la production d'insuline[310].

La gemigliptine, l'alogliptine, la ténéligliptine, la sitagliptine, et la linagliptine ont permis de soulager la stéatose hépatique, l'inflammation, la lipogenèse hépatique et la résistance à l'insuline. À la lumière de ces résultats préliminaires, le rôle des inhibiteurs de la DPP-4 chez l'homme a été testé et la plupart des études portaient sur la sitagliptine[310].

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont presque bien tolérés. Les effets indésirables les plus courants survenus chez 5% des patients ou plus ayant reçu des inhibiteurs de la DPP-4 sont les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, les infections des voies urinaires et les maux de tête. Chez les patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4 en association avec d'autres antidiabétiques tels que les sulfonyles ou l'insuline, le risque d'hypoglycémie est augmenté [329]. Enfin, ces données ont été obtenues dans de petites cohortes et les résultats restent faibles et toujours pas concluants, nécessitant des études supplémentaires pour justifier l'utilité des inhibiteurs de la DPP-4.

En résumé, La pioglitazone démontre des améliorations significatives des taux d'enzymes hépatiques et de l'histologie hépatique chez les patients diabétiques et non diabétiques NAFLD. Actuellement, il existe des données limitées sur l'utilité des nouveaux antidiabétiques (inhibiteurs du SGLT-2, inhibiteurs de la DPP-4 et agonistes du GLP-1) dans le traitement des patients atteints de NAFLD. Les premières preuves suggèrent des améliorations possibles des enzymes hépatiques et de la stéatose hépatique avec ces classes de médicaments, ce qui devrait encourager d'autres recherches sur l'utilité possible de ces médicaments dans le traitement de la NAFLD[330].

### **1.6.2. Statines**

Les statines réduisent la biosynthèse du cholestérol en inhibant la HMG-CoA réductase. De plus, en raison de leurs effets anti-inflammatoires, anti-oxydants et antifibrotiques, ils peuvent être bénéfiques pour le traitement de la NASH [331] .

L'atorvastatine, la lovastatine, la simvastatine et la fluvastatine sont de nature lipophile et sont métabolisées par le système du cytochrome P-450. La pravastatine et la pitavastatine, quant à elles, sont hydrophiles et donc peu métabolisées dans le foie, tandis que la rosuvastatine a un comportement intermédiaire. Des études ont montré que les statines hydrophobes, la lovastatine et la simvastatine atteignent une concentration plus élevée dans le foie que la pravastatine hydrophile. Cependant, la pertinence clinique exacte de ces différences est incertaine [332, 333].

Les statines ont montré une amélioration considérable dans l'histologie du foie dans des modèles de NASH in vivo. Dans un ECR l'utilisation de l'atorvastatine a montré un effet bénéfique sur la NAFLD / NASH, en termes de réduction des enzymes hépatiques et de normalisation de l'échogénicité hépatique[332].

L'effet bénéfique de la rosuvastatine a été attribué à la réduction de l'inflammation systémique. Dans une étude prospective multicentrique portant sur 107 individus européens, les statines ont eu un effet protecteur sur le NAS ( $p < 0,001$ ) et le stade de fibrose F2-F4 ( $p = 0,017$ )[332]. L'amélioration de la NASH et des lésions histologiques était fortement corrélée à la dose de statines [333, 334].

Les directives EASL / EASD / EASO ne suggèrent pas l'administration de statines pour le traitement de la NAFLD / NASH ; cependant, ils suggèrent que les statines peuvent être prescrites en toute sécurité dans la NAFLD / NASH avec dyslipidémie. Un traitement ultérieur par statine est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose décompensée et d'insuffisance hépatique aiguë[308, 309].

Le contrôle optimal des facteurs de risque avec la modification du style de vie, les médicaments antidiabétiques et les statines feront partie intégrante de la prise en charge des patients NAFLD jusqu'à ce que des thérapies ciblées spécifiques soient disponibles pour prévenir la progression de la NASH et de la fibrose [332].



## *Bibliographie / citographie*



1. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-64.
2. Ajmera V, Loomba R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Molecular Metabolism*. 2021:101167.
3. Lédíngheñ Vd, Wong GL-H, Vergniol J, Chan HL-Y, Hiriart J-B, Chan AW-H, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(4):848-55.
4. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature medicine*. 2018;24(7):908-22.
5. Estes C, Razavi H. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. 2018;67(1):123-33.
6. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Annals of Hepatology*. 2020;19(4):359-66.
7. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 2020;9(4).
8. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of Hepatology*. 2020;72(4):785-801.
9. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan: A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2016;42(1):92-103.
10. Feng G, He N, Zhou Y-F, Li X-P, Niu C, Liu M-l, et al. A simpler diagnostic formula for screening nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Biochemistry*. 2019;64:18-23.

11. Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. Intérêt du CAP (controlled attenuation parameter) dans l'évaluation du syndrome métabolique 2018. Available from: <https://www.snfge.org/content/interet-du-cap-controlled-attenuation>.
12. Feng G, He N, Zhou YF, Li XP, Niu C, Liu ML, et al. A simpler diagnostic formula for screening nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2019;64:18-23.
13. Organisation mondiale de la santé. Classification IMC & tranches de l'OMS 2020. Available from: <https://www.calculersonimc.fr/classifications-tranches-imc.html>.
14. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2017;67(6):1265-73.
15. Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wong VW-S, Abdelmalek MF, Younossi ZM, Yuan J, et al. Cenicriviroc for the treatment of liver fibrosis in adults with nonalcoholic steatohepatitis: AURORA Phase 3 study design. *Contemporary Clinical Trials*. 2020;89:105922.
16. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(S1):S99-S112.
17. Stols-Gonçalves D, Hovingh GK, Nieuwdorp M, Holleboom AG. NAFLD and Atherosclerosis: Two Sides of the Same Dysmetabolic Coin? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019;30(12):891-902.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
19. Serfaty L, Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(6, Part 2):634-7.

20. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*. 2011;43(8):617-49.
21. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
22. Koch LK, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Diagnosis, pitfalls, and staging. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2018;37:83-90.
23. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017;37(S1):81-4.
24. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37 Suppl 1:81-4.
25. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1980;55(7):434-8.
26. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015;313(22):2263-73.
27. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53(5):750-5.
28. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.

29. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1).
30. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of NAFLD and NASH. *Clinics in Liver Disease*. 2007;11(1):1-16.
31. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22(6):1714-9.
32. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132-8.
33. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(9):2042-7.
34. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(3):366-74.
35. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(14):1341-50.
36. 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(6):1413-9.
37. Liou I, Kowdley KV. Natural History of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006;40.

38. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(2):197-211.
39. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
40. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
41. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
42. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2003;124(1):71-9.
43. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103(2):71-83.
44. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2019;71(4):793-801.
45. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. Nonalcoholic fatty liver disease: multimodal treatment options for a pathogenetically multiple-hit disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):272-84.
46. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):8591-638.

47. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Progress in Lipid Research*. 2013;52(1):165-74.
48. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(29):5219-38.
49. Ezzaidi N, Zhang X, Coker OO, Yu J. New insights and therapeutic implication of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and its associated liver cancer. *Cancer Letters*. 2019;459:186-91.
50. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*. 2008;28(4):360-9.
51. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(17):1941-51.
52. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77.
53. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science (New York, NY)*. 2011;332(6037):1519-23.
54. Duarte N, Coelho IC, Patarrão RS, Almeida JI, Penha-Gonçalves C, Macedo MP. How Inflammation Impinges on NAFLD: A Role for Kupffer Cells. *BioMed Research International*. 2015;2015:984578.
55. Li Z, Berk M, McIntyre T, Feldstein A. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease ROLE OF STEAROYL-CoA DESATURASE. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284:5637-44.
56. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in Lipid Research*. 2009;48(1):1-26.

57. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2002;23(2):201-29.
58. Greenberg AS, Coleman RA, Kraemer FB, McManaman JL, Obin MS, Puri V, et al. The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2102-10.
59. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Current opinion in lipidology*. 2003;14(3):281-7.
60. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2002;35(4):898-904.
61. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(2):424-31.
62. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(5):320-30.
63. Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1746-55.
64. Reddy JK. III. Peroxisomal  $\beta$ -oxidation, PPAR $\alpha$ , and steatohepatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2001;281(6):G1333-G9.
65. Duarte N, Coelho IC, Patarrão RS, Almeida JI, Penha-Gonçalves C, Macedo MP. How Inflammation Impinges on NAFLD: A Role for Kupffer Cells. *BioMed research international*. 2015;2015:984578-.
66. Albano E, Mottaran E, Vidali M, Reale E, Saksena S, Occhino G, et al. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis. *Gut*. 2005;54(7):987-93.

67. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(8):1497-502.
68. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1067-75.
69. Sumida Y, Niki E, Naito Y, Yoshikawa T. Involvement of free radicals and oxidative stress in NAFLD/NASH. *Free Radical Research*. 2013;47(11):869-80.
70. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-92.
71. Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;38(4):999-1007.
72. Cheeseman KH. Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molecular aspects of medicine*. 1993;14(3):191-7.
73. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical biology & medicine*. 1991;11(1):81-128.
74. Poli G, Albano E, Dianzani MU. The role of lipid peroxidation in liver damage. *Chemistry and physics of lipids*. 1987;45(2-4):117-42.
75. Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2002;37(1):56-62.

76. Feldstein AE, Papouchado BG, Angulo P, Sanderson S, Adams L, Gores GJ. Hepatic stellate cells and fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(4):384-9.
77. Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature*. 1991;349(6308):431-4.
78. Sharpton SR, Yong GJM, Terrault NA, Lynch SV. Gut Microbial Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology Communications*. 2019;3(1):29-43.
79. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(12):691-701.
80. Wang R, Li H, Yang X, Xue X, Deng L, Shen J, et al. Genetically Obese Human Gut Microbiota Induces Liver Steatosis in Germ-Free Mice Fed on Normal Diet. *Front Microbiol*. 2018;9:1602-.
81. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(44):15718-23.
82. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):58-65.
83. Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, Goldfine ID, Evans JL, Buonaguro FM, et al. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox biology*. 2018;15:467-79.
84. Ding Y, Yanagi K, Cheng C, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A. Interactions between gut microbiota and non-alcoholic liver disease: The role of microbiota-derived metabolites. *Pharmacological research*. 2019;141:521-9.

85. Ma C, Han M, Heinrich B. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. 2018;360(6391).
86. Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. 2018;12(Suppl 1):24-33.
87. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1513-24.
88. Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(3):2713-20.
89. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):949-55.
90. Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacological research*. 2011;63(4):259-65.
91. Ji Y, Yin Y, Li Z, Zhang W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2019;11(8):1712.
92. Ezzaidi N, Zhang X, Coker OO, Yu J. New insights and therapeutic implication of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and its associated liver cancer. *Cancer Lett*. 2019;459:186-91.
93. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clinical medicine (London, England)*. 2007;7(2):119-24.
94. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):221-35.

95. Kichian K, McLean R, Gramlich LM, Bailey RJ, Bain VG. Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2003;17(1):38-42.
96. Liew PL, Lee WJ, Wang W, Lee YC, Chen WY, Fang CL, et al. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obesity surgery*. 2008;18(7):847-53.
97. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85.
98. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29(3):664-9.
99. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, van Rooij FJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol*. 2012;57(6):1305-11.
100. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1579-84.
101. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine*. 2005;143(10):722-8.
102. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *J Hepatol*. 2004;41(5):751-7.
103. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, Berger R, Layden-Almer J, Gupta N, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(5):1358-63.

104. Wagenknecht LE, Scherzinger AL, Stamm ER, Hanley AJ, Norris JM, Chen YD, et al. Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2009;17(6):1240-6.
105. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
106. Baulande S, Lasnier F, Lucas M, Pairault J. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. *J Biol Chem*. 2001;276(36):33336-44.
107. Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(6):1155-61.
108. Yilmaz Y. NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression? *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):14-21.
109. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* (London, England). 2005;366(9491):1059-62.
110. Yki-Järvinen H. Action of insulin on glucose metabolism in vivo. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*. 1993;7(4):903-27.
111. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):671-82.
112. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7):777-822.

113. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2007;30(5):1212-8.
114. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
115. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600.
116. Eslam M, George J. Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. *Hepatology international*. 2016;10(3):394-406.
117. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*. 2007;27(1):44-54.
118. 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(4):1209-17.
119. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:460190.
120. Shen J-H, Li Y-L, Li D, Wang N-N, Jing L, Huang Y-H. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of lipid research*. 2015;56(1):167-75.
121. Huang Y, Cohen JC, Hobbs HH. Expression and characterization of a PNPLA3 protein isoform (I148M) associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2011;286(43):37085-93.

- 122.Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology*. 2018;68(2):268-79.
- 123.Loomba R, Rao F, Zhang L, Khandrika S, Ziegler MG, Brenner DA, et al. Genetic covariance between gamma-glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins. *Gastroenterology*. 2010;139(3):836-45, 45.e1.
- 124.Makkonen J, Pietiläinen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Järvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50(5):1035-42.
- 125.Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784-93.
- 126.Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008;40(12):1461-5.
- 127.Delik A, Dinçer S, Akkız H. The role of genetic and epigenetic factors in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis. *Meta Gene*. 2020;24:100647.
- 128.Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008;40(12):1461-5.
- 129.Santoro N, Kursawe R, D'Adamo E, Dykas DJ, Zhang CK, Bale AE, et al. A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2010;52(4):1281-90.
- 130.Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009;49(3):791-801.

131. Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, Salles APM, Gomes-Gouvea MS, Nastri ACS, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. *Annals of Hepatology*. 2019;18(3):466-71.
132. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujia A, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1841(4):574-80.
133. BasuRay S, Smagris E, Cohen JC, Hobbs HH. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;66(4):1111-24.
134. Houghton-Rahrig LD, Schutte DL, von Eye A, Fenton JI, Given BA, Hord NG. Exploration of a symptoms experience in people with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nursing Outlook*. 2013;61(4):242-51.e2.
135. Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011;25(2):269-80.
136. Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(6):1810-20.
137. Whittaker R, Loy PA, Sisman E, Suyama E, Aza-Blanc P, Ingermanson RS, et al. Identification of MicroRNAs that control lipid droplet formation and growth in hepatocytes via high-content screening. *Journal of biomolecular screening*. 2010;15(7):798-805.
138. Ferreira DM, Simão AL, Rodrigues CM, Castro RE. Revisiting the metabolic syndrome and paving the way for microRNAs in non-alcoholic fatty liver disease. *The FEBS journal*. 2014;281(11):2503-24.

139. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*. 2020;19(6):674-90.
140. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53(2):372-84.
141. Newton JL. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2010;28(1):214-9.
142. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007;46(2):582-9.
143. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):386-95.
144. 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(7):1898-906.
145. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(9):1233-46.
146. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;15(5).
147. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-8.

148. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
149. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *Journal of hepatology*. 2004;41(5):751-7.
150. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-37.
151. Nouredin M, Loomba R. Nonalcoholic fatty liver disease: Indications for liver biopsy and noninvasive biomarkers. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2012;1(4):104-7.
152. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913-24.
153. Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008;28(5):650-8.
154. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *American journal of clinical pathology*. 2007;128(5):837-47.
155. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2007;20 Suppl 1:S40-8.
156. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641-9.
157. Basaranoglu M, Turhan N, Sonsuz A, Basaranoglu G. Mallory-Denk Bodies in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(17):2172-7.

158. Swiss medical forum. Emphysème pulmonaire 2017. Available from: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2017.03078>.
159. Aly FZ, Kleiner DE. Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Advances in anatomic pathology*. 2011;18(4):294-300.
160. Tandra S, Yeh MM, Brunt EM, Vuppalanchi R, Cummings OW, Ünalp-Arida A, et al. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(3):654-9.
161. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004;24(1):3-20.
162. Nalbantoglu I, Brunt E. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20:9026-37.
163. Caldwell S, Ikura Y, Dias D, Isomoto K, Yabu A, Moskaluk C, et al. Hepatocellular ballooning in NASH. *Journal of hepatology*. 2010;53(4):719-23.
164. Ku N-O, Strnad P, Zhong B-H, Tao G-Z, Omary MB. Keratins let liver live: Mutations predispose to liver disease and crosslinking generates Mallory-Denk bodies. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;46(5):1639-49.
165. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*. 2008;48(5):821-8.
166. Vonghia L, Michielsen P, Francque S. Immunological mechanisms in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19867-90.
167. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Ünalp-Arida A, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448-57.
168. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *American journal of clinical pathology*. 2001;116(2):263-70.

169. Nalbantoglu ILK, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-37.
170. Yin Z, Murphy MC, Li J, Glaser KJ, Mauer AS, Mounajjed T, et al. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score (NAS) with multiparametric hepatic magnetic resonance imaging and elastography. *European radiology*. 2019;29(11):5823-31.
171. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
172. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
173. Hjelkrem M, Stauch C, Shaw J, Harrison SA. Validation of the non-alcoholic fatty liver disease activity score. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(2):214-8.
174. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20.
175. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565-75.
176. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S, Stål P, Bedossa P, et al. SAF score and mortality in NAFLD after up to 41 years of follow-up. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017;52(1):87-91.
177. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *American journal of clinical pathology*. 2005;123(3):382-7.

- 178.Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(4):481-6.
- 179.Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(1):344-53.
- 180.Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11(6):560-5.
- 181.Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475-85.
- 182.Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1337-47.
- 183.Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(12):2716-7.
- 184.Lupsor M, Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? *Romanian journal of gastroenterology*. 2005;14(4):419-25.
- 185.Charatchoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):37-54, viii.
- 186.Bydder GM, Kreel L, Chapman RW, Harry D, Sherlock S, Bassan L. Accuracy of computed tomography in diagnosis of fatty liver. *Br Med J*. 1980;281(6247):1042-.

187. Castera L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(6, Part 2):674-9.
188. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;34(4):729-49.
189. Schwenzler NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51(3):433-45.
190. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2005;288(2):E462-8.
191. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267(2):422-31.
192. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(5):1006-16.
193. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. *Journal of Hepatology*. 2018;68(2):296-304.
194. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(1):22-9.
195. Rehm JL, Wolfgram PM, Hernando D, Eickhoff JC, Allen DB, Reeder SB. Proton density fat-fraction is an accurate biomarker of hepatic steatosis in adolescent girls and young women. *European radiology*. 2015;25(10):2921-30.

196. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *Journal of Hepatology*. 2016;65(5):1006-16.
197. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic Steatosis: Quantification by Proton Density Fat Fraction with MR Imaging versus Liver Biopsy. *Radiology*. 2013;267(3):767-75.
198. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *Journal of gastroenterology*. 2020;55(4):428-40.
199. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(12):1705-13.
200. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9.
201. de Lédinghen V, Hiriart J-B, Vergniol J, Merrouche W, Bedossa P, Paradis V. Controlled Attenuation Parameter (CAP) with the XL Probe of the Fibroscan®: A Comparative Study with the M Probe and Liver Biopsy. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(9):2569-77.
202. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1717-30.
203. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver International*. 2012;32(6):911-8.

204. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(1):13-20.
205. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2006;55(11):1650.
206. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265.
207. Zambrano-Huaila R, Guedes L, Stefano JT, de Souza AAA, Marciano S, Yvamoto E, et al. Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. *Annals of Hepatology*. 2020;19(6):622-6.
208. Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of cohort study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017;41(6):629-34.
209. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1219-29.
210. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
211. Nakano M, Murohisa T, Imai Y, Hiraishi H. [Validity of the NAFLD fibrosis score in a Japanese population]. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*. 2012;109(5):751-9.

- 212.Ooi GJ, Burton PR, Doyle L, Wentworth JM, Bhathal PS, Sikaris K, et al. Modified thresholds for fibrosis risk scores in nonalcoholic fatty liver disease are necessary in the obese. *Obesity surgery*. 2017;27(1):115-25.
- 213.Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(1):216-25.e5.
- 214.Meneses D, Oliveira A, Corripio R, Del Carmen Méndez M, Romero M, Calvo-Viñuelas I, et al. Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Scores in the Morbid Obese Patient, Same Scores but Different Thresholds. *Obesity surgery*. 2020;30(7):2538-46.
- 215.Davyduke T, Tandon P, Al-Karaghoul M, Abraldes JG, Ma MM. Impact of Implementing a “FIB-4 First” Strategy on a Pathway for Patients With NAFLD Referred From Primary Care. *Hepatology Communications*. 2019;3(10):1322-33.
- 216.Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
- 217.Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57(10):1441-7.
- 218.Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020;73(2):252-62.
- 219.Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704-13.

220. 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(2):455-60.
221. Fagan KJ, Pretorius CJ, Horsfall LU, Irvine KM, Wilgen U, Choi K, et al. ELF score  $\geq 9.8$  indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity. *Liver International*. 2015;35(6):1673-81.
222. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1117-23.
223. Long MT, Gandhi S, Loomba R. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111:154259.
224. Verhaegh P, Bavalia R, Winkens B, Masclee A, Jonkers D, Koek G. Noninvasive Tests Do Not Accurately Differentiate Nonalcoholic Steatohepatitis From Simple Steatosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):837-61.
225. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(1):65-77.
226. Kaikita K, Fogo AB, Ma L, Schoenhard JA, Brown NJ, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency prevents hypertension and vascular fibrosis in response to long-term nitric oxide synthase inhibition. *Circulation*. 2001;104(7):839-44.
227. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zenari L, Lippi G, Franchini M, et al. Plasma PAI-1 levels are increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes care*. 2007;30(5):e31-2.
228. Long MT, Gandhi S, Loomba R. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111s:154259.

229. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(9):1398-405.
230. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Hui AY, Chan AW, Choi PC, et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(4):387-96.
231. He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, et al. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017;2017:9729107.
232. Hetz H, Hoetzenecker K, Hacker S, Faybik P, Pollreisz A, Moser B, et al. Caspase-cleaved cytokeratin 18 and 20 S proteasome in liver degeneration. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2007;21(5):277-81.
233. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(2):257-68.
234. 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(1):91-100.
235. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: Relationship to liver histology. *Hepatology*. 1994;20(4):780-7.

236. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(9):1931-8.
237. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33-.
238. Motamed N, Faraji AH, Khonsari MR, Maadi M, Tameshkel FS, Keyvani H, et al. Fatty liver index (FLI) and prediction of new cases of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study of northern Iran. *Clinical Nutrition*. 2020;39(2):468-74.
239. Singh SP, Barik RK. NonInvasive Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Are We There Yet? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020;10(1):88-98.
240. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111s:154170.
241. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. 2020;72(5):1605-16.
242. Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes & Metabolism*. 2020:101215.
243. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart J-B, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):1026-31.
244. de Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(4):848-55.

245. Mikolasevic I, Lukenda Zanko V, Jakopcic I, Domislovic V, Mijic A, Stevanovic T, et al. Prospective evaluation of non-alcoholic fatty liver disease by elastographic methods of liver steatosis and fibrosis; controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020;34(3):107512.
246. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(1):261-83.
247. Castera L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes Metab*. 2008;34(6 Pt 2):674-9.
248. Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Investigative radiology*. 2000;35(5):319-24.
249. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016;46(9):862-70.
250. Fagan KJ, Pretorius CJ, Horsfall LU, Irvine KM, Wilgen U, Choi K, et al. ELF score  $\geq 9.8$  indicates advanced hepatic fibrosis and is influenced by age, steatosis and histological activity. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(6):1673-81.
251. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):160-7.
252. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.

253. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-9.
254. Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Medicine*. 2009;41(4):265-78.
255. Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(967):315.
256. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. 2017;67(4):829-46.
257. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. 2012;56(5):1145-51.
258. Koopman KE, Caan MW, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2014;60(2):545-53.
259. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum Alanine Aminotransferase Levels Decrease Further With Carbohydrate Than Fat Restriction in Insulin-Resistant Adults. *Diabetes care*. 2007;30(5):1075.
260. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, Fragkopoulou E, Antonopoulou S, Tousoulis D, et al. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: results from ATTICA prospective cohort study. *Clinical Nutrition*. 2020.
261. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1299-313.

- 262.Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, Georgousopoulou E, Critselis E, Chrysohoou C, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019;93:18-24.
- 263.Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology*. 2004;39(3):608-16.
- 264.Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology*. 2003;38(6):1529-39.
- 265.Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014;63(7):2356-68.
- 266.Bergheim I, Weber S, Vos M, Krämer S, Volynets V, Kaserouni S, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol*. 2008;48(6):983-92.
- 267.Vos MB, McClain CJ. Fructose takes a toll. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(4):1004-6.
- 268.Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2010;52(2):578-89.
- 269.Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PloS one*. 2010;5(7):e11578.
- 270.Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L, Goldstein A, Magid A, Shalev V, et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(11):2408-15.

- 271.Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1468-75.
- 272.Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology*. 2009;50(1):175-84.
- 273.Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, Trichopolou A, Trepo E, Nöthlings U, et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(2):543-53.
- 274.Yang Y, Zhang D, Feng N, Chen G, Liu J, Chen G, et al. Increased Intake of Vegetables, But Not Fruit, Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1031-42.
- 275.Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142-52.
- 276.Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;57(1):157-66.
- 277.Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol*. 2015;63(1):174-82.
- 278.Keating SE, Adams LA. Exercise in NAFLD: Just do it. *J Hepatol*. 2016;65(4):671-3.
- 279.Aguilar-Olivos NE, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2016;65(8):1196-207.

- 280.Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes Metab.* 2009;35(6 Pt 2):513-7.
- 281.Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut.* 2014;63(4):687-95.
- 282.Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):16-24.
- 283.Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine.* 2007;357(8):741-52.
- 284.Podszun MC, Alawad AS, Lingala S, Morris N, Huang W-CA, Yang S, et al. Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis. *Redox biology.* 2020;37:101710.
- 285.Dufour JF. Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: ready for prime time? *Hepatology.* 2010;52(2):789-92.
- 286.Rajendran P, Li F, Manu KA, Shanmugam MK, Loo SY, Kumar AP, et al.  $\gamma$ -Tocotrienol is a novel inhibitor of constitutive and inducible STAT3 signalling pathway in human hepatocellular carcinoma: potential role as an antiproliferative, pro-apoptotic and chemosensitizing agent. *Br J Pharmacol.* 2011;163(2):283-98.
- 287.Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine.* 2005;142(1):37-46.
- 288.Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 1993;71(9):725-31.

- 289.Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(11):2485-90.
- 290.Ji H-F, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: Results from a meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30(9):986-91.
- 291.Arendt BM, Allard JP. Effect of atorvastatin, vitamin E and C on nonalcoholic fatty liver disease: is the combination required? *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(1):78-80.
- 292.Barchetta I, Angelico F, Ben MD, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Medicine*. 2011;9(1):85.
- 293.Dabbaghmanesh MH, Danafar F, Eshraghian A, Omrani GR. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018;12(4):513-7.
- 294.Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24(6):459-64.
- 295.Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*. 2011;60(12):1728-37.
- 296.Eslamparast T, Eghtesad S, Poustchi H, Hekmatdoost A. Recent advances in dietary supplementation, in treating non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(2):204-12.

297. Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res.* 2005;39(7):671-86.
298. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Angelico F. The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;83(1):88-95.
299. Chen GC, Lu DB, Pang Z, Liu QF. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Heart Association.* 2013;2(6):e000329.
300. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;46(1):166-72.
301. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutrition & metabolism.* 2010;7:30.
302. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105(6):1338-45.
303. Mouzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(6):457-67.
304. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Current opinion in lipidology.* 2008;19(3):242-7.
305. Ghafoorunissa, Ibrahim A, Rajkumar L, Acharya V. Dietary (n-3) long chain polyunsaturated fatty acids prevent sucrose-induced insulin resistance in rats. *The Journal of nutrition.* 2005;135(11):2634-8.

306. Teran-Garcia M, Adamson AW, Yu G, Rufo C, Suchankova G, Dreesen TD, et al. Polyunsaturated fatty acid suppression of fatty acid synthase (FASN): evidence for dietary modulation of NF-Y binding to the Fasn promoter by SREBP-1c. *The Biochemical journal*. 2007;402(3):591-600.
307. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(8):1143-51.
308. Chalasani N, Younossi Z. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. 2018;67(1):328-57.
309. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
310. Tacelli M, Celsa C. Antidiabetic Drugs in NAFLD: The Accomplishment of Two Goals at Once? 2018;11(4).
311. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(3):143-56.
312. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9285):893-4.
313. Kheirandish M, Mahboobi H, Yazdanparast M, Kamal W, Kamal MA. Anti-cancer Effects of Metformin: Recent Evidences for its Role in Prevention and Treatment of Cancer. *Current drug metabolism*. 2018;19(9):793-7.
314. Carulli L, Maurantonio M, Hebbard L, Baldelli E, Loria P, George J. Classical and innovative insulin sensitizing drugs for the prevention and treatment of NAFLD. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(29):5280-96.

315. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-6.
316. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509-17.
317. Rumberger JM, Arch JR, Green A. Butyrate and other short-chain fatty acids increase the rate of lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PeerJ*. 2014;2:e611.
318. Lee HW, Lee JS, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Evolution of liver fibrosis and steatosis markers in patients with type 2 diabetes after metformin treatment for 2 years. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020:107747.
319. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2297-307.
320. Gastaldelli A, Marchesini G. Time for Glucagon like peptide-1 receptor agonists treatment for patients with NAFLD? *J Hepatol*. 2016;64(2):262-4.
321. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology*. 2010;51(5):1584-92.
322. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(9):1285-97.

323. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(2):234-42.
324. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016;64(2):399-408.
325. Dokmak A, Almeqdadi M, Trivedi H, Krishnan S. Rise of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2019;11(7):562-73.
326. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes care*. 2017;40(10):1364-72.
327. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes care*. 2018;41(8):1801-8.
328. Faillie JL. Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. *Pharmacological research*. 2017;118:71-81.
329. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P T*. 2010;35(9):509-13.
330. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2020.

- 331.Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.
- 332.Kothari S, Dhimi-Shah H, Shah SR. Antidiabetic Drugs and Statins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2019;9(6):723-30.
- 333.Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 2015;47(1):4-11.
- 334.Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, Anagnostis P, Imprialos KP, Doumas M, et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Current vascular pharmacology.* 2018;16(3):246-53.

# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

القسم بكلية الصيدلة

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعتز لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أراول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ



# Serment de Galien

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



رقم الأطروحة: 090

سنة : 2021

## التحقق من كفاءة صيغة CAPC الجديدة لفحص وتشخيص NAFLD: دراسة حالة في المستشفى العسكري الدراسي بالرباط.

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

**السيدة باوبو زبيدة**

المزودة في 15 دجنبر 1995 بأكادير

**لنيل شهادة**

**دكتور في الصيدلة**

الكلمات الأساسية: مرض الكبد الدهني غير الكحولي، NAFLD، معامل التوهين الخاضع للرقابة، CAP،  
.Fibroscan

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد خالد النيبني أستاذ في الطب الباطني
مشرف	السيدة زهرة أوزيف أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيد عبد القادر بالكي أستاذ في أمراض الدم
عضو	السيدة ليلى بنشقرون أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيد يوسف سكاش أستاذ في الطب الباطني