

Année 2021

N° :MS0952021

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National De Spécialité
en : **Hépto-Gastro-Entérologie**

Intitulé

**Prévalence par le CAP du FibroScan® de la stéatose
hépatique dans les hépatopathies chroniques**

Présenté Par :
Docteur Kadiri Maryeme

Sous la direction du :
Professeur Nawal Kabbaj

**Mots clés : Élastométrie impulsionnelle - stéatose hépatique – CAP –
hépatopathie chronique**

The word "REMERCIEMENT" is centered in a bold, blue, serif font. It is framed by four decorative corner ornaments, each featuring a stylized floral and scrollwork design in blue. The ornaments are positioned at the top-left, top-right, bottom-left, and bottom-right corners of the text area.

REMERCIEMENT

A Mes très chers parents

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale. Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance. Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège.

A Mon très cher mari

Les moments que nous avons partagés durant toutes ces années sont inoubliables. Merci d'être toujours à mes côtés pour me soutenir et pour m'aider.

Que notre bonheur et amour soient éternels.

A Mes très chers frères

L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profond amour et de mon dévouement les plus sincères.. Puisse la fraternité et l'amour nous unissent à jamais Que Dieu vous assiste et vous réserve une vie pleine de succès et de bonheur..

A Toute ma famille et mes amis

pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

*A L'INTENTION DE MON MAITRE ET RAPPOREUR DE
MEMOIRE LE Professeur Nawal Kabbaj d'hépatogastroentérologie
Et chef de service des explorations fonctionnelles digestives EFD
CHU Ibn Sina*

*Nous tenons à vous dédier ce travail pour tout l'effort, la patience et la
disponibilité que vous nous avez prodigués tout au long de la période de notre
stage.*

*Votre dévouement au travail, votre gentillesse et vos compétences imposent le
respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre.
Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous
voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce
fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

*A L'INTENTION DE MON MAITRE
LE PROFESSEUR AJANA FATIME-ZAHRA : PROFESSEUR
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET CHEF DE SERVICE
DE*

MEDECINE C – CHU IBN SINA – RABAT.

*Nous vous dédions ce travail, comme symbole de remerciement pour votre
disponibilité et pour le temps que vous nous avez consacré.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes
qualités morales, humaines et professionnelles. Nous vous prions de trouver, dans
ce modeste travail,*

l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A L'INTENTION DE MON MAITRE

LE PROFESSEUR BENELLBARHDADI IMANE :

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
CHEF D'UPR*

*D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE SERVICE MEDECINE C
CHU IBN SINA RABAT.*

*Nous tenons à vous dédier ce travail pour les qualités humaines dont vous avez
fait preuve tout au long de la période que j'ai passé sous votre direction.
Votre dévouement au travail, votre gentillesse et votre modestie imposent le
respect.*

Soyez assurée de mon estime et ma respectueuse reconnaissance.

*A L'INTENTION DE MON MAITRE
LE PROFESSEUR OUAZZANI CHAHEED LAZIZA :*

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
CHEF DE SERVICE DE LA MEDECINE B –CHU IBN SINA-
RABAT.*

*Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon admiration à
la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre
sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude et mon respect*

A L'INTENTION DE MON MAÎTRE

LE PROFESSEUR AZIZ AOURAGH

*PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE IHMI MEDV
RABAT*

*Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos
connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre
profonde reconnaissance.*

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.

A

*Mon Maître Le Professeur MOUNA SALIHOUN d'hépatogastro-entérologie
service des explorations fonctionnelles digestives EFD
CHU Ibn Sina*

Vous avez pu réunir les qualités d'une enseignante dévouée, d'un médecin compétent et d'une gestionnaire engagée. Je vous remercie pour tous les conseils et toute l'attention que vous avez portée à mon égard ainsi qu'à la formation de tous vos résidents.

Soyez assurée de mon estime et ma respectueuse reconnaissance.

*À Mes Professeurs : Mme Errabih Ikram; Mr Bourahima Mohammed,
Mme Benzoubir Nadia et Dr Acharki*

A

Mes amis et confrères

*Vous étiez et vous resterez toujours mes sœurs et mes
frères et non seulement mes amis.*

*Recevez ce travail en témoignage des bons souvenirs partagés et du respect et
l'humour qui nous ont toujours liés et qui nous ont permis de passer nos années
de formation dans une ambiance amicale et fraternelle*

Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

*Veillez trouver ici ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour votre
aide et votre soutien précieux qui m'ont accompagné tout au long de ma
formation*

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces arranged in a square around the central text.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

FLI : fatty liver index
ASAT : Aspartate-Amino-Transférase ou GOT
CAP : controlled attenuation parameter
CHC : carcinome hépato cellulaire
Dt2 : diabète non insulino dépendant
IR : insulino résistance
GGT : gamma-glutamyl -ransférase
HTA : hypertension artérielle
BMI : Body mass index
IF : immuno fluorescence
IRM : imagerie par résonance magnétique
IQR : intervalle interquartile
LSM : liver stiffness mesurment/ élasticité hépatique
NAFLD : non alcoholic fatty liver disease
LFS : liver fat score
NAS : NAFLD activity score
NASH : stéatohépatite non alcoolique
PBF : ponction biopsie du foie
VCTE : élastographie impulsionnelle à vibrations contrôlées
TDM : tomodensitométrie
VHB : hépatite virale B
TdR : taux de réussite
VHC : hépatite virale C

The title is framed by four decorative corner ornaments, each featuring a stylized floral and scrollwork design. The top-left ornament is in the upper-left corner, the top-right in the upper-right, the bottom-left in the lower-left, and the bottom-right in the lower-right.

Liste des tableaux et des figures

Liste des figures

Figure 1 : Fibroscan 530 compact	22
Figure 2 : Principe de la sonde du Fibroscan	22
Figure 3 : Stades de sévérité de la NAFLD.....	23
Figure 4 : Guide d'interprétation de l'élasticité hépatique selon les étiologies des maladies hépatiques chronique (15)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 5: Interprétation du CAP (16).....	33
Figure 11 : Interprétation des résultats H S I	37
Figure 8 : Etiologies des hépatopathies chroniques	34
Figure 9 : Répartition des paramètres du syndrome métabolique.....	35
Figure 10 : Interprétation des résultats du F L I.....	36
Figure 12 : Résultat du score NAFLD fatty liver score.....	38
Figure 13 :Interprétation des différents tests sanguins de fibrose	38
Figure 14 : Répartition des patients en fonction du degré de sévérité de la stéatose	39
Figure 15 : Répartition des patients en fonction du degré de l'élasticité foie.....	40
Figure 16 : Distribution du CAP pour chaque grade de stéatose.....	43
Figure 17 : Répartition des patients selon la présence de stéatose au Fibroscan®	44
Figure 18 : Répartition des patients selon la présence de stéatose à l'échographie.....	44
Figure 19 : Histoire naturelle de la NAFLD	49
Figure 20 : Facteurs impliqués dans « la pathogénie à coup multiples».....	54
Figure 21 : Obésité et stéatohépatite non alcoolique et NAFLD	55
Figure 22 : Schéma du foie (25).....	55
Figure 25 : Lobule du foie (27)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 23 : Architecture normale du foie (26)	59
Figure 24 : Espaces portes hépatiques (25).....	59
Figure 26 : Coupe transversale d'un foie stéatosique	Erreur ! Signet non défini.
Figure 29 : groupe d'hépatocytes ballonnés (32)	65
Figure 30 : Détermination de la dureté hépatique	72
Figure 31 : Schéma illustrant le principe du FibroScan par la sonde M, et la sonde XL.....	73
Figure 32 : Mesure de la stéatose hépatique par le CAP du Fibroscan	75
Figure 33 : Interprétation du Fibroscan.....	75

Figure 34 : Répartition du Controlled Attenuation Parameter en fonction du degré de la NAFLD.....77

Figure 35 : Critères de qualité et de fiabilité de la mesure du CAP 79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Causes secondaires de stéatose 20

Tableau 2 : Caractéristiques des patients 40

Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs associés à une NAFLD 41

Tableau 4 : Corrélation CAP et tests sanguins de fibrose..... 45

Tableau 5 : Caractéristiques histologiques de la NASH..... 66

The page features four decorative corner ornaments, each consisting of a stylized floral and scrollwork design, positioned at the corners of the central text area.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	18
I. Stéatose.....	18
1. Définition	18
2. Moyens diagnostiques :.....	19
3. Évolution.....	22
II. CAP.....	24
III. But	25
Matériel et méthodes	26
I. MATÉRIEL.....	27
1. Présentation de l'étude	Erreur ! Signet non défini.
2. Les critères d'exclusion	27
II. METHODES.....	27
1. Recueil des données	27
2. Biomarqueurs	Erreur ! Signet non défini.
3. Mesures d'élastométrie et du CAP	29
III. Analyse statistique.....	30
Résultats	31
I. Facteurs épidémiologiques : age	32
II. Genre.....	32
III. Les hépatopathies chroniques.....	Erreur ! Signet non défini.
IV. Manifestations dysmétaboliques	34
V. Résultats des tests sanguins de fibrose	35
1. Fatty Liver Index	35
2. Hepatic steatosis Index	36
3. NAFLD Fatty liver score	37
VI. Résultat de l'élastométrie impulsionnelle	38
1. CAP:.....	38
2. Élasticité du foie	39
VII. Caractéristiques clinique et paracliniques des patients	40
VIII. Les éléments responsable d'une stéatose sévère : > ou = à S2.....	41
IX. Résultats Controlled Attenuation Parameter pour la quantification de la stéatose	42
X. Analyse de corrélation entre l'échographie et la stéatose	44
XI. Analyse de Corrélation entre les tests sanguins de fibrose et le CAP	45
DISCUSSION	46
I. Stéatose hépatique/ stéatohépatite non alcoolique	47
1. Introduction.....	Erreur ! Signet non défini.

2. critères épidémiologiques et histoire naturelle	47
5. physiopath	51
4. FDR et causes de la NAFLD :	49
6. NASH et IR(insulinorésistance)	Erreur ! Signet non défini.
7. Architecture du foie	Erreur ! Signet non défini.
8. Diagnostic positif	66
II. notre série.....	81
1. Données épidémiologiques	81
2. Facteurs associés au CAP	82
3. Corrélation CAP et biomarqueurs.....	83
III. PERSPECTIVES	83
CONCLUSION.....	84
REFERENCES.....	84



INTRODUCTION

I. Stéatose

Définition

La stéatose métabolique (NAFLD) touche 1/4 de la population générale et est considéré maintenant comme la 1ère étiologie des hépatopathies chroniques (1).

La NAFLD correspond à l'existence d'une steatose du foie, hormis toute consommation d'alcool, de médicaments responsable d'une stéatose, et d'autre étiologie d'hépatopathie chronique (2). Les patients avec une NAFLD ont majoritairement une stéatose

hépatique isolée (3).

La NASH(stéatohépatite non alcoolique), est définie quant à elle par l'existence d'une stéatose du foie avec une **ballonisation hépatocytaire et une inflammation, lobulaire**, elle représente la forme sévère de la maladie qui va aggraver l'accumulation de la fibrose dans le foie pouvant donc aller jusqu'à la cirrhose et ses complications.

Une difficulté pour les médecins est donc de déterminer parmi la majorité des patients avec stéatose métabolique, le groupe qui va évoluer vers une hépatopathie chronique avancée nécessitant une prise en charge adéquate et un suivi régulier.

Ans, la stéatose hépatique est l'expression du syndrome métabolique au niveau du foie.

La première cause de mortalité accidents cardiovasculaires chez ces patients sont représentées par les accidents cardiovasculaire. Une évaluation précise et globale est donc préconisé afin de diminuer la morbidité et la mortalité chez les patients avec stéatopathie métabolique.

Diagnostiques :

La stéatose métabolique est la cause la plus fréquente d'anomalies des tests de la fonction hépatique (5).

Le gold standard pour diagnostiquer la stéatose métabolique et évaluer sa gravité (NASH, fibrose, cirrhose) est l'examen histologique de la biopsie hépatique (2,3).

Cependant, en raison de la nature invasive de l'opération et de la recrudescence de la maladie, la PBH ne peut pas être envisagée en première intention que ce soit pour le dépistage ou le diagnostic.

Dans la plupart des cas, après exclusion des autres causes de maladie hépatique chronique, le diagnostic de maladie métabolique des graisses repose sur une série de preuves cliniques et paracliniques (2,3).

Dans la grande majorité des cas, la cause de la découverte de la stéatose métabolique est la présence d'une stéatose hépatique dans le cadre de l'imagerie (échographie, scanner, IRM), de la lyse cellulaire chronique, de l'hyperferritinémie, des troubles métaboliques et de « l'insulinorésistance » :

⇒ La stéatose hépatique est majoritairement découverte fortuitement à l'imagerie. Le diagnostic de la NAFLD impose d'abord d'éliminer causes de stéatose secondaire (Tableau 1).

Tableau 1 : Causes secondaires de stéatose

Médicaments
<ul style="list-style-type: none"> - Corticostéroïdes - Tamoxifène - Inhibiteurs calciques - Amiodarone - Estrogènes - Tétracyclines - Anti-rétroviraux anti-VIH
Nutritionnelles/Chirurgicales
<ul style="list-style-type: none"> - Bypass Jéjuno-iléal - Nutrition parentérale totale - Jeune prolongé - Malnutrition protéique
Maladies génétiques ou métaboliques
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson - Hypo-bétalipoprotéïnémie - Syndromes lipodystrophiques - Maladie de Weber- Christian - Maladie de Wolman - Maladie de dépôt des esters de cholestérol
Toxines industrielles

2 catégories de méthodes non invasives sont recommandées pour diagnostiquer la fibrose du foie : les tests sanguins de fibrose et les appareils de mesure de l'élasticité du foie, qui calculent la rigidité du foie en fonction de la vitesse de l'onde élastique générée par la sonde appliquée sur la peau.

❖ **Marqueurs Sanguins De Fibrose :**

-Des marqueurs sanguins simples : combinant à la fois des variables cliniques (âge, sexe, BMI...) et des variables biologique (albumine, plaquette, et transa) et qui sont réalisable avec un coût faible. Calcul à faible coût et pratique. Les deux tests sanguins de fibrose qui sont validés dans la stéatose hépatique sont le score de NAFLD combinant (variables : âge, BMI, hyperGly, transaminase, plaquette, et albumine) et le score FIB-4 combinant (variables : âge, transaminase, et plaquette) (18).

⇒ Le score de fibrose NAFLD et le FIB-4 sont interprétés comme deux seuils diagnostiques : le seuil inférieur (score de fibrose NAFLD < -1,455, FIB-4 < 1,30) est utilisé pour exclure le diagnostic de maladie hépatique chronique avancée, et le seuil le plus élevé est utilisé Yu confirmé (score de fibrose NAFLD > 0,676, FIB-4 > 2,67). Entre ces deux seuils se situe la « zone grise » où le diagnostic est non encore étiquetée. Une récente étude a prouvé que le seuil inférieure des 2 scores sus-cités permet l'exclusion du diagnostic de maladie hépatique avancée compensée, avec une VPN > 90 % et une sensibilité d'environ 83 % (19).

- ⇒ « D'autre part, la valeur prédictive positive du seuil supérieur de ces deux marqueurs n'est que de 66 %. Par conséquent, le score de fibrose NAFLD et le FIB-4 sont des outils simple et efficaces pour exclure une maladie du foie avancée, qui implique la plupart des malades avec stéatose métabolique.
- ⇒ En revanche, ces tests ne suffisent pas **confirmer avec certitude le diagnostic**. environ 30% de patients se situent dans une zone grise de ces marqueurs avec un diagnostic indéterminé.

- **Les marqueurs sanguins spécifiques** : le Fibrotest® et le Fibromètre® sont les plus connus, puis vient l'ELF® ainsi que l'hépascore. Ces marqueurs sont moins validés dans la stéatose métabolique que le NFS ET le FIB4 . Cependant, leur résultat est bien meilleure que celle des marqueur sanguins simple (22,23).

❖ **Marqueurs de l'élasticité hépatique :**

- **L'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®)** correspond à un outil qui mesure l'élasticité du foie déterminé ainsi dans la stéatose hépatique. Les mesures sont prises à l'aide de 2 sondes disponibles : la sonde M (la plus souvent utilisée), et la sonde XL chez les patients avec un IMC > 30 pour une amélioration de la mesure et une réduction du taux d'échec.

La mesure de l'élasticité du foie doit inclure 10 acquisitions valides et si la médiane des 10 acquisitions est $\geq 7,1$ kPa : le résultat est estimé comme douteux, avec un rapport IQR/M $\geq 30\%$. Les 2 seuils pour confirmer ou infirmer une maladie du foie chronique avancée avec l'élastométrie hépatique sont $E < 7,9$ kPa et $E > 9,6$ kPa.

- Plusieurs facteurs de surestimation peuvent modifier du fibrosan et doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultat car ils peuvent amener à diagnostiquer à tort une cirrhose: une inflammation hépatique, une cholestase, une insuffisance cardiaque, en post-prandiale (27).



Figure 1 : Fibroscan 530 compact

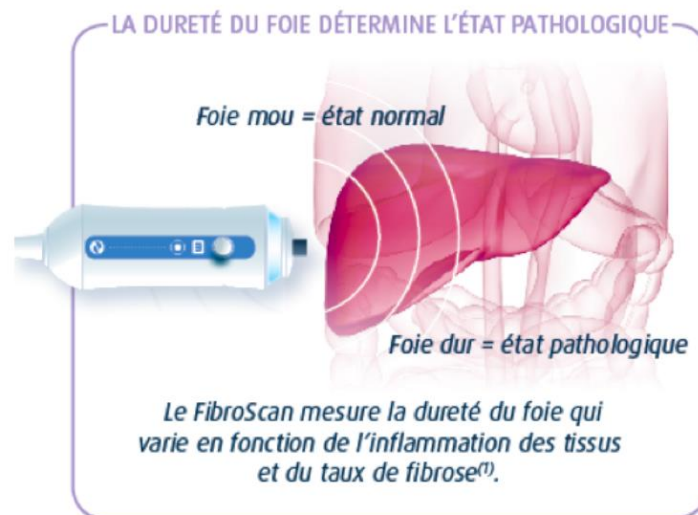


Figure 2 : Principe de la sonde du Fibroscan

Évolution

La NASH correspond à la forme sévère de la maladie, avec une évolution plus rapide

de la fibrose qui évoluera vers la cirrhose et ses complications ; le Carcinome hépatocellulaire.. (1, 8).

La stéatose hépatique peut cohabiter avec d'autres hépatopathies chronique en raison de sa prévalence élevé, en agissant comme facteur aggravant qui conduira rapidement vers une forme plus agressive(10-12). Les critères histologiques de la stéatose métabolique sont la plupart du temps absents au stade de F4. le diagnostic repose dans ce cas sur la recherche des FDR métaboliques (13,14).

La cause tumorale constitue avec les accidents cardiovasculaire, l'étiologie la plus fréquente de décès chez les malades avec stéatose hépatique (51). Il est préconisé de réaliser ainsi un **dépistage semestriel du CHC par un examen morphologique échographie adomino-pelvienne couplée au doppler chez les patients stéatosique avec cirrhose** devant la forte incidence du CHC dans cette population.

L'échographie reste difficile à réaliser chez les malades avec un IMC>30 avec stéatose. Dans ce cas, une imagerie en coupe et injecté (Scanner, IRM) doit être préconisé.

la stéatopathie métabolique a cette particularité que **25 à 45%** des CHC surviennent sur foie sain(59-62). Cependant, en raison de la majorité des patients qui sont dans la catégorie de stéatopathie métabolique non-cirrhotique, le CHC reste proportionnellement rare.

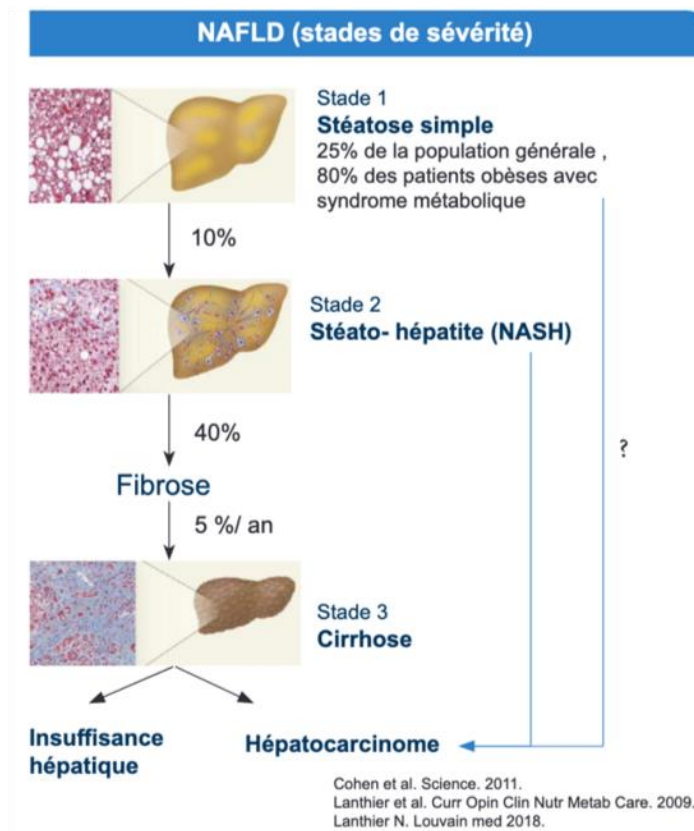


Figure 3 : Stades de sévérité de la NAFLD

II. CAP

- une autre mesure parallèle à la mesure de l'élasticité hépatique par le fibroscan est le CAP (Controlled Attenuation Parameter), qui est utilisé pour le dépistage et la quantification de la stéatose.

- C'est un examen non invasif, facile de réalisation, n'est pas coûteux et permet de fournir des résultats immédiats.

- Il permet de mesurer l'atténuation des ultrasons dans le parenchyme hépatique.

- Son résultat est corrélé à la sévérité de la stéatose(28), et doit être pris en considération pour l'interprétation de la mesure de l'élasticité du foie. Effectivement, il a été suggéré qu'un $CAP \geq 302$ dB/m est corrélé à un risque supérieur de surestimation de la fibrose(29).

III. But

Le but principal de notre étude est d'évaluer la prévalence de la stéatose hépatique, par la fonction CAP dans une cohorte de patients ayant une hépatopathie chronique ou pour une NAFLD. Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs associés à la présence de la stéatopathie dans cette cohorte de patients.

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces arranged in a square frame around the central text.

Matériel et méthodes

I. MATÉRIEL

Etude transversale, monocentrique et prospective ayant collectée de Mai 2019 à Janvier 2021 des données sur un grand nombre de patients référés à notre service d'explorations fonctionnelles digestives d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat (Centre Hospitalo-Universitaire, Maroc), pour suivi d'hépatopathie quel que soit la sévérité et l'étiologie avec évaluation de la fibrose par FibroScan®

Ont été relevés leurs paramètres cliniques, biologiques, élastométriques ainsi que la valeur CAP.

Les étiologies les plus fréquentes retrouvées étaient : virales (Virus B, Virus C, co-infection VHB/VHC), métaboliques et maladies auto-immunes.

Les critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les étiologies vasculaires du foie, médicamenteuses, maladies congénitales et génétiques.

II. METHODES

Recueil des données

Ont été collectées les caractéristiques clinico-biologiques pour tous les patients.

Les paramètres cliniques enregistrées sont : l'âge, poids, sexe, taille, BMI, diabète, HTA, tour de taille.

Les paramètres biologiques enregistrées sont : Bilan hépatique complet, NFS, TP(temps de prothrombine), Bilan lipidique :taux de cholestérol total, HDL, TG,LDL, la glycémie et l'albumine.

Les différents paramètre du syndrome métabolique:

- Tour de taille ≥ 88 cm pour les femmes, et ≥ 102 cm pour les hommes
- PA (pression artérielle) $\geq 130 / 85$ mm Hg
- HDL cholestérol : HDL $< 0,5$ g/L pour les femmes et $< 0,4$ g/L pour les hommes et
- Triglycéride $> 1,5$ g/L
- GAJ $> 1,1$ g/L

Test sanguin de fibrose

Les tests sanguins simple de fibrose utilisés dans notre étude sont : le NAFLD LFS, HSI et le FLI. Ont été calculé ainsi :

- **NAFLD FLS:** variables : insuline à jeun, ASAT, ALAT pour évaluation de la stéatose hépatique:

$$NAFLD\ FLS = -2.8 + 1.1 * (Sd\ métabolique - présent=1/ absent=0) + 0.15 * (insuline\ à\ jeun\ en\ U/L) + 0.04 * (ASAT,\ en\ U/L) - 0.94 * (rapport\ ASAT/ALAT) + 0.45 (DT2 - présent=1/absent=0)$$

Un seuil de - 0.640 est significatif (7)

- **HSI :Hepatic steatosis index :** combine ALAT,ALAT,BMI, et si existence d'un diabète pour évaluation de la stéatose:

$$HSI = BMI + 2 (si\ diabète\ présent) + 8 \times rapport\ ALAT/ASAT + 2 (si\ féminin)$$

Un score HSI < 30 permet d'exclure une NAFLD et un score > 36 permet sa confirmation avec une très bonne sensibilité de 94% (9)

- **FLI : Fatty liver index:** test qui combine le tour de taille, BMI, GGT et TG (triglycérides) pour l'estimation de la NAFLD.

Les scores peuvent varier de 0 à 100.

$$Fatty\ Liver\ Index = 0.137*IMC + 0.718* ggt + 0.953* triglycerides + 0.053* tour\ de\ taille - 15.7 / (1 + 0.13*BMI + 0.9* (TG) + 0.7* GGT + 0.053* tour\ de\ taille - 15.4) * 100$$

Un score FLI < 30 permet l'exclusion, un score supérieur à 60 permet la confirmation de la NAFLD avec une bonne sensibilité et spécificité de l'ordre de 86%. (6)

La mesure de l'élasticité du foie et du CAP a été réalisée à l'aide d'un fibroscan 530 compact au sein de notre service.

Cet appareil est un outil d'élastométrie transitoire contrôlée par vibration à ultrasons qui sert à évaluer l'élasticité hépatique en rapport avec la fibrose du foie.

Le paramètre d'atténuation a été conçu pour la quantification et la détection de la stéatose, en s'appuyant sur l'altération de la propagation des ultrasons par la graisse.

Il se base sur l'atténuation des signaux ultrasonores. Il se nomme CAP « Controlled Attenuation parameter » paramètre d'atténuation contrôlée.

L'interprétation du résultat du fibroscan prend en compte : 10 Mesures valides et le

rapport est IQR/Médiane<30% et le TdR>60%.

Evaluation de l'élastométrie du foie et du CAP

Lors de l'examen par Fibroscan®, le patient est allongé en décubitus dorsal et le bras droit en abduction maximale afin d'agrandir l'espace intercostal dans lequel est placée la sonde. La sonde doit être placée entre les os des côtes, en face du lobe droit du foie, au milieu du parenchyme, loin du bord du foie. Le point de mesure doit en fait être similaire à l'endroit où la biopsie du foie serait effectuée. Les mesures effectuées trop près des limites de la rigidité du foie doivent être évitées car elles seront surestimées. L'appareil Fibroscan® fournit des images en mode A et en mode M qui doivent être utilisées pour trouver une partie du foie adaptée à l'examen. Cette zone du foie doit avoir une profondeur d'au moins 60 mm et être exempte de grandes structures vasculaires. Dans le cas d'un examen standard, les mesures de rigidité sont effectuées entre 25 mm et 65 mm sous la surface de la peau. La force appliquée par la sonde sur la peau est contrôlée pendant toute la durée de l'examen et doit être comprise entre 4 N et 8 N afin de déclencher une mesure de rigidité. Pendant l'examen, l'opérateur doit veiller à maintenir la sonde perpendiculaire à la surface de la peau, sinon la rigidité du foie peut être surestimée.

La perpendicularité le long des deux axes doit être vérifiée en regardant la sonde. L'opérateur doit également vérifier sur le mode A et le mode TM que la zone est homogène et exempte de structures vasculaires.

Les valeurs seuils adoptées pour diagnostiquer la stéatose étaient 215/252 dB/m pour le diagnostic de stéatose légère à modérée, et 291 dB/m pour le diagnostic de la stéatose sévère.

Dans notre étude, la mesure de l'élastométrie hépatique (effectué majoritairement par la sonde M) et le CAP ont été réalisés chez tous les patients par FibroScan,. Le résultat final du test équivaut à la médiane du total mesures valides.

III. Analyse statistique

Une analyse multivariée a été réalisée pour étudier les effets du stade de fibrose, du degré d'activité et du degré de stéatose sur l'élastométrie et le CAP.

Des boîtes à moustaches ont été utilisées pour évaluer l'utilité des méthodes non invasives pour différencier chaque degré de stéatose. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS ver 24.0.

Les résultats statistiques associés à des valeurs P inférieures à 0,05 ont été considérés comme significatifs.



Résultats



Sur un total de 238 patients adressés pour évaluation de la fibrose durant cette période, 146 patients soit 61,3% ont été diagnostiqués porteurs d'une stéatose hépatique.

I. Age

La moyenne d'Age de nos patients est de 50,2 ans (24- 90 ans).

On a noté:

14 patients : 20 – 30ans soit **9,5%**

78 patients : 30 – 60 ans soit **53,4%**

49 patients : 61 – 80 ans soit **33%**

5 patients : 81 – 90 ans soit **3,4%**

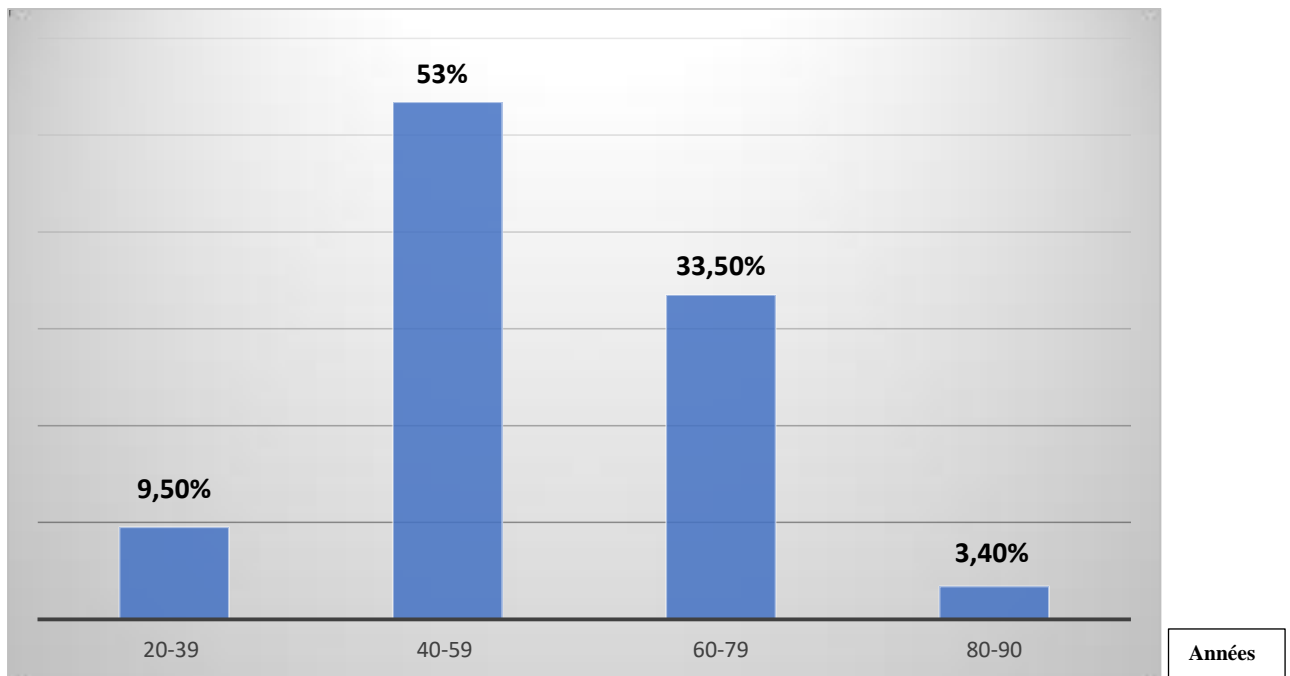


Figure 4 : Répartition des malades selon de l'age

II. Sexe

91 des malades suivis pour une maladie hépatique avancée inclus dans notre étude sont des femmes soit 62,3%.

55 patients sont des hommes soit 37,6%.

Sexe ratio : 0,6

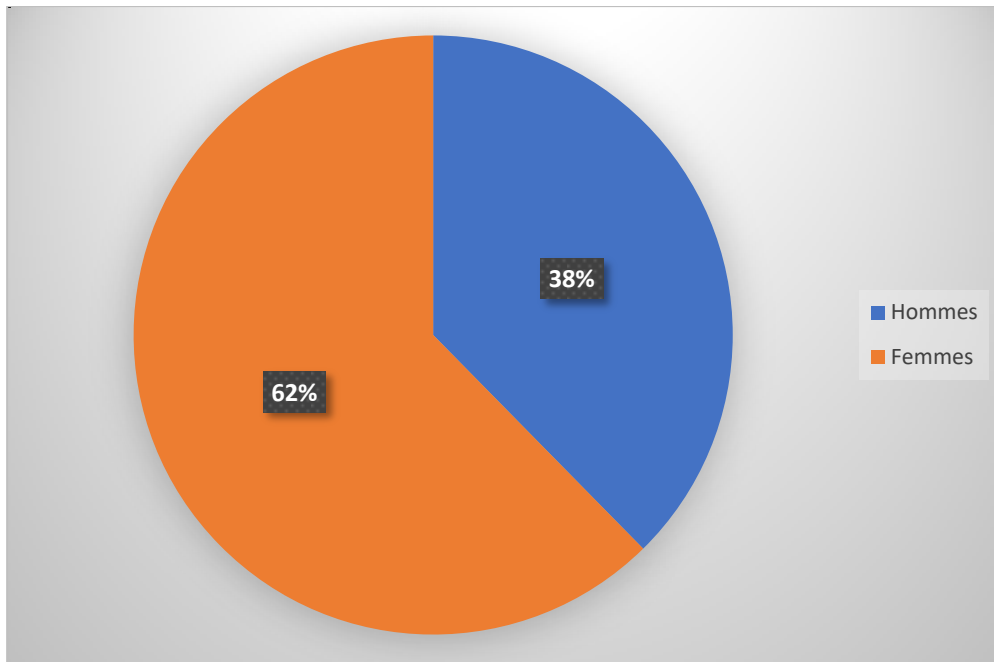


Figure 5 :Repartition des malades en fonction du sexe

III. Les hépatopathies chroniques :

Les étiologies des hépatopathies avancées inclus dans l'étude étaient répartis comme ceci :

- 1- L'hépatite virale B est la cause la plus prépondérante dans notre travail, révélée chez 55 de nos patients soit 37,6 % .
- 2- Suivi par la NAFLD révélée chez 40 de nos patients soit 27,3%.
- 3- L'hépatite virale C vient en 3^{ème} position et concerne 37 malades soit 25,3%.
- 4- L'hépatite auto-immune présente chez 7 malades soit 4,7 %.
- 5- Cirrhose biliaire primitive présente chez 4 malades soit 2,7 %.
- 6- Et enfin la cholangite sclérosante primitive (CSP) présente chez 3 patients soit 2%.

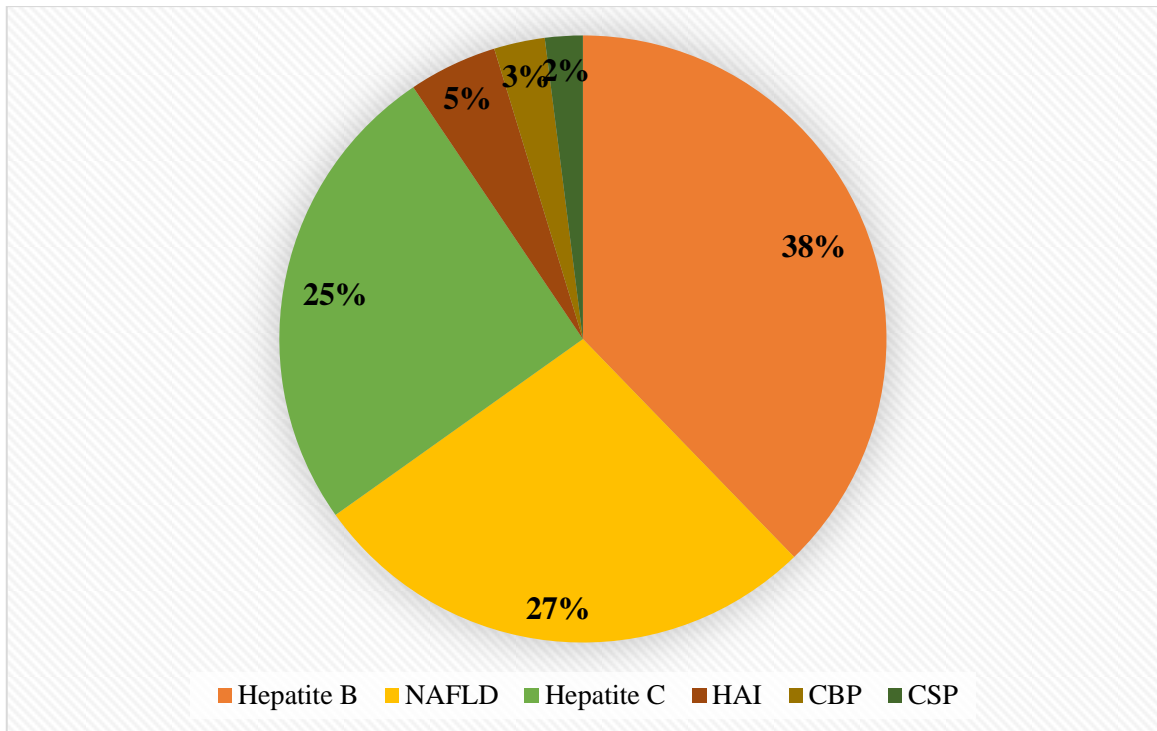


Figure 6 : La repartition des causes des hépatopathies chroniques

IV. Le syndrome métabolique

Dans notre série, environ la moitié des malades (49,9%) avaient un sd métabolique :

- BMI moyen était de : 29,4 kg/m² (19,9-40,1kg/m²) 42,5,% des patients sont en surpoids (BMI >25kg/m²) et 40% ont un BMI > à 30 kg / m² soit obèses.
- Plus de la moitié des patients avait un taux d'HDL cholestérol bas (52%)
- Le Tour de taille (TT) moyen est de 99,12 et 71% ont un TT augmenté (c'est-à-dire >88 cm pour les femmes >102 cm pour les hommes)
- 30% de diabétique (diabète type 2).
- 26% des patients étaient hypertendu.
- 15% avaient une hypertriglycéridémie avec un taux de TG > à 1,5g/dl.

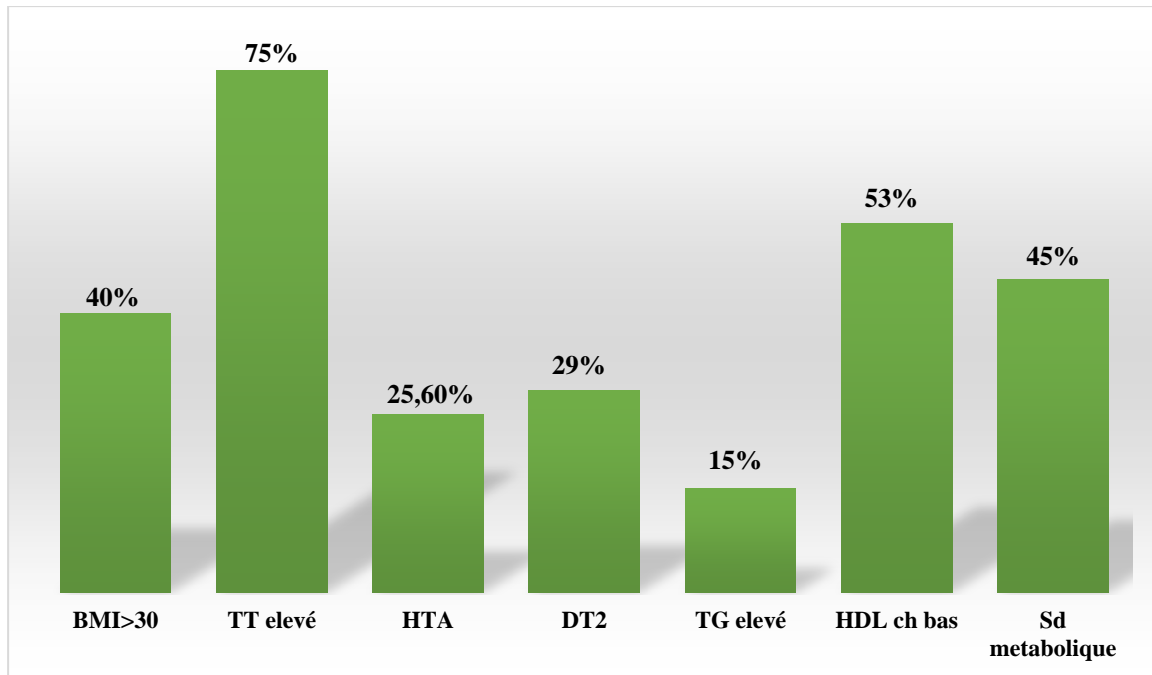


Figure 7 : Distribution des différents paramètres du sd métabolique

V. Résultats des tests sanguins de fibrose :

Fatty Liver Index

Le Fatty Liver Index moyen est de $52 \pm 25,3$

47% des patients ont un Fatty Liver Index > 60 soit 67 malades.

33,2% des patients ont un Fatty Liver Index entre 30 et 60 soit 44 malades.

27,3% des patients ont un Fatty Liver Index < 30 soit 35 malades.

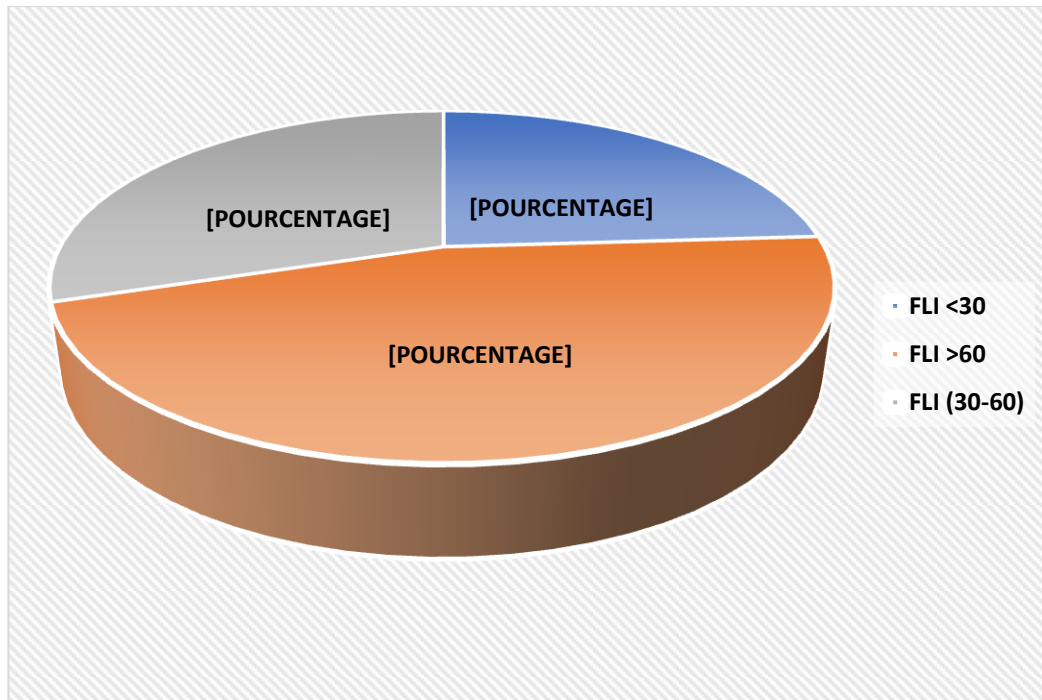


Figure 8 : Résultats du Fatty Liver Index

Hepatic Steatosis Index

Hepatic Steatosis Index moyen est de 41,87

Plus de 93 patients ont un Hepatic Steatosis Index moyen supérieur à 34 soit 63% des cas

10 patients ont un Hepatic Steatosis Index moyen inférieur 30 soit 6,8% des cas

Et 43 patients ont Hepatic Steatosis Index moyen compris entre 30 et 34 soit 29,4 % des cas.

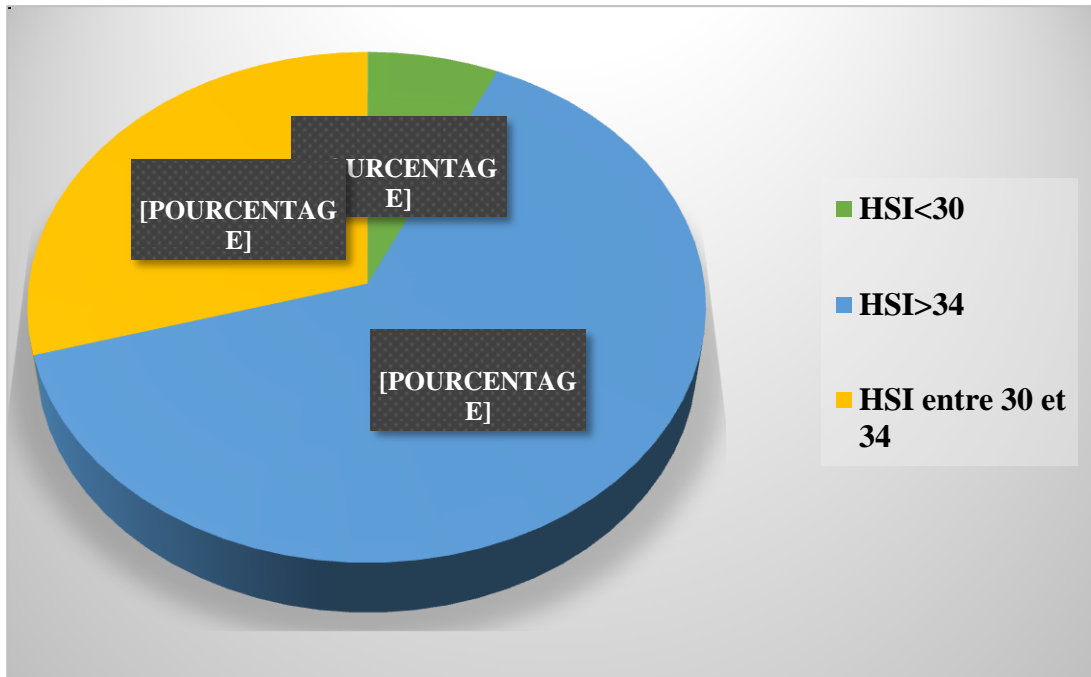


Figure 9 : Interprétation des données de l'hépatite Steatosis Index

NAFLD Fatty liver Score

Le score moyen dans notre étude est de 0,02

- 36% des malades ont un score < -2,689.
- 17% des malades avaient un score indéterminé
- 47% des malades ont un score > - 2,689.

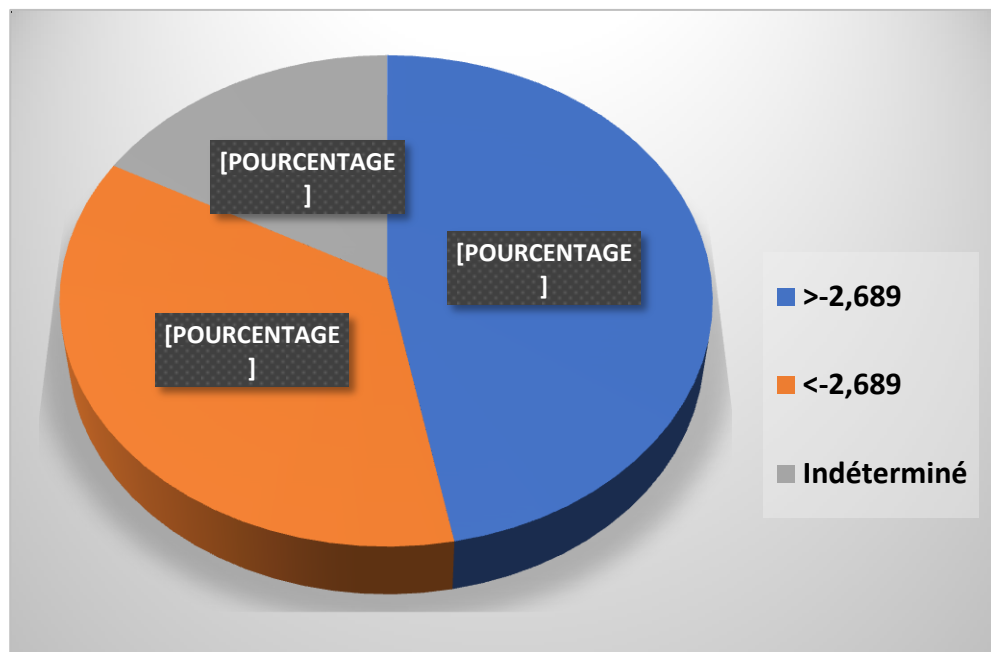


Figure 10 : Résultat du score NAFLD fatty liver score

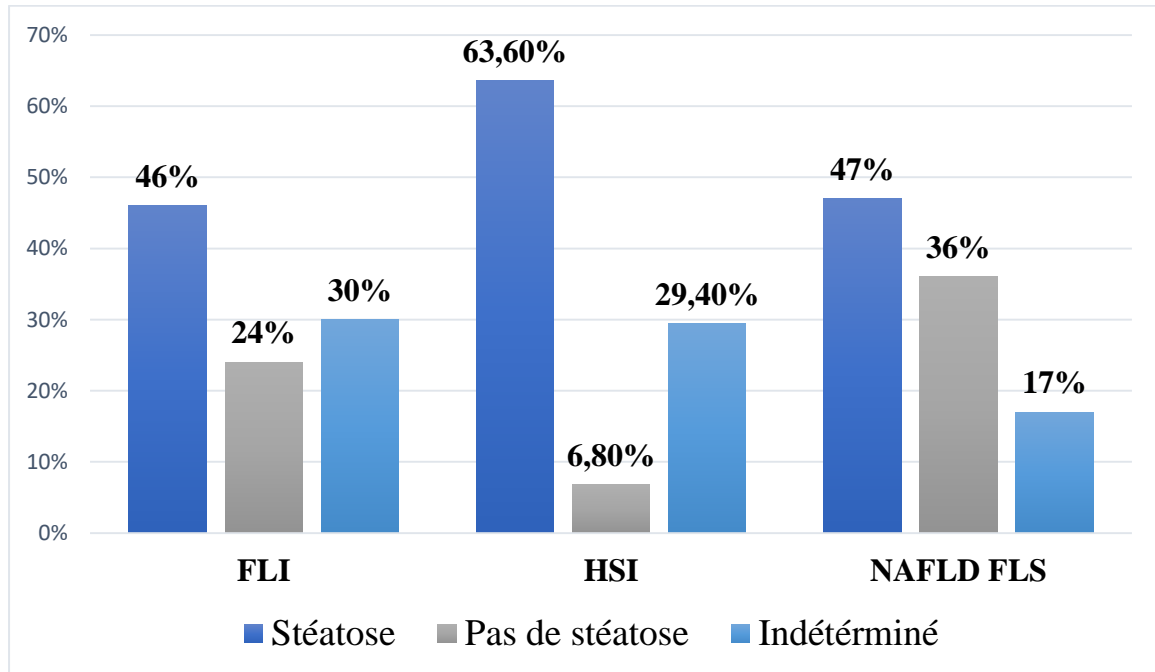


Figure 11 :Interprétation des différents tests sanguin de fibrose

VI. Résultats de l'élastométrie hépatique mesuré par le FibroScan

Controlled attenuation parameter :

Le paramètre d'atténuation contrôlée moyen dans notre série est de : 281,8 db/m (\pm 58,7)

- 182 patients n'ont pas de stéatose soit 55,4% des cas.
- 41 patients ont une stéatose légère classée S1 soit 12,5% des cas.
- 75 patients sont une stéatose modéré classée S2 soit 22,8% des cas
- Et 30 patients ont une stéatose sévère classée S3 soit 9% des cas

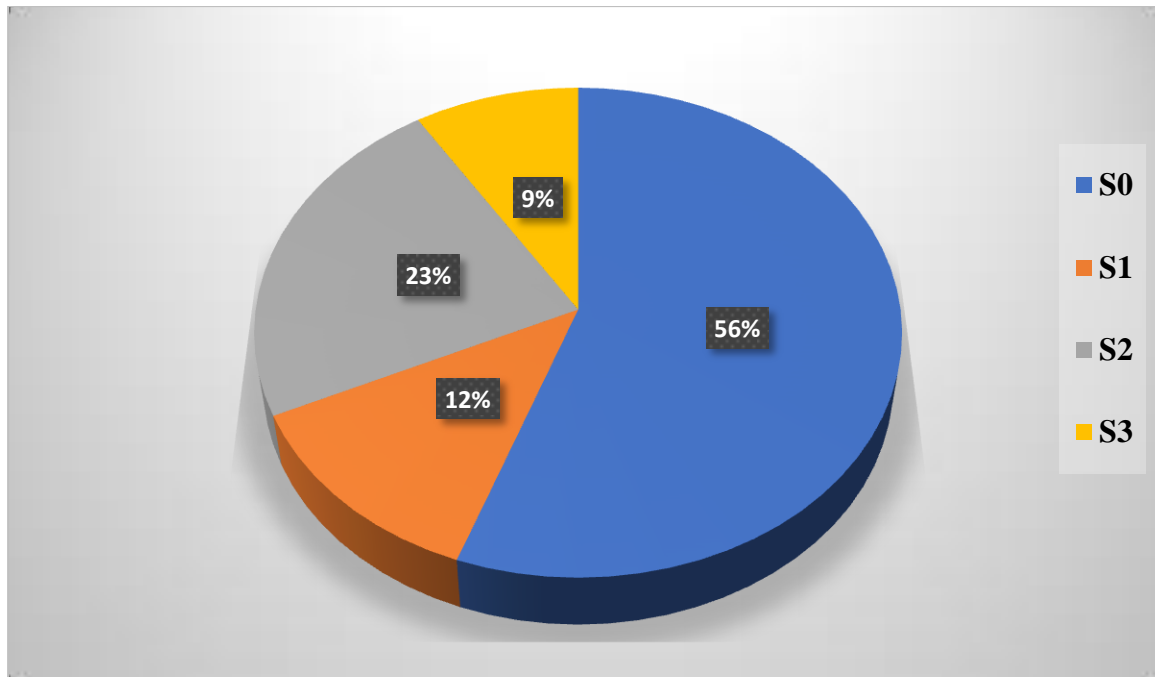


Figure 12 : Répartition des patients en fonction du degré de sévérité de la stéatose

Élasticité du foie

La valeur moyenne est de 8,4 Kpa, allant de 3,4-32,1 Kpa

- 6 patients ont une fibrose légère classée F0 F1 soit 4,1% des cas.
- 40 patients ont une fibrose modérée classée F2 soit 27,3% des cas.
- 8 patients ont une fibrose extensive classée F3 soit 5,4% des cas.
- 92 patients ont une fibrose sévère classée F4 soit 63%.

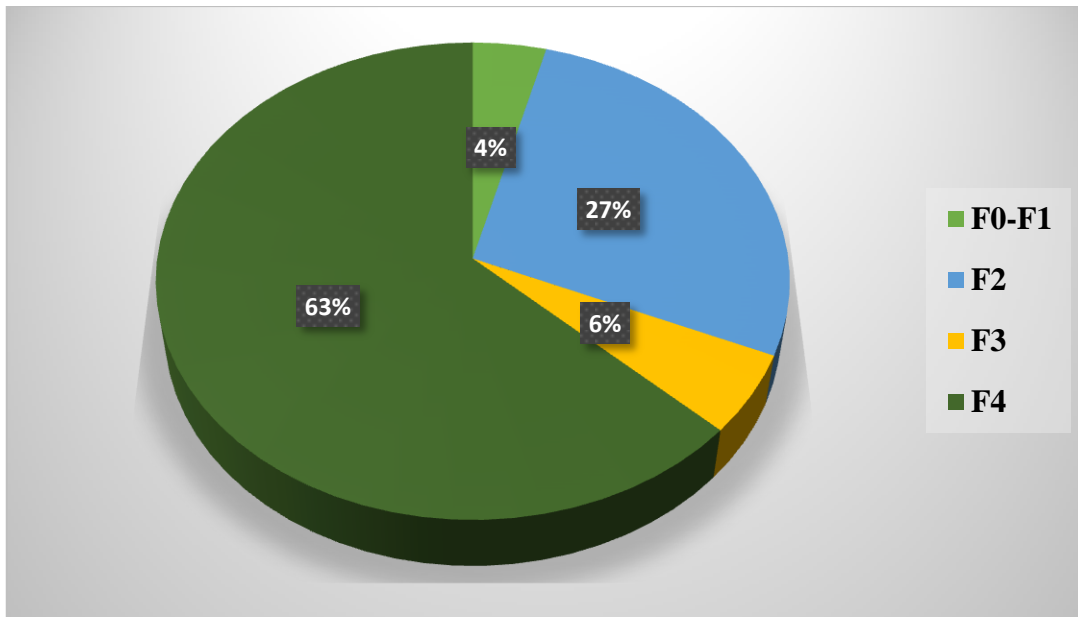


Figure 13 : Répartition des patients en fonction du degré d'élasticité du foie.

VII. Données épidémiologiques, clinico-biologique et morphologiques des patients

Tableau 2 : Données des patients

<i>Variable</i>	<i>NAFLD (nombre=146)</i>
Age(ans)	50,2 (23-75)
Sex (H/F)	39/65
BMI, moyenne (,kg/m2)	29,4 (19,9-40,1)
IMCI>25kg/m2	83 (82,5%)
Etiologies(B/C/NASH/autres)	38/26/31/6
HbA1c	6,1(4,9-9,8)
HDL cholesterol (mg/l)	0,42(0,4-2)
Triglycerides (g/l)	1,4(0,3-4)

LDL cholesterol (mg/dl)	1,1(0,8-2)
ASAT (U/L)	31(7-150)
ALAT (U/L)	33(10-299)
Plaquette (*10⁴/mL)	22.5 (6.8–54.1)
Elasticité hépatique (range,Kpa)	8,4(3,4-32,1)
CAP (db/m)	281,8 (± 58,7)

- Les résultats étaient fiables chez tout nos malades via la sonde M
- En revanche L'utilisation de la sonde XL a été nécessaire chez 11 patients soit 27,5 %.

VIII. Les FDR lié à une stéatose hépatique sévère > S2

Une analyse multivariée a été effectuée dans le but d'identifier les facteurs de risques liés à l'existence d'une stéatose hépatique

Tableau 3 : Analyse multivariée des FDR liés à une stéatose hépatique

Variabiles	Total Patients (n=146)	P value
Age moyen (années)	50,2 (23-75)	0,127
Sex féminin n (%)	65 (44,5)	0,695
IMC, moyenne (kg/m ²)	29,4 (19,9-40,1)	<0,001*
Comorbidités n,(%)	28 (19,1)	0,158
HTA	21 (14,3)	0,049 *
Diabète	16 (10,9)	0,164
Dyslipidémie		
Marqueurs biologiques	31(7-150)	0,098
ASAT (U/L)	33(10-299)	0,401
ALAT (U/L)	89 (38-248)	0,540
PAL (U/L)	4,3 (2,3-5,5)	0,061
Albumine, moy (g/dl)	1,07 (0,90-1,54)	0,126
INR, moy	6220 (2300-12170)	0,238

GB, moy (mm ³)	13,49 (1,67)	0,223
Hb, moy (g/dl)	171,56 (75,15)	0,578
PLQ, moy (×10 ⁹ /L)	0,91 (0,38)	0,529
Creat, moy (mg/dL)		
Résultats Fibroscan		
Elasticité hépatique, moy (rang) (kPa)	8,4(3,4-32,1)	0,987
• F0-1,n (%)	6 (4,1)	0,831
• F2,n (%)	40 (27,3)	
• F3,n (%)	8 (5,4)	
• F4,n (%)	92 (63)	

→ les valeurs CAP étaient significativement corrélées à l'indice de masse corporelle ($p < 0,001$) et le diabète ($p < 0,049$). En revanche, les valeurs CAP n'étaient pas corrélées avec les marqueurs biologiques ainsi que l'élasticité.

IX. Valeurs CAP pour l'évaluation de la stéatose

Les valeurs du CAP de chaque degré de stéatose sont représentées dans la figure 6.

La médiane des valeurs du paramètre d'atténuation contrôlé définie pour chaque degré de stéatose et exprimé en dB/m sont:

- 201,9 en cas d'absence de stéatose « S0 »
- 248,5 dans le cas de la stéatose minime S1
- 273,7 dans le cas de la stéatose modérée S2
- 331,0 dans le cas de la stéatose sévère S3.

Il y avait des différences statistiquement significatives entre les valeurs CAP pour S0 et S1 ($P < 0,0001$), S0 et S2 ($P < 0,0001$), et S0 et S3 ($P < 0,0001$).

Une stéatose sévère a été notée chez 20 % de nos patients.

Une stéatose a été retrouvée (83,3% des cas) par le paramètre d'atténuation contrôlé chez 45 patients initialement référés avec le diagnostic de NASH. 66,6% d'entre eux avaient une stéatose sévère S3.

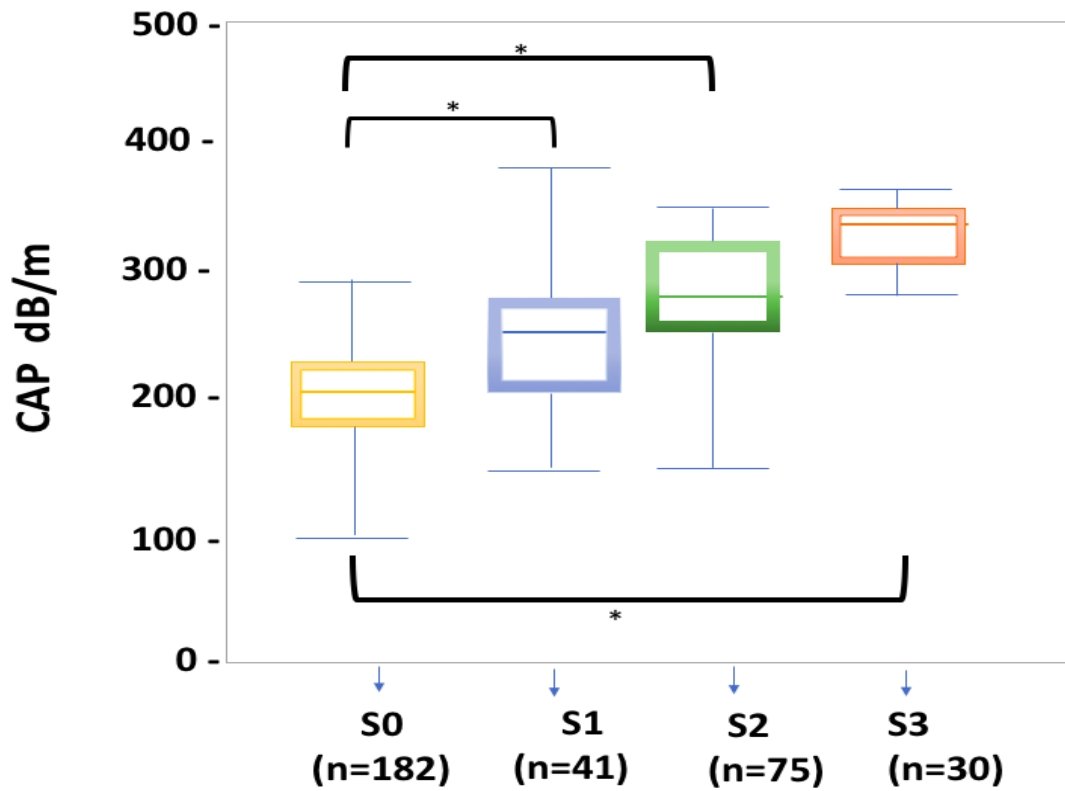


Figure 14 : Distribution du CAP pour chaque degré de stéatose.

Le bas et le haut de chaque case représentent les 25e et 75e percentiles, donnant l'intervalle interquartile.

La ligne traversant la case indique la médiane et les barres d'erreur indiquent les 10e et 90e centiles. * P < 0,0001.

X. Corrélation stéatose – Échographie

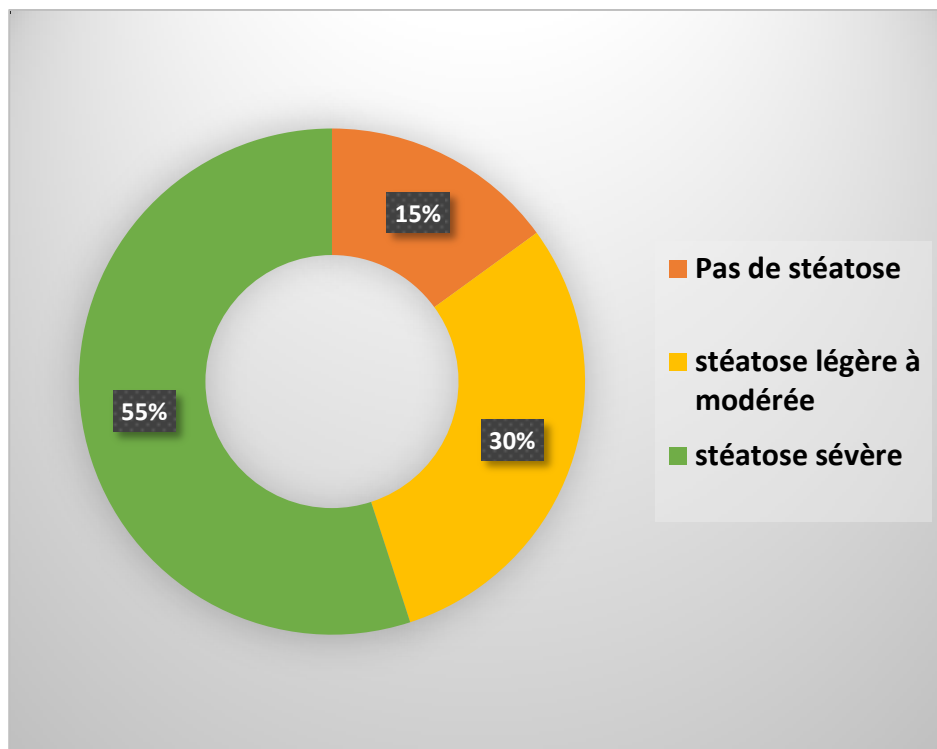


Figure 15 : Répartition des patients selon la présence de stéatose au Fibroscan ®

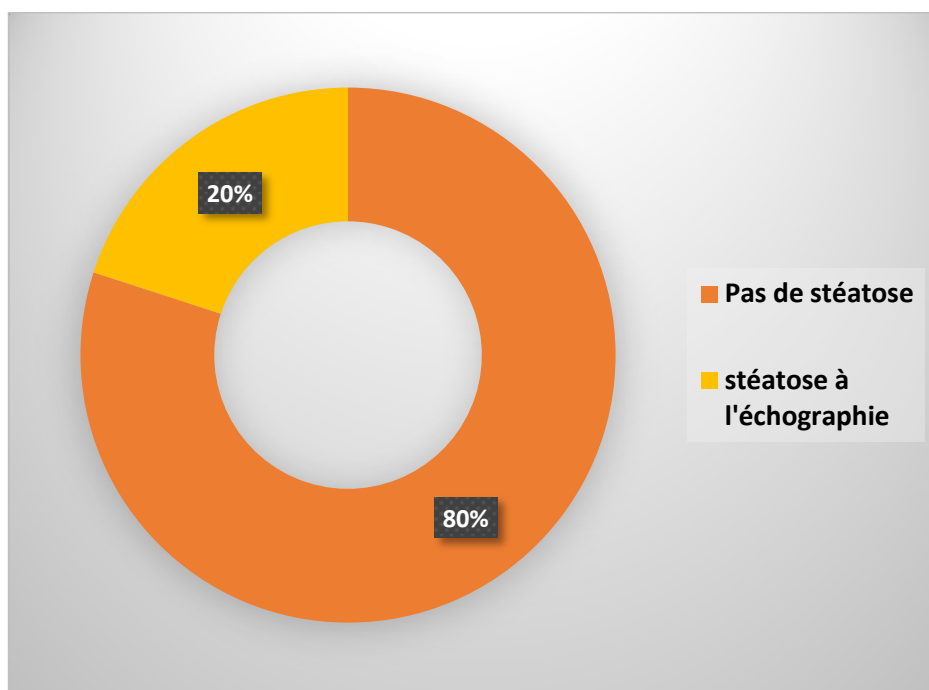


Figure 16 : Répartition des patients selon La présence de stéatose à l'échographie

- 85% des patients avec stéatose et 55% des patients avec stéatose sévère diagnostiqués par CAP, n'avaient pas de stéatose hépatique à l'échographie.
- En outre, 97% des patients sans stéatose hépatique par CAP n'étaient pas non plus stéatosiques à l'échographie.

Il existe une corrélation statistiquement significative entre l'existence d'une stéatose hépatique à la fois au Fibroscan et à l'écho abdominale (p=0,003)

XI. Corrélation CAP biomarqueurs

Tableau 4 : Corrélation CAP biomarqueurs

	Stéatose modéré à sévère		P
	>S2	<S2	
Fatty liver index	43	10	<0.002
NAFLD Fatty Liver Sscore	33	21	0,07
Hepatic Steatosis Index	35	29	0,06

Il existe une corrélation statistiquement très significative entre le FLI et le paramètre d'atténuation contrôlé « CAP » à l'inverse du NAFLD fatty liver score et l'hépatite steatosis index

The word "DISCUSSION" is centered on the page, enclosed within a decorative border. The border consists of four ornate, symmetrical floral corner ornaments, one in each corner, rendered in a light blue color. The word "DISCUSSION" is written in a bold, blue, serif font.

DISCUSSION

I. I NAFLD/NASH

Généralités

La stéatose hépatique se caractérise par une concentration importante de triglycérides au niveau des cellules hépatocytaires.

On distingue 2 grandes entités: la stéatose hépatique non alcoolique qui est la NAFLD et stéatose hépatique alcoolique nommé NASH. La pathogénie de la stéatose regroupe de multiples étiologies ; médicamenteuses (chimio induite), métaboliques, virales (VHC) et nutritionnelles.

Sa progression naturelle dépend de la cause et des facteurs associées à savoir, l'existence d'une fibrose, la présence de l'inflammation, qui peuvent évoluer vers un stade de cirrhose et d'insuffisance hépatique (17)

La NAFLD (stéatose hépatique) est définie par la concentration importante de graisse. La stéatose hépatique alcoolique (NASH) est caractérisé par la présence de lésion hépatocyttaire et une inflammation. Elle est nommé stéatohépatite.

L'insulinorésistance (IR) est associé à la NAFLD et La Nash primaire et non pas secondaire (qui est rare chez la personne âgé). Des causes chirurgicales, médicale ou médicamenteuses y sont incriminés.

la NAFLD / NASH compte tenu de son importante prévalence peut être liés à multiples hépatopathies chroniques : hépatite alcoolique, HVC, maladie de surcharge, et qui peuvent être des facteurs aggravant les lésions hépatocytaires (18).

Epidémiologie

A l'heure actuelle La prévalence de la NAFLD est de l'ordre de 25%.

Les pays où le taux est le plus élevés sont respectivement : le Moyen-orient (33%) l'Amérique du Sud (30%), l'Asie (28%), les USA (24%), l'Europe (21%)

En revanche en Afrique la prévalence de la NAFLD n'est que de 13%.

L'évaluation de la prévalence de stéatohépatite non alcoolique (NASH) est plus délicate à édifier, car une PBH est obligatoire dans ce cas. La prévalence de la stéatose hépatique suit une courbe équivalente à celle de l'obésité. 2/3 des patients avec un IMC>30kg/m² ont une NAFLD. La prévalence de cette dernière arrive parfois a 90% chez les patients avec obésité morbides. La prévalence de la stéatose hépatique est élevé chez les malades qui ont un diabète de type 2 et porte sur 2/3 % des malades. La présence d'un Diabète

Type 2 aggrave rapidement l'évolution de la stéatose hépatique vers la stéatohépatite non alcoolique et représente un FDR de stéatohépatite non alcoolique, de fibrose extensive ainsi que de mortalité.(17) La prévalence de la NAFLD également de la stéatohépatite non alcoolique est en recrudescence au niveau mondiale, et ceci est dû à la croissante augmentation du syndrome dymétabolique. Des études transversales ont montré une association causale entre l'aggravation du syndrome dysmétabolique et l'apparition de la stéatose hépatiques (41),(42),(43).

La prévalence de la stéatose hépatique augmente avec le DT2, l'hyperTG, l'âge, et l'obésité. L'obésité, se caractérise par un tour de taille augmenté, et est aussi considéré comme un FDR pour la NAFLD.

La stéatose hépatique(NAFLD) constitue l'atteinte hépatique la plus prépondérante dans l'occident, touchant jusqu'à 45 % des adultes en fonction du mode de diagnostic, de l'ethnie, du sexe et de l'âge.

La NAFLD est considéré actuellement une vraie pathologie causale de l'hépatopathie chronique au stade avancé, mais également de CHC et de cirrhose. La stéatohépatite non alcoolique étant la plus importante.

La NASH et la NAFLD peuvent évoluer vers une cirrhose et un CHC dans 4 à 15% des cas.

Par conséquent, une stéatose hépatique sur un foie de cirrhose est considéré comme facteur de risque d'évolution vers le CHC .

Histoire naturelle

Traditionnellement, la stéatose hépatique simple ou NAFLD est encore bénigne. Cependant, dans 20 à 30% des cas, la NAFLD peut évoluer en NASH. Certains facteurs de risque d'évolution vers la stéatohépatite non alcoolique et la fibrose ont été décrits, comme l'existence d'un Diabète Type 2, un sd métabolique et un BMI>30. Les patients suivis pour stéatohépatite non alcoolique sont à risque d'évoluer vers une fibrose hépatique, qui évolue vers une fibrose hépatique en moyenne tous les 7 ans.

Cependant, une progression plus rapide est possible et environ 20% des patients stéatohépatite non alcoolique NASH évoluent vers une cirrhose dans les 10 ans environ. Jusqu'à présent, les facteurs émanant à une évolution rapide vers la fibrose ne sont pas encore élucidés. Les malades ayant une cirrhose du foie ont un risque accru de Carcinome

hépatocellulaire , qui augmente d'environ 3 % à 5 % chaque année. Cependant, environ un tiers des Carcinome hépatocellulaire arrivent chez des malades atteints de stéatose hépatique sans cirrhose hépatique.

Dans la littérature, les différents essais cliniques montrent que la NASH peut être améliorée voire guérie, mais elle peut également améliorer les stades de la fibrose, y compris les patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose du foie.

Les résultats d'une récente méta-analyse de Dulai et al. Il montre que les patients NAFLD atteints de fibrose avancée ont un risque exponentiellement accru de mort hépatique. En plus des complications hépatiques, la présence d'une fibrose avancée est également étroitement liée au risque accru d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels (19).

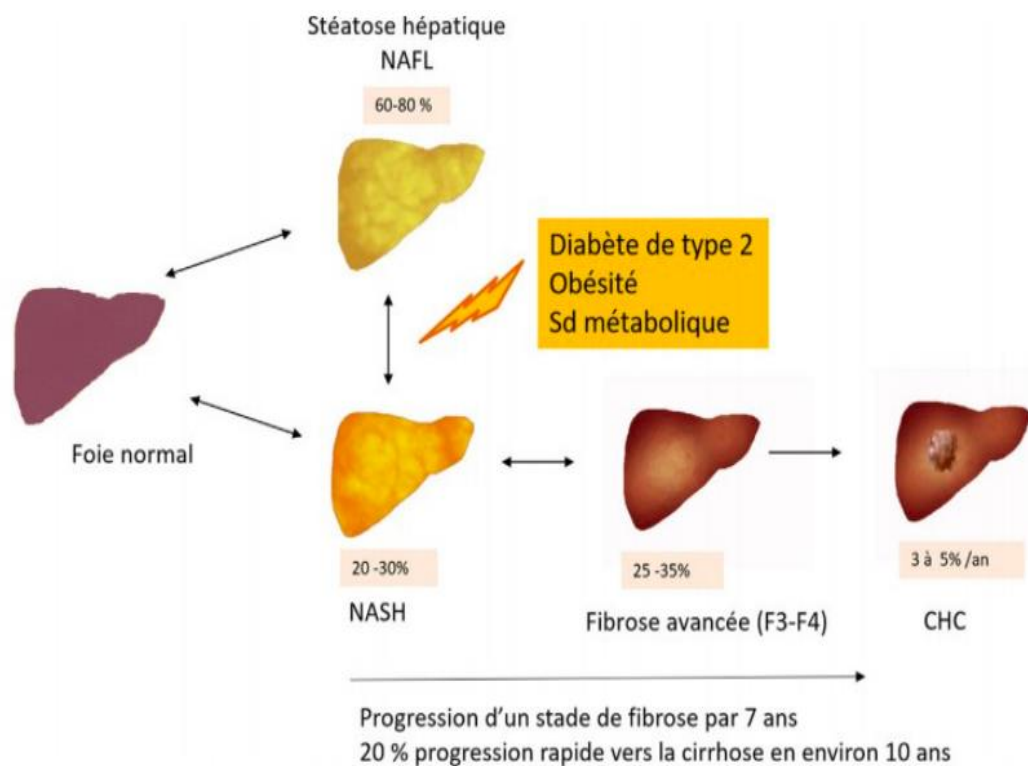


Figure 17 : Progression de la stéatose hépatique(19)

FDR et causes de la NAFLD :

a) NAFLD :

La NAFLD est la stéatose hépatique la plus courante, affectant 30 à 40 % des hommes et 15 à 20 % des femmes dans la population générale. Elle est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique et est étroitement liée

à l'insuline, à l'athérosclérose, à l'obésité, à la dyslipidémie et à l'hypertension artérielle.

Le FDR le plus influent est la présence de preuves histologiques d'"inflammation du foie". Les autres facteurs associés à l'évolution de la maladie ou à la fibrose avancée sont :

- ❖ Age avancé
 - ❖ DT2
 - ❖ Le taux de transaminases > 2 fois la limite supérieure de la normale
 - ❖ Ballonisation des hépatocytes, Mallory hyaline ou fibrose PBH
 - ❖ IMC supérieur à 28 kg/m²
- Consommation excessive d'alcool

La consommation de café est associée à un risque moindre de progression (22).

b) Causes toxiques :

La consommation d'alcool à long terme est l'une des causes de la NAFLD: Environ 90% des malades alcooliques souffrent de stéatose hépatique. Il a été prouvé qu'une consommation quotidienne de 30 grammes d'alcool accélère l'apparition des lésions chroniques et de cirrhose hépatique chez les malades alcooliques.

c) Causes métaboliques :

Les anomalies métaboliques congénitales comprennent la lipoprotéïnémie anabolique, la galactosémie, la maladie du stockage du glycogène, l'intolérance héréditaire au fructose, l'homocystinurie, etc. Les troubles métaboliques acquis sont représentés par les maladies inflammatoires de l'intestin, le pontage jéjuno-iléum, le Kwashiorkor et l'émaciation, la cachexie et la nutrition parentérale totale.

d) Causes virales :

La stéatose est associée souvent au virus C (VHC), surtout le génotype 3. Dans la littérature La prévalence de la NAFLD dans l'hépatite C chronique est estimée entre 41 à 81 %. Le mécanisme possible de la stéatose hépatique dans les hépatites C est l'effet sur la graisse de la protéine du virus du VHC ou d'une insulinoresistance.

e) **Causes médicamenteuses :**

La NAFLD est définie comme un effet indésirable à certains médicaments, comme, l'acide valproïque, la dexaméthasone, le méthotrexate, le tamoxifène l'acide acétylsalicylique et la tétracycline. Dans la NAFLD d'origine médicamenteuse, la stéatose peut être microvésiculaire ou macrovésiculaire (13).

physiopathologie

La pathogenèse de la NASH est un processus complexe qui implique l'interaction entre des mécanismes multiples, expliquant le caractère « systémique » de la maladie. Il est essentiel de comprendre les mécanismes responsables du développement et de la progression de la maladie car cela permet non seulement d'identifier les patients à risque mais aussi d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

1) Accumulation de TG dans le foie et lipotoxicité :

L'accumulation de triglycérides dans le foie est plus **un marqueur de l'insulinorésistance (IR)** et représente plutôt une réponse adaptative à l'augmentation du flux des acides gras libres (AGL) vers le foie.

-L'accumulation de TG dans le foie, résulte :

- D'un excès du flux d'acides gras libre vers le foie,
- D'une augmentation de synthèse hépatique (synthèse de novo d'acides gras),
- D'un défaut d'oxydation ou d'un défaut de sécrétion des lipoprotéines (VLDL).

-A savoir que :

- ✓ **En phase Phase post prandiale:** les TG arrivant de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons.
- ✓ **Dans les phases interprandiales :** les acides gras arrivant essentiellement du tissu adipeux.

Ceci est expliqué entre autres par le stress oxydant, la peroxydation lipidique et d'autre part par des cytokines d'origine intrahépatique ou adipeuse , comme le TNF alpha

a) Rappel :

L'insuline est une hormone ubiquitaire, stimule la glycogénèse, la lipogénèse et la synthèse protéique. Elle a une action anti apoptotique et régule l'autophagie. L'IR est causé en partie par un déficit de phosphorylation des protéines IRS (insulin receptor substrate) IIaire à l'action de signaux inhibiteur sur les tyrosines kinase.

Les médiateurs de ce signal inhibiteur sur le récepteur membranaire à l'insuline sont les acides gras, le glucose, l'acétylCoa, et quelques cytokines inflammatoires comme le $TNF\alpha$, l'IL1... (34)

b) L'insulinorésistance (IR) : Entraîne

Une diminution de la captation du glucose par le tissu adipeux, ce qui inhibe la production de TG, et diminue l'effet antilipolytique de l'insuline.

- L'augmentation du flux d'acides gras vers le foie est liée à l'effet « qualité » d'une part, et d'autre part, l'augmentation de la lipolyse, qui est liée à la diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline.

- Favoriser l'hypertrophie des cellules graisseuses et l'infiltration des macrophages, modifier les caractéristiques de sécrétion des adipocytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, notamment en augmentant la sécrétion de $TNF\alpha$ et d'IL-1, empêchant ainsi l'effet de l'insuline sur les tissus et maintenant l'inflammation locale et systémique.

- Une inactivation de certains facteurs de transcription tels récepteurs PPAR gamma) qui engendrera une augmentation de la bêtaoxydation, l'exportation des TG et la diminution de l'expression de $TNF\alpha$.

- Une déficience de la synthèse de l'apo B-100 du fait de l'action combinée de l'IR et du $TNF\alpha$, ce qui entraîne une diminution de l'exportation de ces acides gras sous forme de VLDL.

Inhibe la gluconéogenèse hépatique.

Les adipokines : provenant de la graisse viscérale (adiponectine, leptine) jouent également un rôle. En effet, le dysfonctionnement du tissu adipeux par l'insulinorésistance entraîne une diminution de leur sécrétion.

b) La lipogenèse hépatique de novo:

- Favorisée par la surexpression de certains facteurs de transcription tels que sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) ou l'apport excessif de fructose

- Les AGL en excès sont dégradés par bêta-oxydation mitochondriale ou ré-estérifiés en TG et ensuite éliminés en tant que VLDL.

- L'accumulation des AGL dans le foie, induit également l'expression du $TNF\alpha$, entraînant un état inflammatoire chronique

c) La lipotoxicité hépatique :

Un excès d'AGL provenant de graisse alimentaire ou du tissu adipeux ou de la lipogenèse hépatique de novo sous l'action entretenue d'une insulino-résistance entraîne :

Un dépassement des possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale avec accumulation d'AGL dans le foie

Les AGL cumulés ont un **effet toxique** sur les cellules hépatiques en raison de leur possible **peroxydation**.

Des altérations membranaires seront induites et la production de métabolites réactifs, comme le malondialdéhyde (MDA), ou le 4-hydroxynonanal seront responsables d'une altération du métabolisme cellulaire

Les **métabolites toxiques des AGL** favorisent le stress oxydatif conduisant à l'apparition des lésions de lipotoxicité (inflammation et nécrose hépatocytaire qui peuvent aboutir à **des phénomènes d'apoptose ou d'une mort cellulaire**)

2) Rôle des facteurs génétiques : A ce jour, il est de plus en plus reconnu que la NALF et sa progression vers la NASH sont le résultat de l'interaction entre plusieurs facteurs génétiques et environnementaux et des facteurs liés à l'hôte. Les études génétiques ont identifié plusieurs gènes en rapport avec la pathogenèse de la NALFD

- **La PNPLA3 (adiponutrine)** est un gène localisé sur le **chromosome 22** qui contrôle le flux des AGL vers le foie ainsi que l'expression de certains facteurs de transcription et récepteurs nucléaires qui interviennent dans le métabolisme lipidique. Le résultat est l'accumulation des lipides dans le foie. Les sujets ayant le polymorphisme GG rs738409 sont à risque de développer une maladie plus sévère.
- **TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2)** a été aussi associé avec la sévérité des lésions histologiques dans la NAFLD et la fibrose avancée.

3) Rôle du microbiote intestinale : Il a été récemment suggéré qu'en plus de l'axe foie-tissu adipeux, l'axe foie-microbiote intestinal pourrait jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de la NAFLD

- **La dysbiose** et en particulier la diminution de la diversité microbienne, avec **l'augmentation de Firmicutes et diminution de Bacteroides** joue un rôle important au cours de la NAFLD.
- **L'augmentation de la perméabilité intestinale** entraîne une translocation de LPS (lipopolysaccharides) dans le flux portal. La liaison du LPS sur son récepteur spécifique des cellules de Kupffer déclenche l'activation précoce de la voie NF-κB et la production de cytokines inflammatoires telles que le TNF alpha, IL-6, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) responsables des dommages hépatiques.

Le microbiote intestinal pourrait être utile pour la stratification du risque des patients atteints de NAFLD. Sa manipulation pourra probablement aider à prévenir la progression de la maladie vers la NASH (implication IR)

4) Mécanismes de la progression vers la fibrose :

L'inflammation chronique associée à l'insulinorésistance et à la dysfonction du tissu adipeux , ainsi que le microbiote intestinal jouent un rôle majeur dans l'activation des cellules étoilées hépatiques (notamment les cellules de Kupffer, les cellules étoilées et les cellules T) et dans la production de matrice extracellulaire (fibrose). L'identification des stimuli précoces de la fibrogenèse dans le contexte de l'insulinorésistance est essentielle pour une intervention thérapeutique antifibrosante efficace.

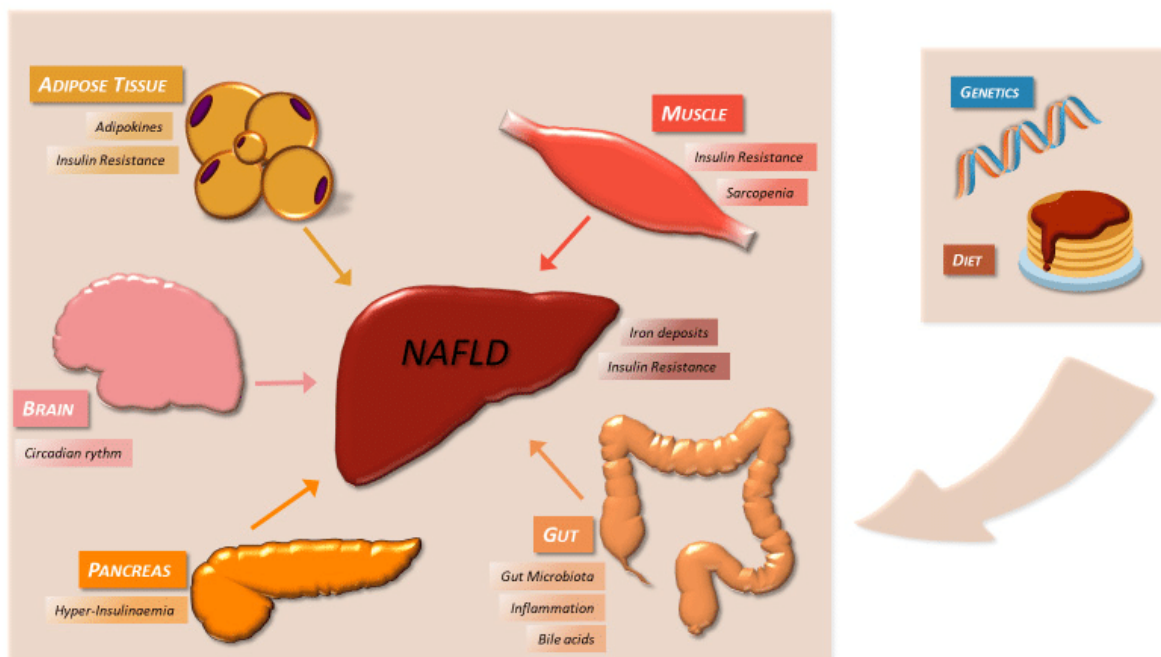


Figure 18 : Facteurs responsable de « la pathogénèse à coup multiple »(21)

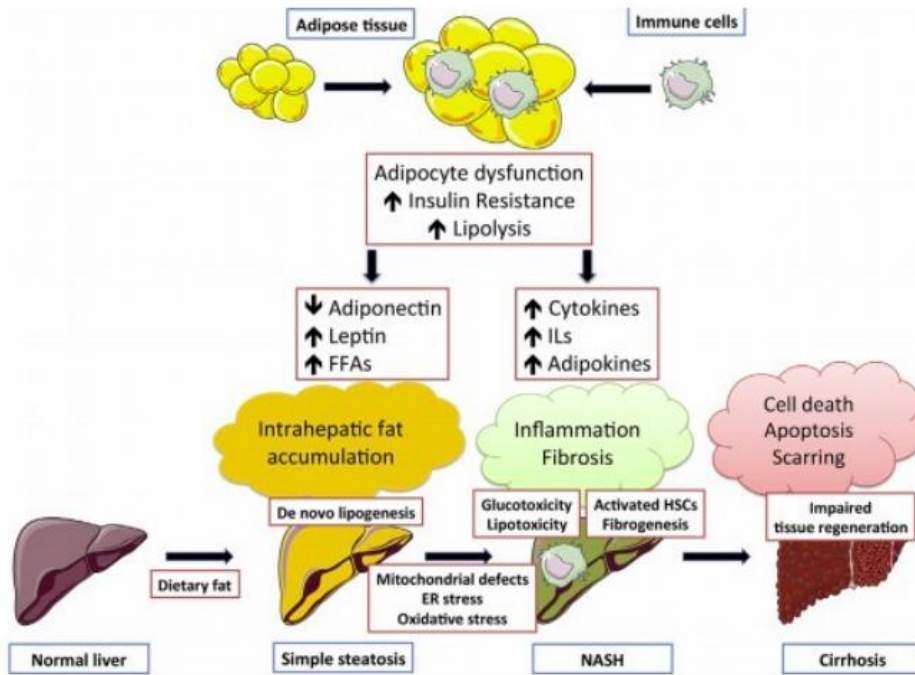


Figure 19 : Obésité et NASH/NAFLD (23)

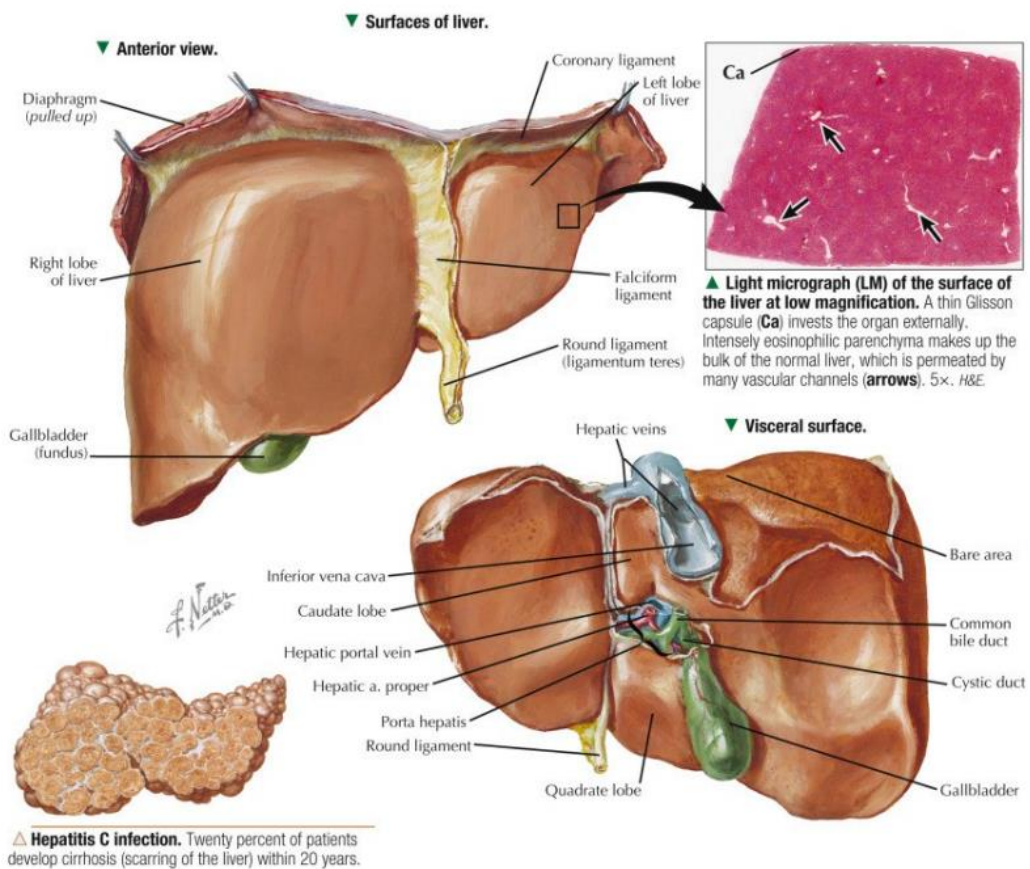


Figure 20 : Schéma du foie (24)

L'architecture hépatique est constituée de : Vaisseaux emmenant le sang à l'extérieur du foie, espaces portes, et de veinules et veines hépatiques), qui sont espacés dans tous les lobes du foie.

L'espace porte est formé par :

- ❖ Artérioles hépatiques : présentent généralement individuellement et drainant le sang vers le réseau sinusoidé
- ❖ Canaux biliaires interlobulaires: entre une et parfois 2 par structure portale
- ❖ Veinules portales: structure vasculaire unique assurant une communication directe avec les sinusoides
- ❖ Tissu fibro-conjonctif
- ❖ Cellules inflammatoires cellulaires : Composées d'un nombre limité de lymphocytes, rarement observés dans les foies sains(26)

Le système vasculaire hépatique

Le système circulatoire du foie est différent de celui de tout autre organe. Le fait que la majorité de l'approvisionnement en sang du foie soit du sang veineux est d'une grande importance. Le schéma de la circulation sanguine dans le foie peut être résumé comme suit :

Environ 75 % du sang entrant dans le foie est du sang veineux provenant de la veine porte. Il est important de noter que tout le sang veineux provenant de l'intestin grêle, de l'estomac, du pancréas et de la rate converge vers la veine porte. L'une des conséquences de ce phénomène est que le foie est le premier à recevoir tout ce qui est absorbé dans l'intestin grêle, qui, comme nous le verrons, est l'endroit où pratiquement tous les nutriments sont absorbés.

Les 25 % restants de l'apport sanguin au foie sont constitués de sang artériel provenant de l'artère hépatique.

Les branches terminales de la veine porte hépatique et de l'artère hépatique se vident ensemble et se mélangent lorsqu'elles pénètrent dans les sinusoides du foie. Les sinusoides sont des canaux vasculaires distensibles bordés de cellules endothéliales hautement fenêtrées ou "trouées" et délimités circonférentiellement par des hépatocytes. Lorsque le sang circule dans les sinusoides, une quantité considérable de

plasma est filtrée dans l'espace situé entre l'endothélium et les hépatocytes (l'"espace de Disse"), fournissant ainsi une fraction importante de la lymphe de l'organisme.

Le sang traverse les sinusoides et se déverse dans la veine centrale de chaque lobule.

Les veines centrales se rejoignent en veines hépatiques, qui quittent le foie et se jettent dans la veine cave.

Le système biliaire

Le système biliaire : série de canaux et de conduits qui transportent la bile - un produit sécrétoire et excréteur des hépatocytes - du foie vers la lumière de l'intestin grêle. Les hépatocytes sont disposés en "plaques", leurs surfaces apicales faisant face et entourant les sinusoides. Les faces basales des hépatocytes adjacents sont soudées par des complexes de jonction pour former des canalicules, le premier canal du système biliaire. Un canalicule biliaire n'est pas un conduit, mais plutôt l'espace intercellulaire dilaté entre des hépatocytes adjacents.

Les hépatocytes sécrètent la bile dans les canalicules, et ces sécrétions s'écoulent parallèlement aux sinusoides, mais dans le sens inverse de celui du sang. Aux extrémités des canalicules, la bile s'écoule dans les canaux biliaires, qui sont de véritables conduits tapissés de cellules épithéliales. Les canaux biliaires commencent donc très près des branches terminales de la veine porte et de l'artère hépatique, et ce groupe de structures est un repère important et facile à reconnaître dans les coupes histologiques du foie - le regroupement du canal biliaire, de l'artériole hépatique et de la veine porte est appelé triade porte.

Les petits canaux biliaires, ou ductules, s'anastomosent en canaux de plus en plus grands, formant finalement le canal biliaire commun, qui déverse la bile dans le duodénum. Un sphincter connu sous le nom de sphincter d'Oddi est présent autour du canal biliaire commun lorsqu'il pénètre dans l'intestin.

La vésicule biliaire est une autre structure importante du système biliaire de nombreuses espèces. Il s'agit d'une structure en forme de sac qui adhère au foie et qui possède un canal (canal cystique) qui mène directement au canal biliaire commun. Pendant les périodes où la bile ne s'écoule pas dans l'intestin, elle est détournée vers la

vésicule biliaire, où elle est déshydratée et stockée jusqu'à ce qu'elle soit nécessaire.

Architecture hépatique

Le foie est recouvert d'une capsule de tissu conjonctif qui se ramifie et s'étend dans toute la substance du foie sous forme de septae. Cet arbre de tissu conjonctif fournit un échafaudage de soutien et l'autoroute le long de laquelle les vaisseaux sanguins afférents, les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires traversent le foie. En outre, les feuillets de tissu conjonctif divisent le parenchyme du foie en très petites unités appelées lobules.

Le lobule hépatique est l'unité structurelle du foie. Il consiste en un arrangement grossièrement hexagonal de plaques d'hépatocytes rayonnant vers l'extérieur à partir d'une veine centrale au centre. Aux sommets du lobule se trouvent des triades portales régulièrement réparties, contenant un canal biliaire et une branche terminale de l'artère hépatique et de la veine porte. Les lobules sont particulièrement faciles à voir dans le foie de porc car, chez cette espèce, ils sont bien délimités par des septae de tissu conjonctif qui s'invaginent à partir de la capsule.

Structure du tissu hépatique

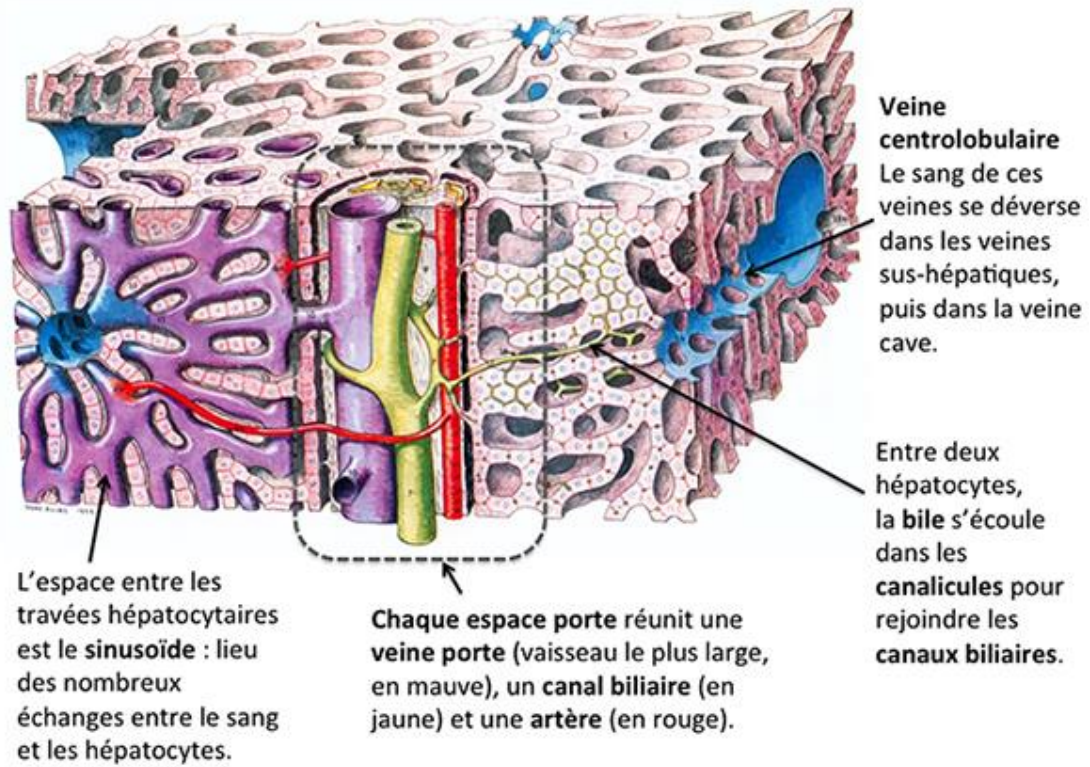


Figure 21 : Architecture du foie normale (29)

anatomie microscopique du foie

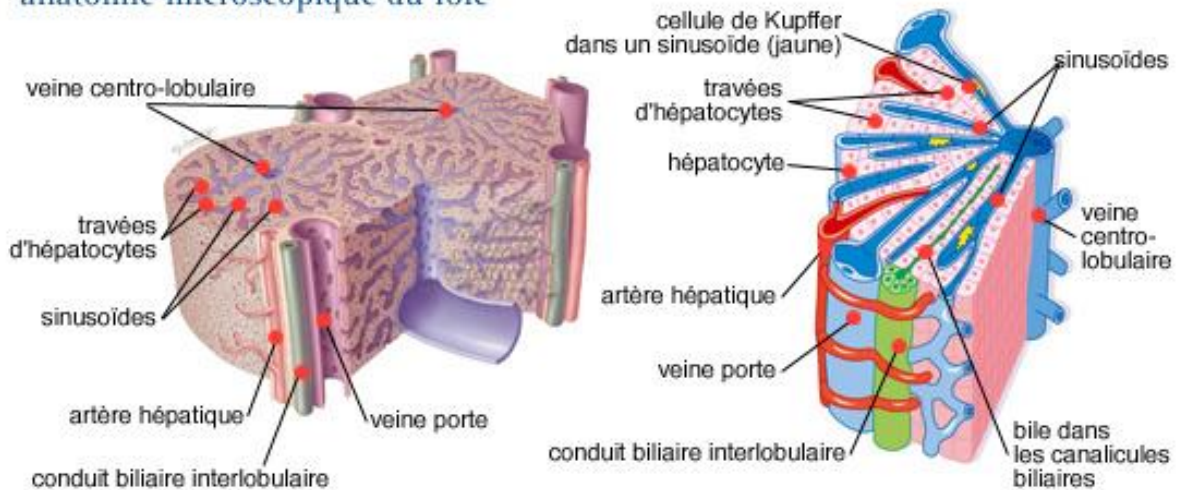


Figure 22 : Espace porte (29)

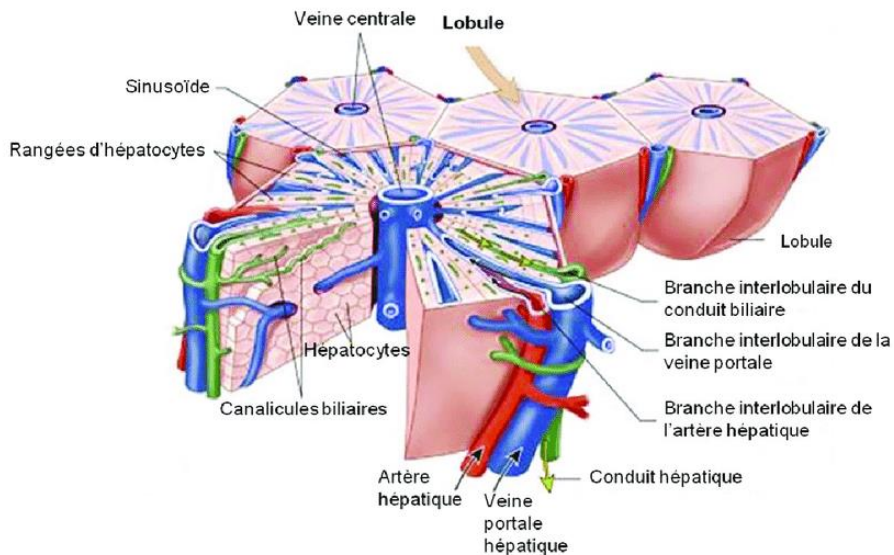
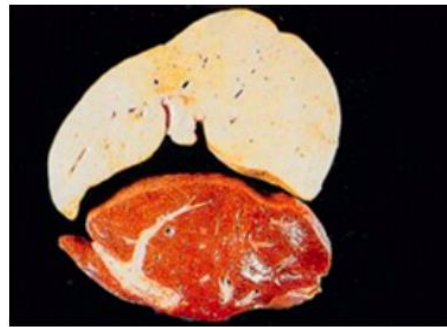
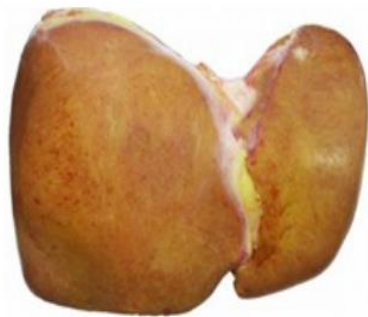


Figure 25 : lobule du foie



a) Stéatose hépatique :

La concentration de lipides au niveau du foie entraîne une expansion du volume du foie, le bord antérieure s'arrondit et le poids hépatique augmente de volume. La surface devient brunâtre à jaune pâle avec une consistance pâteuse du parenchyme hépatique. La consistance devient plus ferme dans les situations avancé (28)

La NAFLD se définit À L'histologie par une accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes. Cette concentration lipidique au niveau du foie peut être diffuse ou localisé, voire multifocale.

À partir de 5% d'accumulation de lipides au niveau hépatocytaires stéatose hépatique pathologique apparait.

Les gouttelettes lipidiques contiennent du cholestérole, phospholipides et TG.

Stéato-hépatite (NASH) : complication nécrotico-inflammatoire de la stéatose, touchant plus de 5% des hépatocytes. Elle se caractérise par la présence de :

Eléments essentiels au Dg

- Stéatose : d'intensité variable, surtout macrovacuolaire, prédominant dans la région centrolobulaire
- **30% des hépatocytes doivent être atteint pour retenir le Dtc de stéatohépatite**
- Infiltrat inflammatoire
- Ballonisation hépatocytaire
- Rarement : fibrose péri-sinusoïdale centro-lobulaire
- Corps de Mallory (amas de kératine), hépatosidérose

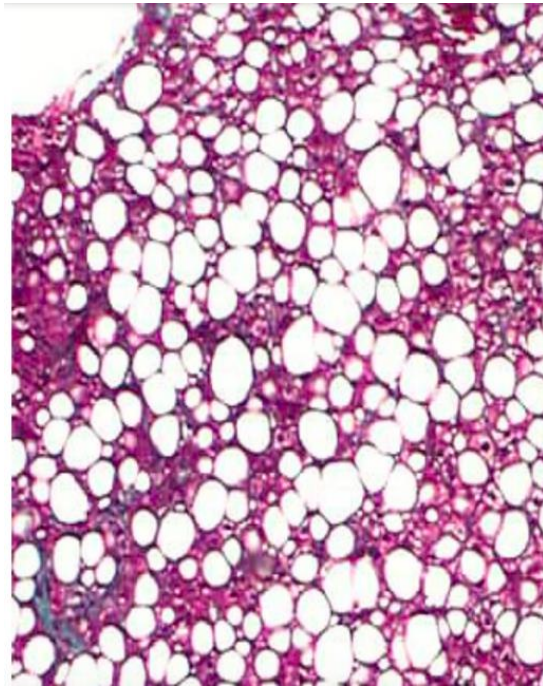


Figure 23 : Coupe histologique d'un foie de stéatose .

Au cours de la stéatose macrovacuolaire, la vacuole lipidique occupe presque la totalité du cytoplasme, repoussant le noyau vers la périphérie, ces cellules peuvent apparaître comme des adipocytes .

La stéatose microvésiculaire quant à elle est une forme où le cytoplasme des cellules hépatocytaires est remplacé par de multiples vacuoles, donnant un aspect mousseux à la cellule

Classification histologiques :

- **2005 : Le score d'activité ou NAS (NAFLD activity score)** : tient compte du degré de stéatose (0—3), d'inflammation (0—3) et de ballonisation (0—2).

*Stéatose		*Ballonisation		*Inflammation lobulaire	
< 5%	0	absente	0	absente	0
5-33%	1	un peu	1	< 2 foyers / champ x 200	1
> 33-66%	2	beaucoup	2	2-4 foyers / champ x 200	2
> 66%	3			> 4 foyers / champ x 200	3

score ≥ 5 : NASH
 score 3-4 : borderline
 score < 3 : pas de NASH

- **L'intensité de la fibrose est classée de 0 à 4 :**

- Stade 0 : pas de fibrose,
- Stade 1 : fibrose périsinusoïdale ou périportale
- Stade 2 : fibrose périsinusoïdale et périportale,
- Stade 3 : fibrose en pont,
- Stade 4 : cirrhose.

2012 : Scores SAF (Stéatose Activité Fibrose) : est une alternative intéressante avec une bonne reproductibilité et apporte une description complète et plus précise des lésions.

-

Les scores S.A.F.

Stéatose %	Activité NAS (NASH-CRN)	Fibrose Kleiner et al.
0-3	0-8	0-4
0: < 5 %	Stéatose: 0-3	0: normal
1: 5-33 %	+ Ballonisation: 0-2	1: central (1a,b), portal (1c)
2: 34-66 %	+ Inflammation : 0-3	2: central + portal
3: 67-100 %		3: septa fibreux
		4: cirrhose

Il n'existe pas de critères diagnostique clairement établi pour un diagnostic certain de NASH, mais 2 caractéristiques sont édifiés qui: l'inflammation lobulaire et la ballonisation, ils sont des critères obligatoires pour le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique.

la ballonisation hépatocytaire reste donc une caractéristique importante et obligatoire pour le diagnostic de la NASH (28,32).

L'inflammation hépatique :

L'inflammation est une réponse physiologique à une lésion tissulaire ou à une infection. ou à une infection, qui conduit à la sécrétion de divers médiateurs médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines, les chimiokines et les eicosanoïdes, qui coordonnent les mécanismes de défense cellulaire et la tissu. La persistance de l'activité inflammatoire dans le temps entraîne des changements inflammatoires chroniques qui exacerbent la exacerbent les lésions tissulaires et peuvent entraîner une réaction anormale de cicatrisation qui contribue, dans le cadre de la NAFLD, au développement de la NASH et de la fibrose hépatique.

Au développement de la NASH et de la fibrose hépatique. Les déclencheurs de l'inflammation du foie dans la NAFLD peuvent avoir leur origine à l'extérieur du foie (par exemple dans le tissu adipeux (TA) et l'intestin) et à l'intérieur de l'organe (par exemple, lipotoxicité, réponse immunitaire innée et voies de mort cellulaire). L'accumulation de triglycérides (TGs) dans le foie (stéatose) est considérée comme une réponse adaptative visant à compenser une teneur cellulaire accrue en acides gras non estérifiés (acides gras libres), qui sont transformés en un lipide stable et inerte, empêchant ainsi l'apparition de l'hépatocyte.

L'apparition de lésions hépatocytaires¹³. L'augmentation du flux d'acides gras d'acides gras vers les hépatocytes provenant de l'AT et de l'alimentation, ainsi qu'une ainsi que l'augmentation de la lipogenèse de novo (DNL) dans les cellules les principaux facteurs qui favorisent la synthèse des TG hépatiques.

Les mécanismes qui sous-tendent le développement de la stéatose. ont été excellemment examinés ailleurs. Ces facteurs sont multiples et diversifiés et diversifiés et peuvent agir de manière parallèle ou séquentielle et avec différentes hiérarchies dans le spectre de la maladie.

La Ballonisation hépatocytaire :

La ballonnisation hépatocytaire constitue la lésion hépatocytaire la plus importante dans la NASH.

Les mécanismes moléculaires responsables du changement cellulaire ne sont pas

clairement édifiés. Par ailleurs, plusieurs mécanismes ont été impliqués dont la rétention d'eau, la dilatation du réticulum endoplasmique et le stress oxydatif.

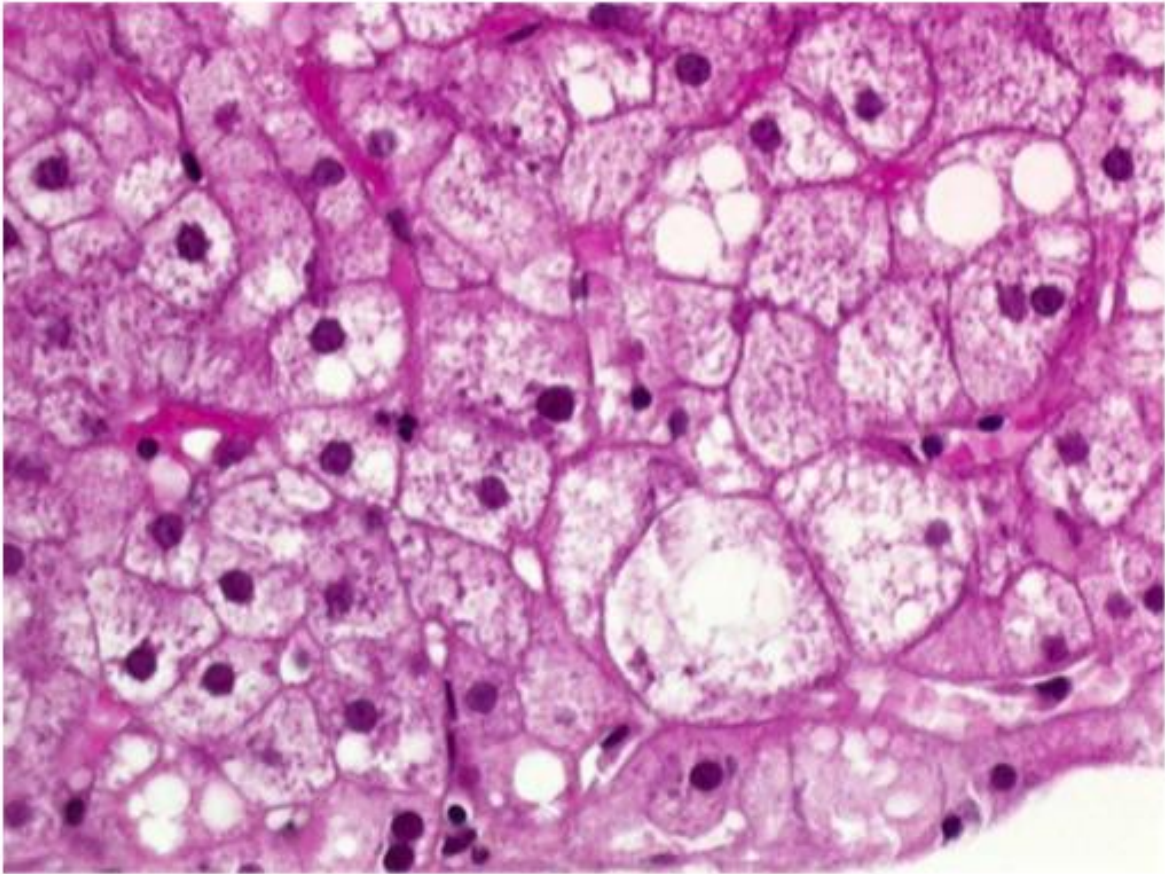


Figure 24 : Ballonisation hépatocytaire (32)

Tableau 5 : Caractéristiques histologique de la NASH

Caractéristiques requises pour le diagnostic histologique :

- stéatose (micro ou macrovesiculaire) >30%
- ballonnisation hépatocytaire+++

Autres caractéristiques retrouvés mais non nécessaires au diagnostic

- Inflammation lobulaire
- Corps de Mallory-Denk
- Lipogranulomes
- Corps apoptotiques
- Noyaux glycogéniques dans les hépatocytes périportaux
- Mégamitochondries
- Fibrose périsinusoïdale



Scores histologiques :

• **Le Nas score :**

Le score NAS représente la somme des scores de la stéatose et contient l'inflammation lobulaire et le ballonnement hépatocytaire, et varie de 0 à 8. Le diagnostic de NASH (ou, alternativement, de stéatose hépatique sans diagnostic de NASH) doit être posé en premier lieu, puis le NAS est utilisé pour classer l'activité. Dans l'étude de référence, les scores de NAS de 0-2 sont apparus dans des cas largement considérés comme non diagnostiques de NASH, les scores de 3-4 ont été répartis de manière égale entre ceux considérés comme non diagnostiques, limites, ou positifs pour la NASH. Les scores de 5-8 ont été obtenus dans des cas considérés comme largement diagnostiques de NASH.

• **Le SAF score :**

Les lésions hépatiques peuvent être décrites en utilisant le SAFscore qui dissocie le grade de stéatose, le grade d'activité et le stade de fibrose, un système de notation simple qui semble plus pertinent que la simple dichotomie des cas. semble plus pertinent que la simple dichotomie des cas selon la présence ou l'absence de NASH.

Selon la présence ou l'absence de NASH. En décrivant séparément les principales

caractéristiques histopathologiques d'une manière pratique, le score SAF permet de faciliter l'évaluation de la NASH. En pratique, le score SAF permet de comparer facilement entre les biopsies et les changements observés dans les biopsies appariées au cours des essais cliniques. Le score SAF est capable de faire face à n'importe quel cas et permettrait éventuellement de retrouver la biopsie avec NAFLD (S1AanyFany) ou avec NASH (S1A2Fany) selon la définition donnée. En outre, le score SAF permet d'identifier des sous-groupes particuliers de patients difficiles à classer, tels que ceux qui présentent une stéatose et une fibrose périsinusoïdale, mais pas de lésions cellulaires ni d'inflammation lobulaire (S1A0F1).

Enfin, aucun système de notation n'est censé remplacer la description analytique de la biopsie, qui permet d'introduire plus de précision, mais le score SAF pourraient constituer un outils pratique pour les pathologistes qui simplifieraient la compréhension des lésions hépatiques par les hépatologues.

Diagnostic

Pour définir la NAFLD, il doit y avoir (50) des signes de d'une stéatose hépatique (SH), soit par imagerie, soit par histologie, et (52) l'absence de causes secondaires d'accumulation de graisse hépatique, comme une consommation importante d'alcool, l'utilisation à long terme d'un médicament stéatogène ou des troubles héréditaires monogéniques .

ou des troubles héréditaires monogéniques. Chez la majorité des patients, la NAFLD est généralement associée à des comorbidités métaboliques telles que l'obésité, le diabète sucré, et la dyslipidémie. La NAFLD peut être classée histologiquement en deux catégories : la stéatose hépatique non alcoolique (NAFL) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH ; tableau 2).

La NAFL est définie comme la présence de 5 % de HS sans preuve de lésion hépatocellulaire sous forme de ballonnement des hépatocytes. La NASH est définie par la présence de 5 % d'HS et d'une inflammation avec lésion hépatocytaire (par exemple, ballonnisation), avec ou sans fibrose.

→ Une NAFLD doit être recherchée (échographie abdominale et bilan hépatique) chez tout patient ayant une insulino-résistance (indice HOMA-IR élevé: [glycémie (mmol/L)*Insulinémie (mUI/L)/22,5] ≥ 2 a 3 – *le seuil optimal doit faire l'objet d'évaluations futures* –), un surpoids, une obésité, un sd métabolique, un dt2, une cytolysé chronique ou une hyperferritinémie . Inversement, la découverte à l'imagerie d'une stéatose hépatique (quel que soit le bilan hépatique) → doit faire rechercher les différents paramètres du syndrome métabolique.

CLINIQUE :

+Circonstance De Découverte :
Découverte fortuite lors de :

- Symptômes : fatigue, perte de poids, affaiblissement musculaire, malaise général poussant le malade à consulter

- Perturbat° du BH : La cytolysé hépatique est souvent modérée < 5N et surtout aux dépends des ALAT, Un taux ASAT/ALAT > 1 fait craindre la progression vers la cirrhose. A savoir qu'un taux normale de transa peut coexister avec des formes grave de stéatose hépatique.
- Hyperferritinémie ; le plus svt < 1000 µg/l avec un coeff de sat < 45%. Les causes d'hyperferritinémie Ilaire doivent être éliminées (un sd inflammatoire, une hyperthyroïdie, cancers, hémopathies, hémolyse, alcoolisme)
- Imagerie : le plus souvent foie brillant à l'échographie abdominale réalisée pour autre indicat°
- Au stade de cpc de la maladie : cirrhose (HMG), signes d'IHC ou d'http

+ Terrain :

- Rechercher une comorbidité hépatique :

La recherche et la quantification d'une prise d'alcool excessive (principal diagnostic différentiel et diagnostic parfois associé !) doivent être faites Les deux sociétés savantes définissent la « consommation excessive d'alcool » par un seuil de 20 g/jour pour les femmes et 30 g/jour pour les hommes.

Pas d'hépatopathie sous-jacente connue

Compte tenu de la fréquence de la NAFLD/NASH dans la population générale, l'élimination des autres causes d'atteinte hépatique doit être faite : HVB, HVC, atteinte médicamenteuse, hémochromatose, HAI.....

Tableau 1. Critères du syndrome métabolique (IDF worldwide definition ^{a)})

Tour de taille	≥ 94 cm pour les hommes (caucasiens) ≥ 80 cm pour les femmes
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mm Hg et/ou diastolique ≥ 85 mm Hg ou traitement anti-hypertenseur
Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dL (> 5,5 mmol/L) ou diabète de type 2
Triglycérides	≥ 150 mg/dL/ (≥ 1,7 mmol/L) ou traitement hypolipémiant
HDL-Cholestérol	< 40 mg/dL (< 1,0 mmol/L) pour les hommes < 50 mg/dL (< 1,3 mmol/L) pour les femmes

+ Examen clinique : doit être précédé par un bon interrogatoire

- Afin d'éliminer une NAFLD/NASH secondaire :

Avant de retenir le diagnostic de NAFLD/NASH « primitive », on doit vérifier l'absence de causes rares de NAFLD/NASH secondaires notamment : la prise de médicaments responsables d'une stéatose hépatique (corticoïde, amiodarone, oestrogène, tamoxifène, anti-proteases du VIH), une maladie de Wilson, une pullulation microbienne intestinale, une nutrition parentérale, une dénutrition sévère, une a/hypo-bétalipoprotéinémie, un hypopituitarisme ou une hypothyroïdie.

- Patients asymptomatiques le plus souvent ou douleur intermittente de l'HCD
- HMG possible chez environ moitié des cas
- Des signes d'IHC et/ou d'HTp sont exceptionnels
- Bosse de bison
- Excès pondéral : IMC > 25 kg/m², obésité > 30 kg/m², tout de taille/tour de hanche

- Plus d'1/3 ont des signes du sd métabolique (sus cités)
- Certains patients avec corpulence Nle, IMC<25 ont au moins un critère du Sd métabolique.

BIOLOGIE :

→ Bilan initial : comprends

BH non spécifique

- Transaminases ASAT/ALAT :
 - augmentées ds 40 à 90% des NASH
 - Augmentation modérée <5N, surtout ALAT
- GGT et PAL : parfois élevées mais <3N
- TP, Albumine, BD et BI : perturbés en cas de cirrhose évoluée

CRP : élément du Sd métabolique

IgA sérique : augmentés 25%

→ Ds le cadre de recherche du Sd métabolique :

GAJ : augmentée 30 à 50% des cas

Index HOMA : (glycémie [$\mu\text{mol/l}$] x insulinémie [$\mu\text{UI/l}$] à jeun/ 22,5) > 1,64 qui peut se simplifier par le produit de l'insulinémie par la glycémie, divisé par 22,5. Il fournit une estimat° indirect de l'IR chez les personnes non diabétiques.

Indice Homa 2,4 à 4 = résistance à l'insuline

Bilan lipidique complet : TG et LDL augmentées 20 à 80% des NAFLD

Bilan de surcharge en fer : Ferritinémie et CST augmentées ds 30 à 40% des NAFLD sans rapport avec une surcharge hépatique en fer.

Bilan thyroïdien : TSH, T3, T4

DOsage hormonale chez la femme : FSH, LH

→ Ds le cadre de l'élimination des autres causes de cytololyse chronique :

BH spécifique :

- Sérologies virale HVB, HVC : AgHbs, AgHbe, Ac anti Hbs, Ac antiHbe, Ac anti Hbc, Ac anti HVC
- Hépatites et cholangites autoimmunes : Ac anti LKM1, Ac anti muscle lisse non actine, Ac anti LC1, ac anti SLA, Ac anti nucléaire, Ac anti mitochondrie M2, pANCA
- Déficit en $\alpha 1$ antitrypsine
- Signes d'imprégnat° alcoolique (anamnèse, VGM, ASAT/ALAT)
- Selon les cas éliminer les autres causes : cuprurie, cuprémie, EPP..

→ Tests sanguins simple de fibrose :

- Les tests sanguins simples de fibrose les plus validés ds la stéatose hépatique sont :

le NAFLD Fibrosis Score « NFS » combinant (age, transaminase ,BMI, diabète, plq, alb) et le FIB4 (âge, transaminase et Plaquette)

- Nfs et FIB4 sont des tests simple dont l'interprétation se fait avec 2 seuils Dc.
- Le seuil inférieur de ces tests (NFS<-1,455, FIB4 <1,30) permet d'exclure la fibrose hépatique avancée F3/4 avec plus de 90% d'exactitude

- Un seuil supérieur (NFS>0,676, FIB4>2,67) est moins performant Entre les 2, il existe une zone grise (environ 30%) ds laquelle le diagnostic reste indéterminé.

➔ Tests sanguins spécialisés de fibrose (évaluation non invasive)

La plupart de ces marqueurs permettent de distinguer la présence d'une fibrose avancée de la fibrose minimale ou de l'absence de la fibrose ; certains permettent de distinguer entre les stades adjacents de fibrose. Fibromètre® : semble une meilleure performance Diagnostique pour évaluer la fibrose

- Associe plaquettes, TP, ASAT, $\alpha 2$ macroglobuline, acide hyaluronique, urée et âge dans les hépatites virales chroniques.

- Les valeurs diagnostiques sont de 0,89 pour discriminer un score METAVIR > 2

- Fibrotest-Actitest® :

- Combine 5 paramètres : α -2 Macroglobuline, Haptoglobine, Apo lipoprotéine A1, Bilirubine, GGT, et ajustement selon âge et sexe,
- Permet d'exclure une fibrose significative (METAVIR F2 à F4) avec une VPN de 100% et de l'affirmer avec une VPP de 90%,
- Résultats erronés en cas d'hémolyse, inflammation d'origine autre qu'hépatique.

- Hepascore®

- Associe l'âge, le sexe, l'acide hyaluronique, l' $\alpha 2$ macroglobuline, la bilirubine, GGT
- Les valeurs Dg sont de 0,82 pour un score METAVIR ≥ 2

➔ Evaluat° de la NASH :

- La cytokératine 18 (CK18) présente « une bonne performance diagnostique ». C'est un marqueur de l'apoptose des hépatocytes et de l'inflammation. Le risque de NASH est augmenté de 30% toutes les 50 UI/Litre.
- Le Nash test :
 - Combine 10 paramètres
 - Résultats erronés en cas d'hémolyse, hépatite aiguë, inflammat°, cholestase

➔ Evaluation de la stéatose :

- StéatoTest® : Dc de stéatose comprend en plus des six paramètres du Fibrotest-Actitest : L'IMC, le cholestérol, les triglycérides et la glycémie ajustés pour l'âge et le sexe. Non validé : limité par l'obésité
 - Validé dans : HVC, mie alcoolique du foie
 - Résultats erronés en cas d'hémolyse, hépatite aiguë, inflammation, cholestase

 Moyens classiques d'imagerie :

Aucun examen radiologique ne permet de distinguer une stéatose simple d'une NASH, sauf en cas de signes d'HTP ou de cirrhose.

- **Echographie abdominale** : simple, non invasive quoique opérateur dépendant

- Signes évocateurs :
 - ↑ échogénicité du foie (foie brillant) par rapport au cortex du rein droit

- Aspect flou des contours des vaisseaux
- Sensibilité 83%, spécificité 100 % pour le diagnostic de stéatose.
- Limite :
 - Ne quantifie pas la stéatose
 - Ne détecte pas une stéatose < **30%**
- **TDM abdominale** : Permet une analyse semi quantitative de la quantité de graisse intra hépatique.
 - La densité hépatique diminue proportionnellement à la quantité de graisse intra hépatique (1,6 UI /mg de TG intra-hépatique).

La prise de contraste précoce du foie est plus faible que celle de la rate
- **IRM abdominale:**
 - Dépiste et quantifie la SH (stéatose hépatique)+++
 - Différencie **stéatose focale/Tm** +++
 - La graisse hépatique provoque un **hyposignal en T1** puis **hypersignal en T2**

L'analyse de ces 3 examens a montré que :

- L'échographie a une meilleure sensibilité en cas d'atteinte diffuse.
 - A l'inverse, la sensibilité de l'IRM et la TDM étaient sup en cas d'atteinte localisée.
 - **FOGD** : pour recherche signes d'HTP si cirrhose
 - ❖ **Méthodes non invasives :**
 - **Paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™)**
- Le CAP a été conçu pour devancer ces obstacles et obtenir des résultats immédiats, indépendamment de l'appareil de l'opérateur [14].
- D'autant plus qu'il a été démontré que les valeurs du LSM et du CAP mesurées par FibroScan sont précises à la fois pour la stéatose et la fibrose du foie [20,21].
- De nombreuses études ont démontré la bonne performance du CAP pour évaluer la sévérité de la stéatose [15,16,17,18,19].
- Il est important de noter que le CAP détecte la stéatose indépendamment du stade de fibrose hépatique, [22].
- Dans notre étude, le CAP était corrélé avec le grade de la stéatose et constitue donc un

moyen non invasif de détecter la stéatose chez nos patients marocains.

Dans notre étude, les facteurs associés à la stéatose étaient représentés par le diabète et l'obésité avec une valeur p hautement significative, ceci est cohérent avec les études précédentes où un IMC élevé a été rapporté comme un des facteurs associés à la stéatose hépatique

FibroScan® :

- Permet l'évaluation du stade de fibrose avec un niveau de performance proche de celui retrouvé dans l'hépatite chronique C, (APRI) et supérieur de celui des scores cliniques (FIB-4, BARD, APRI)
- Les 2 seuils Dc pour confirmer ou infirmer la présence de fibrose hépatique avancée avec le FS sont respectivement <7,9 kPa et >9,6 kPa. Un résultat <7,9 permet d'exclure le dc de fibrose avancée avec une bonne VPN(96%).
- La zone grise entre les 2 seuils ds laquelle le dc reste indéterminé (7,9-9,6kPa) concerne que 10% patients.
- Mais : 67% de VPP (seulement 2/3 ont effectivement une fibrose >9,6kPa)
Autres facteurs influençant une aug de la fibrose (faux positifs): inflammation hépatique stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque,condit° post-prandiale.
- Limites : - Obésité IMC sup à 35(, résultats interprétables dans 65% des cas)

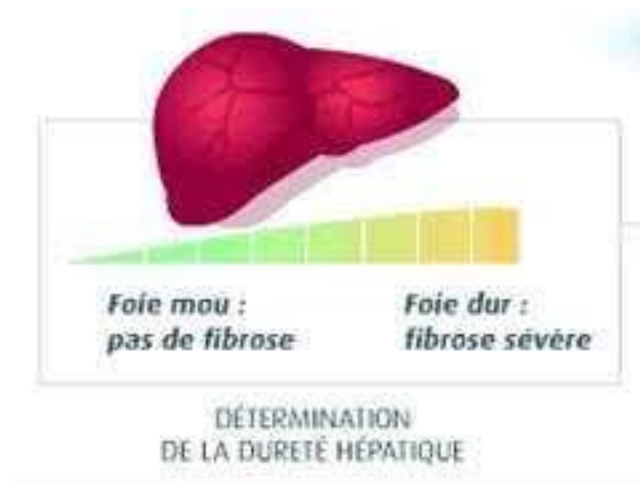


Figure 25 : Détermination de la dureté hépatique

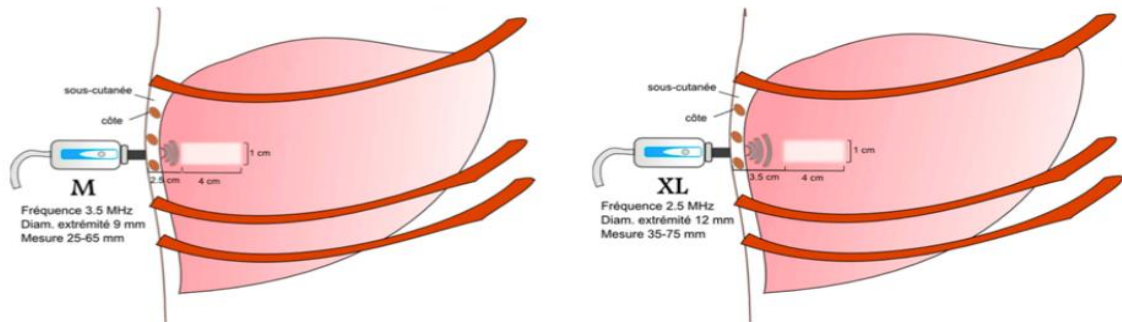


Figure 26 : Principe du FibroScan par la sonde M, et la sonde XL.

Critères de qualité du FibroScan :

On considère comme interprétable si tous les critères sont présents :

- 10 mesures valides
- Rapport intervalle interquartile /Médiane < 30%
- TdR (taux de réussite) > 60%.

Le résultat final comprend la médiane de toutes les mesures valides.

Echec de mesure :

Les facteurs d'échec associé à la non réussite de l'examen sont l'obésité surtout morbide, et le diabète.

CAP™ :

Plusieurs années plus tard, la fonction CAP a été ajoutée à l'appareil FibroScan®. Elle mesure l'atténuation du faisceau US lors de son passage dans le foie. La CAP est en corrélation avec les caractéristiques viscoélastiques du foie, qui dépendent à leur tour de la quantité de gouttelettes de graisse dans les hépatocytes [12]. Les mesures du CAP peuvent être effectuées par les sondes M ou XL (choisies en fonction de la distance entre la peau et la capsule hépatique), et les résultats sont exprimés en décibels par mètre (dB/m), allant de 100 à 400 dB/m [13]. Au début, le CAP n'était disponible que sur la sonde M du FibroScan®. Plus tard, il a été implémenté également sur la sonde XL développée pour les sujets obèses.

Les études initiales concernant le CAP ont montré une excellente faisabilité - 92,3 % des cas avec la sonde M uniquement [13], améliorée à 96,8 % lorsque les sondes M et XL ont été utilisées [14], ainsi qu'une excellente reproductibilité, la concordance inter-juges étant de 0,82-0,84 avec la sonde M [15, 16], mais plus faible avec la sonde XL, 0,75 et 0,65, respectivement [14, 15].

Aucun paramètre technique de qualité n'a été recommandé par les producteurs pour garantir la fiabilité des mesures. Par conséquent, la plupart des auteurs ont utilisé les critères de qualité recommandés pour le VCTE : 10 mesures valides avec un IQR/M < 30 % [17, 18]. Une étude publiée en 2017 a recommandé comme critère de qualité pour les mesures du CAP un IQR < 40 dB/m [19]. Lorsque ce critère de qualité a été utilisé, l'AUROC du CAP pour évaluer la stéatose par rapport à la biopsie hépatique est passé de 0,77 à 0,9. Une autre étude a fixé la limite supérieure de l'IQR à 30 dB/m [8], tandis qu'une autre étude n'a trouvé aucune différence dans les performances du CAP lorsque l'IQR était ≥ 30 dB/m ou ≥ 40 dB/m [20]. Une étude publiée récemment a démontré que le critère de qualité CAP-IQR/M < 0,3 améliore la précision et la faisabilité des mesures du CAP, en étant plus performant que le critère IQR < 40 dB/m [21].

En ce qui concerne l'utilisation de la sonde M vs XL pour évaluer le grade de stéatose par CAP, les données sont encore contradictoires. Dans une étude réalisée dans une population caucasienne, le seuil et la performance étaient similaires pour la sonde M par rapport à la sonde XL [22], tandis que dans une étude plus petite réalisée dans une population chinoise, les valeurs de seuil étaient plus élevées avec la sonde XL, mais la performance était similaire [23]. Dans une étude très récente sur une population japonaise, les valeurs limites étaient plus élevées pour la sonde XL, mais il n'y avait pas de différences significatives dans la précision [24].

Plusieurs études ont démontré que les mesures du CAP ne sont pas influencées par la sévérité de la fibrose hépatique, ni par la présence d'une cirrhose [25-28]. Cependant, il a été prouvé que plusieurs facteurs influençaient les valeurs de CAP, notamment l'IMC [29, 30], la présence de diabète et l'étiologie, en particulier la NAFLD [29], tandis que des valeurs de CAP supérieures à 300 dB/m peuvent conduire à une surestimation de la gravité de la fibrose par le VCTE chez les patients présentant des stades de fibrose moins élevés [31].

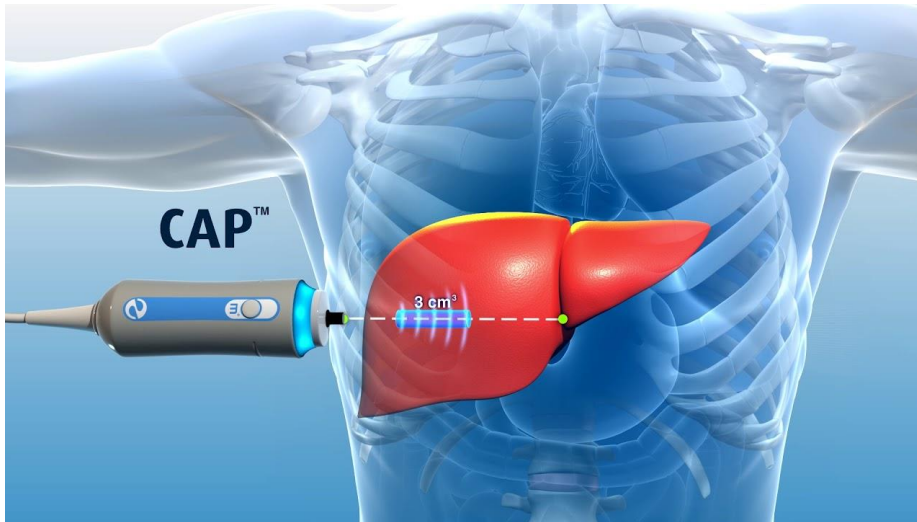


Figure 27 : Mesure de la stéatose hépatique par le CAP du Fibroscan

Le CAP est également capable de différencier entre les différents stades de NAFLD

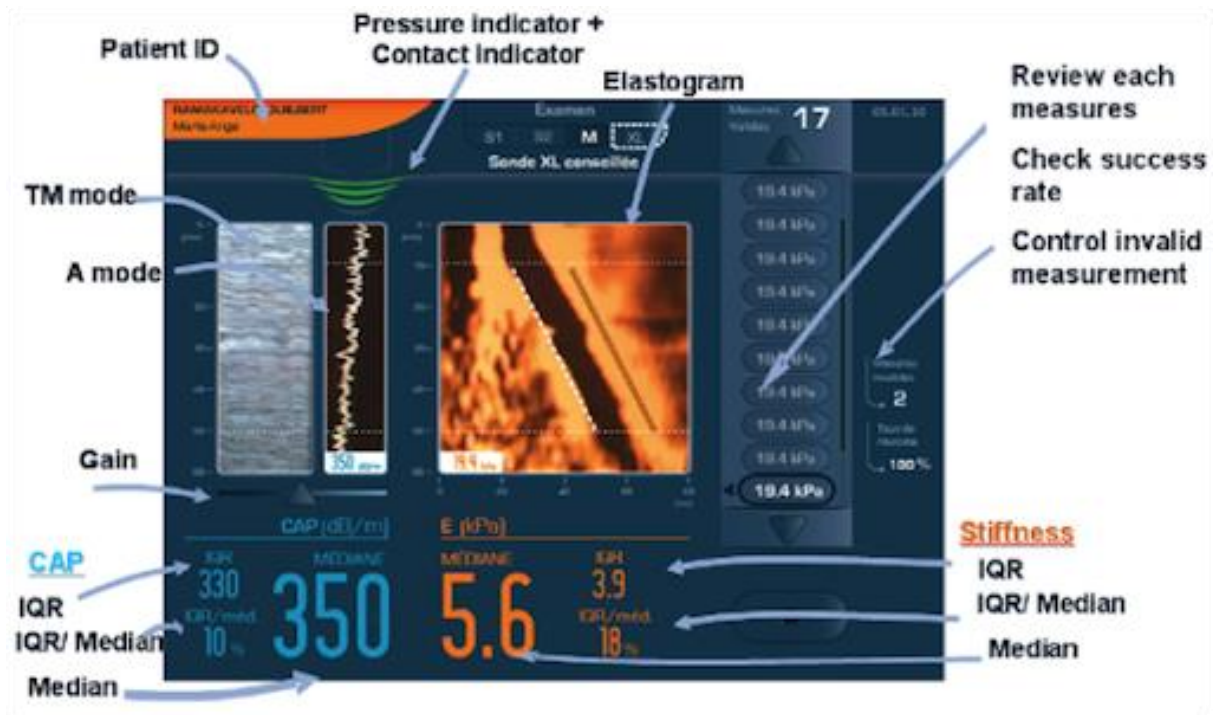


Figure 28 : Interprétation de l'élastométrie hépatique

Tableau 6 : Performance du CAP (sonde M) pour diagnostiquer la stéatose chez les patients atteints de CLD, avec la biopsie du foie comme méthode de référence.

Etudes	n	Maladie hépatique	NAFLD (%)	IMC (kg/m ²)	Stéatose (%)	Seuil (dB/m)	AUROC
(Sasso, et al. 2010) France	115	Toutes	15	25	> 11	238	0.91
					> 33	260	0.95
					> 66	282	0.89
(Myers, et al. 2012) Canada	153	Toutes	47	32	> 5	289	0.79
					> 33	288	0.76
					> 66	283	0.70
(Sasso, et al. 2012) France	615	VHC	0	24.1	> 11	222	0.80
					> 33	233	0.86
					> 66	290	0.88
(de Ledingham et al. 2012) France	112	Toutes	25	25.8	> 11	263	0.84
					> 33	311	0.86
					> 66	400	0.93
(Kumar, et al. 2013) Inde	63	NAFLD	100	25.1	> 5		
					> 33	258	0.79
					> 66	283	0.76
(Ferraioli, et al. 2014) Italie	115	VHB/VHC/VIH	0	24.8	> 5	219	0.76
					> 33	296	0.82
					> 66		
(de Ledingham, et al. 2016) France, Chine	261	NAFLD	100	30.2	> 5		
					> 33	310	0.80
					> 66	311	0.66
(Imajo, et al. 2016) Japon	127	NAFLD	100	28.1	> 5	236	0.88
					> 33	270	0.73
					> 66	302	0.70

Comme on peut le constater, la performance du CAP pour détecter toute stéatose ($S \geq 1$) est très bonne, l'AUROC étant généralement supérieur à 0,8. Dans les populations présentant une étiologie mixte de CLD, les AUROC restent également élevés pour le diagnostic des stéatoses plus sévères (S2 et S3). Cependant, dans la population NAFLD, les AUROC pour le diagnostic de la stéatose modérée (S2) et sévère (S3) diminuent, parfois jusqu'à 0,58 [39], ou même 0,37 [38]. Néanmoins, la gravité de l'infiltration graisseuse dans la NAFLD n'affecte pas le pronostic [45], l'important est donc de détecter une stéatose même légère (S1), pour laquelle le CAP est bien meilleur que l'échographie en mode B [46].

La plus grande étude individuelle évaluant la valeur du CAP pour prédire la gravité de la fibrose a été publiée en 2019 par Eddowes et al [20]. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique qui comprenait 450 patients atteints de NAFLD évalués par CAP/TE et par biopsie hépatique. Les AUROC du CAP pour identifier la stéatose des patients étaient les suivants : pour $S \geq S1$ -AUROC de 0,87 ; pour $S \geq S2$ -0,77 ; tandis que pour S3, il était de 0,70. Les valeurs de seuil de Youden étaient de 302 dB/m pour $S \geq S1$, 331 dB/m pour $S \geq S2$, et 337 dB/m pour S3.

Les seuils varient également beaucoup d'une étude à l'autre. Une explication pourrait être le nombre relativement faible de patients inclus dans chaque étude, l'hétérogénéité entre les groupes concernant l'étiologie, la prévalence globale de la stéatose, et également entre les groupes de gravité de la stéatose.

Pour pallier ces insuffisances, des méta-analyses ont été réalisées.

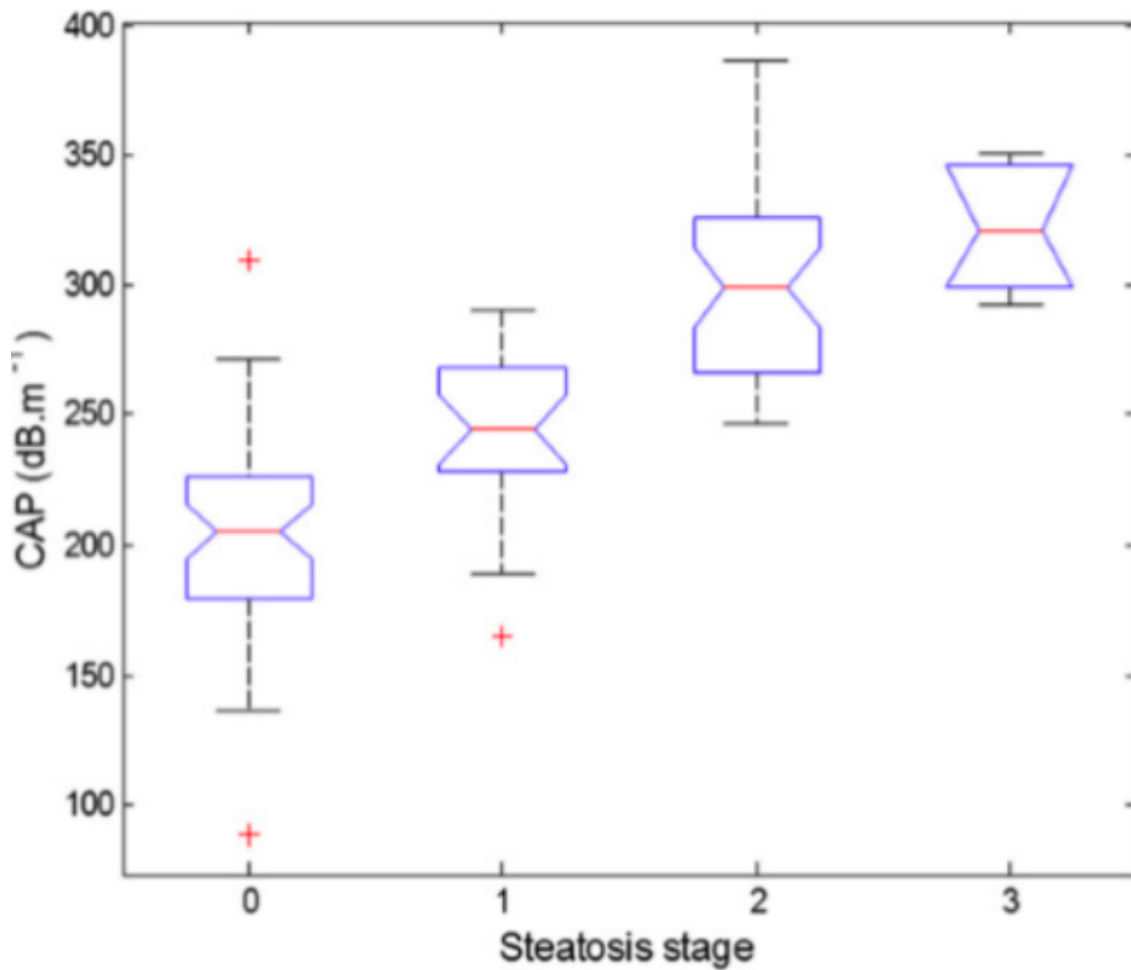


Figure 29 : BOXPLOT de la répartition du paramètre CAP en fonction de la sévérité de la NAFLD(19)

Comme mentionné précédemment, la prévalence de la NAFLD/NASH augmente dans le monde entier et sera à l'avenir la principale cause de morbidité et de mortalité liées au foie. Compte tenu du nombre élevé de patients et du fait que tous les patients atteints de NAFLD ne développeront pas de NASH et d'événements liés au foie, il n'est pas possible d'essayer de les évaluer tous par biopsie du foie, d'où l'utilité des méthodes non invasives. Comme indiqué précédemment, des études individuelles [20, 24, 30, 32, 35-39] et des méta-analyses [49] ont prouvé la valeur du CAP pour diagnostiquer la stéatose chez les malades atteints de NAFLD/NASH, même si la précision diminue avec la gravité de la stéatose [49].

La VCTE est la méthode élastographique la plus validée pour l'évaluation de la fibrose dans la NAFLD/NASH. Les valeurs seuils pour les différents stades de fibrose varient en fonction de la sonde utilisée. Pour la sonde XL (développée spécialement pour les patients obèses), les seuils sont les suivants : 6,2 kPa pour $F \geq 2$, 7,2 kPa pour $F \geq 3$, et 7,9 kPa pour F4 [50]. Pour la sonde M, les seuils de coupure sont les suivants : 7 kPa pour $F \geq 2$, 8,7 kPa pour $F \geq 3$, et 10,3 kPa pour F4 [51]. Dans une méta-analyse récente qui incluait 854 patients NAFLD issus de huit études, le TE avait 79 % de Se et 75 % de Sp pour le diagnostic de $F \geq 2$ et 85 % de Se et de Sp pour le diagnostic de $F \geq 3$, tandis que pour la cirrhose, le Se et le Sp étaient de 92 % [52]. Aucun seuil n'a été fourni. La précision de l'ET augmente avec la sévérité de la fibrose ; l'ET est donc une très bonne méthode pour exclure ou admettre la cirrhose.

Limites du CAP :

Les facteurs associés, à l'échec de mesure du CAP étaient dans une étude occidentale :


- Le Sexe féminin
- BMI : obésité/surpoids
- Ascite : les ondes ne traversent pas les milieux liquides.
- Syndrome dysmétabolique
- Hépatite aigue
- Hépatite chronique avec transaminases élevés : ALT supérieurs à $5 \times$ fois la normale → risque de surestimation du stade de fibrose.
- Cholestase extrahépatique
- Insuffisance cardiaque

- Les interpretation de fibroscan avec un IQR/M du CAP > 30 dB/m (52) sont moins précis également.

→ l'important d'appliquer les critères de qualité pour la mesure de l'élasticité et du CAP.

CRITÈRES DE QUALITÉ
<ul style="list-style-type: none"> • Opérateur expérimenté (ayant pratiqué au moins 100 examens) • Patient à jeun depuis au moins deux heures • Patient en décubitus dorsal, bras en abduction • 10 mesures minimum
CRITÈRES DE FIABILITÉ
<ul style="list-style-type: none"> • Transaminases inférieures à 5 fois la limite supérieure de la normale • Pas de cholestase extra-hépatique • Pas d'insuffisance cardiaque droite ou de congestion hépatique • Ratio IQR / médiane selon les recommandations scientifiques

Figure 30 : Critères de qualité et de fiabilité de la mesure du CAP

 Diagnostic différentiel : Se pose essentiellement avec les autres causes de cytolyse chronique :

- Hépatopathies virales :
 - HVC : peut s'associer à une stéatose
 - HVB, HVB-D
- Maladie alcoolique du foie : +++
 - Consommation d'alcool : > 20 g/j chez ♀ et 30 g/j chez ♂
 - ASAT > ALAT
 - Les lésions histologiques : sont similaires à celles de la NASH
 - NASH et maladie alcoolique du foie peuvent coexister chez un même patient : facteur d'aggravation pour chacune d'entre elles
- Hépatites auto-immunes : ♀+++
 - Type 1 : AAN, AML

- Type 2 : anti-LKM 1

- Hémochromatose : bilan martial (ferritinémie, CSTf), gène HFE
- Maladie de Wilson : cuprurie, céruloplasminémie, examen ophtalmo (anneau de Keyser)
- Déficit en α_1 antitrypsine: dosage α_1 antitrypsine

8. Evolution-Pronostic :

- Les malade ayant une NAFLD/NASH ont un risque de mortalité plus élevé que la population générale. Les facteur de risque sont l'âge avancé, le diabète, cirrhose et CHC.

a) La cirrhose NASH :

- Jusque 40% des stéatohépatite sont diagnostiquées au stade de fibrose avancée ($\geq F2$)
- Il existe jusqu'à 10 % de cirrhose lors du dg de la NASH
- La progression vers la cirrhose peut se faire en 5 à 10 ans (8-25%), d'autant plus importante en cas d'activité cytolytique significative.
- La médiane de survie de 48 % à 10 ans des patients avec une cirrhose métabolique
- L'obésité est aussi associée à un risque 4 fois plus élevée de décompensation de cirrhose et d'hospitalisation.

b) Le Carcinome hépatocellulaire (CHC):

- Entre 8% et 25% des patients avec NASH évolueront vers la cirrhose et parmi ces derniers 10% à 25% sont à risque de développer un (CHC).
- les patients avec CHC développé dans le contexte de la NASH sont plus âgés et ont plus de comorbidités.
- Le diagnostic de CHC est souvent tardif car ces patients bénéficient moins des stratégies de dépistages et de surveillance.
- Une particularité importante du CHC chez les malades avec NASH est la survenue en l'absence de la cirrhose, parfois secondaire à la transformation maligne d'adénomes hépatiques.
- Les patients avec CHC et NASH ont moins accès au traitement curatif en raison d'un âge plus avancé, des multiples comorbidités et du diagnostic tardif dans un stade avancé de la maladie.

c) CPC extra-hépatique :

- Le risque de complications cvx est plus augmenté chez les malades avec stéatopathie métabolique.
- Les accidents cvx représentent la première cause de mortalité ds la NAFLD, suivi des cancers extra-hépatiques. Les cpc hépatique (cirrhose, chc) n'en étant que la 3^{ème} cause.
- Autres biomarqueurs :

Les 2 tests sanguins validés sont le FIB4 et le score NFS avec l'avènement récemment d'un nouveau score appelé le liver test combinant plusieurs variables :

- Alpha-2 Macroglobulin
- Haptoglobin
- Apolipoprotein A1
- Total Bilirubin
- GGT
- ALT (P5P)
- AST (P5P)
- Fasting Glucose
- Triglyceride
- Total Cholesterol

Quant aux tests FLI et HSI l'inconvénient principal réside dans le fait de l'utilisation d'une référence sous-optimale standard.

II. notre série

Données épidémiologiques

Bien que la plupart des études se soient concentrées sur les personnes âgées de 30 à 70 ans, la tendance globale de la prévalence à l'augmentation avec l'âge a été observée. -50 ans était de 22,3%, 51-60 ans était de 29,3% et >60 ans était de 27,6%. Chez la femme, la prévalence de la stéatose hépatique augmente avec l'âge, notamment après la ménopause ; 12,5 % pour les 30-40 ans, 16,1 % pour les 41-50 ans, 21,6 % pour les 51-60 ans, et > 60 ans. était de 25,4 %. De manière générale, il existe des différences selon le sexe dans la NAFLD. La prévalence globale de la NAFLD s'est avérée plus élevée chez les hommes. Cependant, des études ont montré que les femmes ont un risque plus faible de NAFLD pendant

l'accouchement que les hommes et qu'elles perdent leur protection après la ménopause, de sorte que la prévalence de la NAFLD est comparable à celle des hommes.

Dans notre étude, l'âge moyen des patients NAFLD était de $50,2 \pm 14,1$ ans. Ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés dans diverses études.

Concernant le sexe, on note que les femmes sont dominantes, soit 62,3% des patients.

La NAFLD est considérée comme une complication hépatique du syndrome métabolique. La prévalence de la NAFLD chez les patients atteints du syndrome métabolique est très élevée, et vice versa. Diverses études ont montré que la prévalence du syndrome métabolique dans la NAFLD se situe entre 50 % et 67 %. (67)

➤ Dans notre étude, 61,3 % des patients avaient une stéatose hépatique, 45,3 % d'entre eux avaient un syndrome métabolique

Facteurs associés au CAP

Une étude réalisée par un groupe anglais pdt une durée de 11 ans incluant 5300 patients atteints d'hépatopathies chroniques différentes, ressemblant au principe de notre travail, a montré plusieurs facteurs significativement associés au CAP.

• En analyse univariée :

Les facteurs associés au CAP étaient l'âge > 50 ans, le sexe masculin, IMC, le tour de taille élevé, le Diabète Type 2, l'Hypertension artérielle et le syndrome dysmétabolique.

➤ On note que nos résultats par analyse univariée sont en discordance par rapport à cette étude n'ayant pas trouvé d'association significative entre stéatose sévère et un bilan hépatique perturbé.

A partir de ces résultats on observe que le CAP est également un paramètre qui permet la quantification, on peut également anticiper la sévérité du CAP et par conséquent de stéatose en évaluant tout ces paramètres.

Avec le CAP, une méthode quantitative, le suivi des patients peut se faire chez tout patient ayant une stéatopathie métabolique.

➤ Dans notre étude en analyse multivariée, seul l'IMC >30 kg /m² et le diabète sont significativement corrélés à une stéatose sévère. Contrairement aux autres variables qui sont différents des résultats de la littérature.

Corrélation CAP et biomarqueurs

Plusieurs moyens non invasifs permettant d'évaluer la stéatose hépatique. Un travail italien a proposé un test sanguin de fibrose, le fatty liver index (FLI) . L'indice varie entre 0 et 100. Il a montré une meilleur dans le diagnostic non invasif de la NAFLD (65) .

Une étude réalisée par un équipe japonaise a montré une corrélation entre le CAP et FLI ($r = 0.319$, $P < 0.0001$), avec une performance du CAP qui est significativement meilleure que celle du FLI pour diagnostiquer d'une stéatose modéré à sévère $>S2$ (47)

- Nos résultats sont similaire de ces études suscités, le FLI est le test le plus associé au CAP ($P=0,03$)

III. PERSPECTIVES

Globalement, le syndrome métabolique, l'IMC >30 , le DT2 et la stéatose hépatique constituent des problèmes majeurs de santé publique. Un important besoin de développer des méthodes de traitement innovante est primordial. Concernant la NAFLD, des essais thérapeutiques robustes évaluent les effets histologiques des interventions médicales ou chirurgicales (stéatose, inflammation, fibrose). Pour limiter le nombre de PBH, la morbidité et la mortalité qui en découle , les performances diagnostiques et/ou pronostiques dynamiques du paramètre d'atténuation contrôlé sont analysées, à savoir sa capacité à diagnostiquer la diminution du CAP.

The word "CONCLUSION" is centered on the page, enclosed within a decorative border. The border consists of four ornate, symmetrical floral corner ornaments, each featuring intricate scrollwork and leaf-like patterns. The word "CONCLUSION" is written in a bold, blue, serif font.

CONCLUSION

Le CAP s'est révélé être un outil non invasif, dans la gestion clinique des patients atteints d'une hépatopathie chronique pour la détection et la quantification de la stéatose hépatique et présente plusieurs avantages : Il fournit des résultats immédiats en même temps que l'élastométrie, il est peu coûteux par rapport aux autres modalités de mesure particulièrement l'IRM.

La stéatose hépatique diagnostiquée par la fonction CAP du Fibroscan est présente chez presque la moitié des patients adressés pour évaluation de la fibrose hépatique, toutes causes confondues d'hépatopathies chroniques. Une stéatose hépatique sévère est présente chez 20% de ces.

Dans notre étude, le CAP est principalement influencé par le surpoids et l'obésité, mais n'est pas associé à la fibrose hépatique.

La prise en charge de l'hépatopathie sous-jacente ne doit pas méconnaître ni négliger la prise en charge de la stéatose associée.

D'autres études sont souhaitables pour valider nos résultats dans des cohortes plus importantes et pour définir les seuils optimaux de CAP.



RESUMES

RESUME

Titre :Prévalence de la stéatose hépatique diagnostiquée par le CAP du FibroScan® chez les patients ayant une hépatopathie chronique

Auteur : Maryeme Kadiri

Mots clés : : Élastométrie impulsionnelle - stéatose hépatique – CAP – hépatopathie chronique

La fonction CAP du FibroScan® est un nouvel outil de diagnostic non-invasif permettant de quantifier la stéatose hépatique dans le même temps que celle de l'élastométrie. Les buts de notre étude est d'évaluer la prévalence de la stéatose hépatique chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique.

Matériels et méthodes

Etude prospective transversale et monocentrique s'étalant sur 2 ans, une mesure du CAP a été réalisée à l'aide de la sonde M, chez tous les patients adressés pour une mesure de l'élastométrie hépatique pour exploration d'une hépatopathie chronique quelque soit son étiologie et sa sévérité. La mesure du CAP était quantitative, mesurée en dB/m.

Résultats

Sur un total de 238 patients adressés pour évaluation de la fibrose, 146 (61,3%) ont été diagnostiqués porteur d'une stéatose hépatique(40%), d'âge moyen 50,2 ans (23-75) ans et dont 62,5% étaient des femmes. 30% patients étaient infectés par le virus de l'hépatite C, 37,5% par le virus de l'hépatite B, 32, 5% avaient une stéatose non alcoolique, aucun de nos patients n'avaient une co-infection HVC-HVB

42,5% étaient en surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg / m}^2$) et 40% étaient obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$).

L'utilisation de la sonde M a permis d'obtenir des résultats fiables dans 100% des cas. Le recours à la sonde XL était nécessaire chez 27,5% des patients(n=11).

La valeur moyenne du CAP était de 281,8 dB / m ($\pm 58,7$) avec une mesure moyenne de l'élasticité hépatique correspondante de 8,4 kPA.

la stéatose sévère a été notée chez 20% de nos patients. Les patients initialement adressés avec le diagnostic de stéatopathie(6 patients) avaient une stéatose diagnostiquée aussi par le CAP dans 83,3% des cas. Cette stéatose était sévère chez 4 patients 66,6% des cas.

Les valeurs du CAP étaient significativement corrélées avec l'indice de masse corporelle ($p < 0,001$). 85% des patients atteints d'une stéatose et (55%) atteints d'une stéatose sévère, diagnostiqué par CAP, ne présentaient pas de stéatose hépatique à l'échographie.

Conclusion

La stéatose hépatique diagnostiquée par la fonction CAP du Fibroscan est présente chez 40% des patients adressés pour évaluation de la fibrose hépatique. Une stéatose hépatique sévère est présente chez la moitié de ces patients. Les facteur associé sont le surpoids et l'obésité. La prise en charge de la maladie hépatique sous-jacente ne doit pas méconnaître ni négliger la prise en charge de la stéatose associée.

ABSTRACT

Title: Prevalence of hepatic steatosis diagnosed by FibroScan® CAP in patients with chronic liver disease

Author : Maryeme Kadiri

Keywords : Pulse elastometry - hepatic steatosis - CAP - chronic liver disease

The CAP function of FibroScan® is a new non-invasive diagnostic tool that allows the quantification of hepatic steatosis at the same time as elastometry. The aims of our study are to evaluate the prevalence of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease.

Materials and methods

Prospective cross-sectional and monocentric study spread over 2 years, a WTP measurement was performed using the M probe in all patients referred for a liver elastometry measurement for exploration of chronic liver disease, whatever its etiology and severity. The measurement of WTP was quantitative, measured in dB/m.

Results

Of a total of 238 patients referred for fibrosis evaluation, 146 (61.3%) were diagnosed with hepatic steatosis (40%), with a mean age of 50.2 (23-75) years, of whom 62.5% were women. 30% of the patients were infected with hepatitis C virus, 37.5% with hepatitis B virus, 32.5% had non-alcoholic steatosis, none of our patients were co-infected with HCV and HBV 42.5% were overweight (BMI \geq 25 kg / m²) and 40% were obese (BMI \geq 30 kg / m²). The use of the M probe provided reliable results in 100% of cases. The use of the XL probe was necessary in 27.5% of patients (n=11).

The mean WTP value was 281.8 dB/m (\pm 58.7) with a corresponding mean liver elasticity measurement of 8.4 kPa.

Severe steatosis was noted in 20% of our patients. Patients initially referred with the diagnosis of steatopathy (6 patients) had steatosis also diagnosed by CAP in 83.3% of cases. This steatosis was severe in 4 patients (66.6% of cases).

The WTP values were significantly correlated with the body mass index (p<0.001). 85% of the patients with steatosis and (55%) with severe steatosis, diagnosed by WTP, did not have liver steatosis on ultrasound.

Conclusion

Hepatic steatosis diagnosed by Fibroscan CAP function is present in 40% of patients referred for liver fibrosis evaluation. Severe hepatic steatosis is present in half of these patients. The associated factors are overweight and obesity. The management of the underlying liver disease should not ignore or neglect the management of the associated steatosis.

ملخص

العنوان: انتشار مرض الكبد الدهني المشخص بواسطة FibroScan® CAP في المرضى المصابين بأمراض الكبد المزمنة

المؤلف: مريم القادري

الكلمات المفتاحية: قياس المرونة النبضي - التتسكس الدهني الكبدي - التهاب الكبد المزمن
وظيفة CAP في FibroScan® هي أداة تشخيصية جديدة غير جراحية تسمح بقياس التتسكس الدهني الكبدي في نفس وقت قياس المرونة. تتمثل أهداف دراستنا في تقييم مدى انتشار مرض الكبد الدهني لدى مرضى الكبد المزمن.

الوسائل والمنهجيات

دراسة مستعرضة وحيدة المركز على مدى عامين ، تم إجراء قياس CAP باستخدام مسبار M ، في جميع المرضى المحالين لقياس المرونة الكبدية لاستكشاف اعتلال الكبد المزمن مهما كانت مسبباته وشدته. كان قياس CAP كميًا ، وتم قياسه بالديسيل / م.

نتائج

من إجمالي 238 مريضًا تم إحالتهم لتقييم التليف ، تم تشخيص 146 (61.3%) بالتتسكس الدهني الكبدي (40%) ، ومتوسط العمر 50.2 عامًا (23-75) عامًا و 62.5% منهم من النساء. 30% من المرضى أصيبوا بفيروس التهاب الكبد C ، 37.5% بفيروس التهاب الكبد B ، 32.5% مصابين بتتسكس دهني غير كحولي ، لم يكن أي من مرضانا مصابًا بفيروس التهاب الكبد C- عدوى HBV

كان 42.5% يعانون من زيادة الوزن (مؤشر كتلة الجسم أكبر من 25 كجم / م² و 40% يعانون من السمنة (مؤشر كتلة الجسم 30 كجم / م²). أعطى استخدام المجس M نتائج موثوقة بنسبة 100% من الوقت. كان استخدام القسطرة XL ضروريًا في 27.5% من المرضى (ن = 11). كان متوسط قيمة CAP 281.8 ديسيل / م (± 58.7) مع متوسط قياس مرونة كبدي مقابل 8.4 كيلو باسكال.

لوحظ تتسكس دهني شديد في 20% من مرضانا. المرضى الذين تمت إحالتهم في البداية بتشخيص اعتلال دهني (6 مرضى) تم تشخيصهم أيضًا بواسطة CAP في 83.3% من الحالات. كان هذا التتسكس الدهني شديدًا في 4 مرضى 66.6% من الحالات. ارتبطت قيم CAP بشكل كبير مع مؤشر كتلة الجسم ($P < 0.001$). 85% من المرضى الذين يعانون من تتسكس دهني و 55% يعانون من تتسكس دهني شديد ، تم تشخيصهم بواسطة CAP ، لم يصابوا بتتسكس دهني كبدي على الموجات فوق الصوتية.

استنتاج

يتم تشخيص التتسكس الدهني الكبدي من خلال وظيفة CAP في Fibroscan في 40% من المرضى المحالين لتقييم التليف الكبدي. يصاب نصف هؤلاء المرضى بمرض الكبد الدهني الشديد. العوامل المصاحبة هي زيادة الوزن والسمنة. يجب ألا تتجاهل إدارة مرض الكبد الأساسي أو تتجاهل إدارة التتسكس الدهني المصاحب.

The word "REFERENCES" is centered on the page in a bold, blue, serif font. It is framed by four decorative corner ornaments, each featuring intricate scrollwork and floral patterns, positioned at the top-left, top-right, bottom-left, and bottom-right corners.

REFERENCES

- (1).qYounossi ZM, Koenigz 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;64:73-84.
- (2). Pu, K., Wang, Y., Bai, S. *et al.* Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 19, 51 (2019).
<https://doi.org/10.1186/s12876-019-0961-9>
- (3). Chalasni N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
- (4). Diehl AM, Day C. Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2018;378:781.
- (5). Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1470–6.
- (6). Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index : a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2 ;6:33.
- (7). deLédinghen 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. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:848–55.
- (8). Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-654 e641-649; quiz e639-640.
- (9). Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTETM guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36:1325–35.
- (10). Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
- (12). Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2589–600.
- (13). Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.

(14). Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.

(15) : Aldoheyen T, Hassanain M, AI-Mulhim A, AI-Sabhan A, AI-Amro S, Bamehriz F, et al. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc*. 2017;31:1142–7.

(16) : Recio, E., et al. Interobserver concordance in controlled attenuation parameter measurement, a novel tool for the assessment of hepatic steatosis on the basis of transient elastography. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2013; 25 (8) : 905-11

(17) : ZhouYJ LYY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007;13:6419–24.

(18) : Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, *et al*. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.

(20). European Association for Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.

(21). Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51:1820–32.

(22) : Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, *et al*. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.

(23) : ay CP. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *DigDis*. 2012;30(Suppl1):69–73.

(24) : Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, *et al*. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.

(25) : Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, *et al*. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.

(26). Shi K, Tang J, Zhu X, Ying L, Li D, Gao J, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1149–58.

(27). de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:811-23.

(29). Sasso M, Audiere S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouilleres 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 Med Biol*. 2016;42:92–103.

(30). Wong GL, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V, Foucher J, Le Bail B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol*. 2013 Jul-Aug ;12(4) :570-80.

(31). Wong GL, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V, Foucher J, Le Bail B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol*. 2013 Jul-Aug ;12(4) :570-80.

(32). deLédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int*. 2010;30:1043–8.

(33). De Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol*. 2012 Apr ;56(4) :833-9.

(34). M.R. Charlton, J.M. Burns, R.A. Pedersen, *et al*.

Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States

Gastroenterology, 141 (2011), pp. 1249-1253

(35) : Mazhar SM, Shiehorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb ;7(2) :135-40.

(37). Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, *et al*.

Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes

Hepatology, 64 (2015), pp. 73-84

(41). Petta S, Wong V, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved Noninvasive prediction of Liver Fibrosis by Liver Stiffness Measurement in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Accounting for Controlled Attenuation Parameter Values. *Hepatology* 2017;65:1145-55.

(42). L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph, *et al*.

Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis

Ultrasound Med Biol, 29 (2003), pp. 1705-1713

(43). Kotronen A, Seppala-Lindroos A, Bergholm R, Yki-Jarvinen H. Tissue specificity of insulin resistance in humans: fat in the liver rather than muscle is associated with features of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2008;51:130-8.

(44) : M. Sasso, S. Audiere, A. Kemgang, *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 Med Biol, 42 (2016), pp. 92-103

(45). Peter J. Eddowes,^{1,2,3,4} Magali Sasso,⁵ Michael Allison,⁶ Emmanouil Tsochatzis,⁷ Quentin M. Anstee,⁸ David Sheridan,⁹ Indra N. Guha,⁴ Jeremy F. Cobbold,¹⁰ Jonathan J. Deeks,¹¹ Valérie Paradis,¹² Pierre Bedossa,¹² and Philip N. Newsome. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717–1730

(46). V. de Ledinghen, J. Vergniol, M. Capdepon, *et al.*

Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations

J Hepatol, 60 (2014), pp. 1026-1031

(47). Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr ;18(4) : 411-2

(48). R.P. Myers, G. Pomier-Layrargues, R. Kirsch, *et al.*

Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients

Hepatology, 55 (2012), pp. 199-208

(49). Wong GL, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V, Foucher J, Le Bail B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol*. 2013 Jul-Aug ;12(4) :570-80.

(50): S. Petta, V.W. Wong, C. Camma, *et al.*

Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values

Hepatology, 65 (2017), pp. 1145-1155

(51) : Peter J Eddowes¹, Magali Sasso², Michael Allison³, Emmanouil Tsochatzis⁴, Quentin M Anstee⁵, David Sheridan⁶, Indra N Guha⁷, Jeremy F Cobbold⁸, Jonathan J Deeks⁹, Valérie Paradis¹⁰, Pierre Bedossa¹⁰, Philip N Newsome¹¹. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2019 May;156(6):1717-1730.

(52). De Lédighen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol*. 2012 Apr ;56(4) :833-9.

(53). Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012 Jan ;55(1) :199- 208.

(54). R.P. Myers, A. Pollett, R. Kirsch, *et al.*

Controlled attenuation parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography

Liver Int, 32 (2012), pp. 902-910

(55). 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. *Ann Med* 2011;43:617-49. 56. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-72.

(57). P.N. Newsome, R. Cramb, S.M. Davison, *et al.*

Guidelines on the management of abnormal liver blood tests

Gut, 67 (2018), pp. 6-19

(58). Della Corte C, Colombo M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012;39:384-98.

(59). Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-131 e121.

(60) : R. Harris, D.J. Harman, T.R. Card, *et al.*

Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review

Lancet Gastroenterol Hepatol, 2 (2017), pp. 288-297