REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT BOIGNY

SCIENCES MEDICALES ABIDJAN

Année académique : 2022-2023

N° : 7713/2023

THESE

Pour l'obtention du
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

EVALUATION DE LA STEATOPATHIE METABOLIQUE HEPATIQUE PAR LE FRIBROSCAN AVEC LE CAP CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUE DE TYPE 2 EN 2021 A ABIDJAN (COTE D'IVOIRE)

Présenté et soutenu publiquement le 31/07/2023
Par
M KONAN FABIUS EDDY EPHREM SANGAN
Né le 03/08/1994 à BROBO(RCI)

COMPOSITION DU JURY

Président du jury	:	**Monsieur BINAN Omer**	**Professeur Titulaire**
Directeur de thèse	:	**Monsieur YAO BATHAIX**	**Professeur Titulaire**
Assesseur 1	:	**Monsieur SORO Dramane**	**Maitre de conference Agregé**
Assesseur 2	:	**Monsieur KOFFI Konan Gervais**	**Maitre de conférence Agregé**

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

A DIEU,

Qui m'a donné la force et la santé durant ces longues années d'études.

Que la gloire soit à Lui seul

A mes parents,

À qui je dois tout, puisse Dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...

A MON TRES CHER ET ADORABLE PERE KONAN SANGAN

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatiemment. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante.

Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, le respect et beaucoup d'autres valeurs. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta bonté et ta générosité sont sans limites.

Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

A MA TRES CHERE ET ADORABLE MERE N'GUESSAN AHOUTOU ROSALIE

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour.

Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureux lorsque tu m'as remonté le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillé et donné du courage afin de me battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie, comme tu les appelles, et je savais que tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec tes prières et ton soutien, que j'ai pu surmonter ces longues années d'étude. Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience. Je t'aime très fort et je t'aimerai toujours.

Puisse Dieu tout puissant te protéger, te procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

A MON DEFUNT GRAND FRERE KONAN MOISE SANGAN

Tu es celui qui a le plus cru en moi et en mes capacités et c'est toi qui m'as conseillé de faire les études en Sciences Médicales car tu savais que j'avais des chances de réussir dans ce domaine. Je te dédie ce travail en reconnaissance pour ton soutien et tes conseils inégaux. Que Dieu tout puissant te protège et t'accorde longue vie.

A MES SOEURS CAROLE SANGAN, GRÂCE SANGAN ET A MES FRERES PARFAIT, FIRMIN et JOSEPH

Je vous suis reconnaissant pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous avez toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je vous dédie ce travail et j'espère qu'il sera pour vous un exemple et une source de motivation. Puissions-nous rester unis et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous accompagne dans vos études et vos activités, qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes chaleureux remerciements :

A mon grand frère Konan Patrick et son épouse

Merci pour les conseils et le soutien durant toutes ces années, de m'avoir apporté de l'aide quand j'en avais besoin. Dieu seul pourra vous récompenser pour toute l'aide et l'affection à mon égard. Que Dieu vous bénisse et qu'il vous garde longtemps dans la santé et le bonheur.

A mon tuteur M Fidèle KOFFI ainsi qu'à ma tutrice Tantie Odette, qui ont acceptés de me prendre comme protégé lorsque j'avais été orienté au lycéé scientifique de YAMOUSSOUKRO sans aucune contrepartie. Puise le Tout Puissant Dieu vous bénir.

A mes très chers amis et collègues : Nicolas AHUA, Fredi DAH, Silamane ZAMPOU, Nicole KONAN, Marina Assi, Boua KADJO, Fhorest YAOBLE, Ghislain KOFFI et Frédéric KONAN, Maximin ASSI, Zié OUATTARA

Vous qui avez été à mes côtés tout au long de ces années et qui m'avez soutenu et encouragé dans les moments difficiles. Vous êtes aujourd'hui comme des frères pour moi. Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite. Que ce travail soit l'expression de mon profond attachement et de toute ma reconnaissance. Que Dieu vous bénisse, qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves.

A Docteur Kouamé Guillaume Dimitri

Vous n'avez pas hesité à me prendre sous votre coupole afin de m'orienté dans ce travail.

Vous aviez été disponible lorsque j'étais confronté à des difficultés durant ma recherche documentaire et la rédaction de ce mémoire. Puisse le Tout Puissant Dieu vous bénir au-delà de vos attentes.

Aux Docteurs, Thérese KOUAME, OUATTARA Aissata, Narcisse TANO

Vous m'aviez appris les rudiments de l'exercice médicale au sens strict et large du terme. Votre confiance en moi ainsi que votre ont été mon leitmotiv à l'accomplissement de ce travail. Puisse le bon Dieu vous bénir ainsi que votre postérité.

A Messieurs Kone YACOUBA & Tossi KOUADIO, entrepreneurs, directeurs respectifs des entreprises SAUTOC/ABICCO et ANGE-PU ainsi qu'à leurs personnels pour le soutien que vous me temoigner. Puisse Dieu rendre vos entreprises prospères et que le bonheur anime vos familles respectives.

A tout le personnel de l'Espace Médical Yopougon

Vous m'avez témoigné votre affection par votre aide, votre soutien, vos prières et vos conseils. Je vous suis entièrement reconnaissant et sachez que je vous porte dans mon cœur. Que Dieu vous bénisse et qu'il vous aide à réaliser vos rêves.

A mes amis Franck YAPO, Akré Guy Landry KOUAKOU, Innocent KOUAME, Timité EL-HADJ sans oublier ceux de la 6ème 3 du Lycée moderne d'Oumé :

Vous m'aviez motivé et donné la force afin d'atteindre ce niveau. Je vous suis entièrement reconnaissant.

A mes camarades du Lycée scientifique de Yamoussoukro :

Merci pour les appels réguliers et les encouragements à mon égard. Que Dieu vous bénisse et vous aide à réaliser vos rêves. Puisse Dieu vous apporter le bonheur.

A mon amie Manuelle LOUKOU ainsi qu'à ses camarades Ornela YAO, Sandrine KONAN :

Merci pour votre soutien indéniable. Vous m'aviez montré le sens de la loyauté et de l'amitié.

Puisse Dieu vous accorder la santé la prospérité ainsi que le bonheur.

A LA GRANDE TEAM VIRGYLE SANTE :

Avec vous et grace au concept SANTEPRENEUR, j'ai appris beaucoup ; l'entreprenariat, le leadership, le marketing, les bases managériales…VIRGYLE SANTE a connu une croissance louable et généreuse grace à nos efforts et notre amour du travail.

Puisse le bon DIEU nous donner la santé afin d'etendre notre domaine d'action.

A TOUS MES COLLEGUES, CONFRERES ET ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ABIDJAN, A LA PROMOTION WELY 48 ET EBI 49, A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE LES CITER ET A TOUTES LES PERSONNES QUI ONT CONTRIBUE A L'ABOUTISSEMENT DE CE TRAVAIL,

Un grand merci. Je vous dédie ce travail modeste……. Cette thèse

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Titulaire

Professeur BINAN ALLAH OMER YVES

- Maitre de conférences agrégé de Médecine Interne à l'UFR des Sciences Médical d'Abidjan (Université Félix Houphouët Boigny) ;
- Chef de Service de Médecine Interne et de Gériatrie du CHU d'Angré
- Capacité de Gérontologie, Université Aix Marseille IH(France)
- Diplôme de Pédagogie Universitaire, Université Aix Marseille II (France)
- Attestation de formation spécialisée approfondie en Médecine Interne, Université Aix Marseille II(France)
- Certificat d'Etude Spécialisée (CES) de Médecine Interne UFR des Sciences Médicale d'Abidjan ;
- Membre de la Société Provençale de Gériatrie et de Gérontologie
- Membre du Collège Ouest Africain de Médecine
- Membre de Collège Ouest Africain Francophone de Gériatrie et de Gérontologie (SOAFGG)
- Membre de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI)
- Membre de la Société Ivoirienne de Recherche Appliquée à la Médecine (SIRAM)
- Membre de la Société Ivoirienne de Gériatrie et de Gérontologie (SNIGG)
- Membre de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SIPIT)

Monsieur le Professeur Titulaire BINAN ALLAH OMER YVES

Merci Professeur pour votre disponibilité et l'humilité avec laquelle vous travailler avec vos étudiants. Malgré votre emploi du temps chargé, vous aviez accepté de présider le jury de cette soutenance de thèse. Nous sommes vraiment honorés et reconnaissants. Vous êtes une source de savoir. Notre Prière, est que vous ayez une longue et fructueuse vie pour le bien de tous.

Merci cher Maitre !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Professeur Titulaire

YAO BATHAIX MAMERT FULGENCE

- Professeur Titulaire en Hépato Gastro-entérologie
- Membre de l'Association Française de l'Etude des Maladie du Foie (AFEF)
- Président du Réseau Ivoirien de Lutte contre l'Hépatite Virale
- Membre de la Société Française de Gastro-entérologie
- Membre de la Société Ivoirienne de Gastro-entérologie et Endoscopie Digestive
- Membre du Collège Ouest Africain des Médecins
- Membre Fondateur de l'ONG AHSP (Association pour l'amélioration de l'Hygiène et la Santé Publique en Côte d'Ivoire)
- Fondateur de l'ONG SOS Hépatite

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Travailler à vos coté est un moment d'apprentissage et d'instruction. Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements, et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre abnégation, votre sens du perfectionniste et votre rigueur ont suscité en bous une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Que Dieu vous bénisse, et vous fasse toujours prospérer afin que nous puissions toujours bénéficier de vos leçons et conseils avisés

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Monsieur le Professeur agrégé

SORO DRAMANE

- Maitre de conférences agrégé d'Hépato-Gastro-entérologie
- Diplômé en Proctologie Médicale et Instrumentale
- Membre de la société Ivoirienne de Gastro-entérologie
- Et d'Endoscopie digestive (SIGEED)
- Membre du réseau Ivoirien de Lutte contre les Hépatite Viral (RILHVi)
- Membre de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE)

MCA SORO DRAMANE

Merci Professeur pour votre disponibilité et l'humilité avec laquelle vous travailler avec vos étudiants. Malgré votre emploi du temps chargé, vous aviez toujours eu du temps pour conduire ce travail à son achèvement. Nous sommes impressionnés et satisfaits. Merci Cher Maître. Vous êtes une source de savoir. Notre Prière, est que vous ayez une longue et fructueuse vie pour le bien de tous.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Monsieur le Professeur Agrégé

KOFFI K. GERVAIS

- Membre de Conférences agrégées en Biochimie Médicale
- Titulaire d'un CES Biochimie Médicale
- Titulaire d'un CES d'Hématologie Biologie
- Titulaire d'un CES d'Immunologie
- Titulaire d'un CES Parasitologie Médicale et Technique
- Titulaire d'un DEA de Biologie Humaine Tropicale
- Titulaire d'un DES de Biologie Clinique

MCA KOFFI K. GERVAIS

Merci Professeur pour votre disponibilité et l'humilité avec laquelle vous travailler avec vos étudiants. Malgré votre emploi du temps chargé, vous aviez toujours eu du temps pour conduire ce travail à son achèvement. Nous sommes impressionnés et satisfaits. Merci Cher Maître. Vous êtes une source de savoir. Notre Prière, est que vous ayez une longue et fructueuse vie pour le bien de tous.

SOMMAIRE

SOMMAIRE Pages

DEDICACES ET REMERCIEMENTS.....I

ABREVIATION.....XVI

LISTE DES FIGURES.....XXI

LISTE DES TABLEAUX.....XXIII

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE 1 : GENERALITES 6

1.1 LA STÉATOPATHIE METABOLIQUE ET LE DIABETE 7

1.1.1 Définition.....7

1.1.2. Epidémiologie 8

1.1.3 Facteurs de risque.....10

1.1.4 Histoire naturelle. 13

1.1.5 Physiopathologie 15

1.1.6 Diagnostic.....23

1.1.7 Traitement.....33

1.1.8 Surveillance 46

1.2L'ELASTOGRAPHIE IMPULSIONNELLE (LE FIBROSCAN®) 46

1.2.1 Caractéristiques techniques. 47

1.2.2 Controlled attenuated parameter (CAP).....49

1.2.3 Limites de l'élastographie impulsionnelle.....51

1.2.4 Performance diagnostique de l'élastographie 55

1.2.5 Valeur pronostique d'élastographie. 56

CHAPITRE 2 : NOTRE ETUDE 58

2.1 LES MATERIELS ET METHODES 58

2.1.1 Type et periode de l'étude 59

2.1.2 Lieu de l'étude 60

2.1.3 Population d'étude 60

2.1.4 Variables 60

2.1.6 Considérations éthiques 65

2.2 LES RESULTATS 66

2.2.1 Diagramme de flux 67

2.2.2 Etude descriptive 68

2.2.3. Analyse Univariée 86

2.2.4. Analyse multivariée 91

2.3. LA DISCUSSION 92

2.3.1 Limites de notre étude 93

2.3.2. Prévalence de la stéatopathie chez les patients diabétiques de type 2 93

2.3.3. Degré de la stéatopathie 94

2.3.4. Degré de fibrose. 95

2.3.5. Facteurs associés 95

2.3.6. Forces de notre étude : 97

2.3.7. Vers un dépistage individuel de stéatopathie chez les diabétiques ? 98

CONCLUSION 99

RECOMMANDATIONS 100

REFERENCES 102

ANNEXES 116

ABREVIATIONS ET SIGLES

A2M: Alpha-2-macroglobuline

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

Ac: anticorps

Ag: antigène

AG: acides gras

ALAT: alanine aminotransférase

Apo-A1: Apolipoprotrèine-A1

APRI: ASAT to Platelet Ratio Index

ASAT: aspartate aminotransférase

AUDC: acide ursodésoxycholique

AUDIT: Alcohol Use Disorder Test

AUROC: area under the receiver operating characteristic curve

CAGE-DETA : Diminuer Entourage Trop Alcool

CAP: Controlled Attenuated Parameter

CBP: cirrhose biliaire primitive

CCR 2: C-C chemokine receptor type 2

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cm : centimètre

dB/m : décibels par rapport au milliwatt

DPP-4: dipeptyl peptidase 4

EASL: European Association for the Study of Liver Diseases

ELF: European Liver Fibrosis score

FLI: Fatty Liver Index

FLINT: Farnesoid X Receptor Ligand Obeticholic Acid in NASH Treatment Trial

GGT: gamma glutamil transférase

GLP-1: glucagon-like peptid 1

GWAS: genome-wide association study

HbA1c: hémoglobine glyquée

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HTA : hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IDF : International Diabetes Federation

IL : Interleukine

IMC : indice de masse corporelle

INSP : institut national de santé publique

IQR : Inter-quartil range

IR : insulino resistance

IRM : Imagerie par résonance magnétiqu**e**

k: Kappa

Kcal: kilocalories

Kg : kilogramme

kPa: Kilopascals

LAP: Lipid accumulation product

LDL: Low Density Lipoprotein

mmHg : millimètre de mercure

MRS : Spectroscopie par résonance magnétique

NAFL : Nonalcoholic Fatty Liver ou stéatose hépatique

NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease ou stéatopathie métabolique

NAFLD-LFS: NAFLD Liver Fat score

NAS : NAFLD activity score

NASH : Non-alcoholic steatohepatitis ou stéato-hépatite metabolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBH : Ponction biopsie hépatique

PNPLA3 : Patatin-like phospholipase domain containing 3

PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor

QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

SAF : Steatosis Activity Fibrosis

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TAS : tension artérielle systolique

TAD : tension artérielle diastolique

TDM : Tomodensitométrie

TG : triglycérides

TM6SF2 : transmembrane 6 membre de la superfamille 2

TNF-α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TyG : Triglycerides x Glucose

UI : unité internationale

VAI : Visceral Adiposity Index

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VO: Varices œsophagiennes

WAUROC : weighted AUROC

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Aspect histologique de la stéatose, stéato-hepatite et cirrhose et une pièce macroscopique d'un carcinome hépatocellulaire sur un foie de stéatopathie(4). 7

Figure 02 : Évolution naturelle de la stéatopathie hépatique. 14

Figure 03. Métabolisme hépatique des acides gras (11) 16

Figure 04 : Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance. 17

Figure 05 : Implication des endocannabinoïdes 23

Figure 06 : Déroulement de l'examen (129) 48

Figure 07 : Caractéristiques techniques de la sonde M et XL de FibroScan. 49

Figure 08 : Appareil de fibroscan avec CAP utilisée pour l'étude (photo faite dans L'une des structures privées) 62

Figure 09 : Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge 69

Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe (n =52) 71

Figure 11 : Répartition de la population d'étude selon leurs professions. 73

Figure 12 : Prévalence de la stéatopathie des patients 81

Figure 13 : Répartition de patients selon leur stade de la steatopathie par le CAP. 82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence de la stéatopathie hépatique chez diabétiques 8

Tableau II : Prévalence de la stéatophathie hépatique chez les diabétiques par le fibroscan 9

Tableau III : Prévalence de la stéatopathie hépatique chez les diabétiques en Afrique.....9

Tableau IV : Gènes candidats de la prédisposition à la NAFLD.....11

Tableau V : Critères du syndrome métabolique 12

Tableau VI : Causes secondaires de stéatopathie hépatique.....13

Tableau VII : Progression de la NAFLD vers le CHC.....14

Tableau VIII : Formules de calcul de l'insulino-resistance 18

Tableau IX : Grade et stade des lesions histologiques de la stéatohepatite non alcoolique (par angulo et modifies par brunt).....25

Tableau X : NAFLD Activitiy Score (NAS) 26

Tableau XI : Marqueurs complexes pour prédire la NASH. 27

Tableau XII : Marqueurs complexes pour prédire la fibrose. 28

Tableau XIII : Proposition de schéma de surveillance.....46

Tableau XIV : Principaux critères utilisés dans le diagnostic de la stéatopathie métabolique du foie 50

Tableau XV : Répartition des patients selon le lieu de recrutement (n=52).....68

Tableau XVI : Age moyen de la population d'étude.....70

Tableau XVII : Répartition des patients selon l'origine ethnique ……..……..72

Tableau XVIII : Répartition de patients selon leurs antécédents.....74

Tableau XIX : Répartition de la population d'études selon leur mode de vie. .75

Tableau XX : Répartition de la population d'étude selon la durée d'intoxication à l'alcool et au tabac 76

Tableau XXI : Répartition de la population d'étude selon la quantité d'intoxication au tabac 76

Tableau XXII : Répartition des patients selon la durée de l'excercice physique 77

Tableau XXIII : Répartition de patients selon les traitements antérieurs reçus. 78

Tableau XXIV : Répartition des patients en fonction des constances et mensurations..... 79

Tableau XXV : Répartition des patients selon les variables biologiques. 80

Tableau XXVI : Répartition de patient selon le Degré de la fibrose..... 83

Tableau XXVII : Prévalence de la stéatose dépistée à l'échographie 84

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon la fibrose à l'échographie. ... 85

Tableau XXIX : Relation entre les facteurs sociodémographiques et la stéatopathie chez les patients. 86

Tableau XXX : Relation entre les comorbidités et la stéatopathie chez les patients. 87

Tableau XXXI : Relation entre la stéatopathie et les antécédents des patients. 88

Tableau XXXII : Relation entre les paramètres cliniques et la stéatopathie chez les diabétiques. 89

Tableau XXXIII : Relation entre les paramètres biologiques et la stéatopathie chez les patients diabétiques. 90

Tableau XXXIV : Régression logistique des facteurs associés à la stéatopathie dépistée par le fibroscan chez les patients diabétique.....91

INTRODUCTION

L'incidence de la stéatopathie hépatique non alcoolique dans le monde a augmenté de deux fois au cours des deux dernières décennies, alors que les incidences des autres maladies chroniques du foie sont restées inchangées ou sont sur une tendance à la baisse (1).

La stéatopathie hépatique métabolique a été reconnue comme la maladie chronique du foie la plus répandue en Asie (2). Actuellement, la prévalence de la stéatopathie hépatique métabolique dans la population aux États-Unis et l'Europe est d'environ 30%, et en Asie d'environ 25%, comme dans beaucoup d'autres pays (3). Bien que la majorité des patients NAFLD ne présentent qu'une stéatose simple, 10% à 20% des patients ont la forme active : les stéatohépatites non alcooliques (NASH) (1). La NASH évolue vers une fibrose hépatique et ses complications que sont la cirrhose, le carcinome heptatocellulaire et enfin l'insuffisance hépatique terminale (3). Par ailleurs, les patients porteurs de la stéatopathie hépatique métabolique courent un risque 64 fois plus élevé de maladie cardiovasculaire que les patients sans stéatopathie hépatique métabolique (4). La mortalité chez les patients porteurs de NAFLD est principalement liée au syndrome métabolique, dépassant nettement la population commune (5).

Le diabète sucré de type 2 est le principal facteur de risque de NAFLD (1). Les patients atteints de DT2 ont un risque plus élevé de NAFLD avec une évolution vers la cirrhose plus élevée que les patients non-diabétiques (6). Par conséquent, le dépistage de la NAFLD et l'évaluation de la fibrose hépatique dans la population diabétique est extrêmement essentielle pour leur gestion précoce, empêchant ainsi la progression vers la fibrose avancée, la cirrhose et le CHC (7). Dans le monde 25 à 78 % des patients diabétiques sont porteurs d'une stéatopathie hépatique métabolique, selon leurs localisations Géographiques. Cet écart de prévalence est lié au moyen diagnostique utilisé (8).

Les moyens diagnostiques de la stéatopathie hépatique ont évolué ces deux dernières décennies. La ponction biopsie hépatique avec analyse histologique du prélèvement reste considérée comme le gold standard, mais son caractère invasif, avec une morbidité de 1 pour 1000 et une mortalité de 1 pour 10 000 (2,3), associées à de potentielles erreurs d'échantillonnage (5), ont été les principaux arguments pour le développement de tests diagnostiques non invasifs (6-9). Le Fibrotest–Actitest® et autres marqueurs biologiques sont utilisés dans les fibroses virologiques mais restent discutables dans les stéatopathies hépatiques non alcooliques (9).

Cependant, l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) est une nouvelle approche d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique ; tres éfficace (7), (9).

Le Fibroscan avec la mesure de contrôle des paramètres d'atténuation (CAP) évalue les niveaux de stéatose hépatique (10). Il est recommandé par l'Association Americaine pour l'Étude des Maladies du Foie (ASLD) et l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) pour évaluer la stéatose et la fibrose hépatique chez les patients atteints de NAFLD (7).

Il s'agit d'un examen non invasif et simple à réaliser ; une modalité d'imagerie avec une grande précision pour évaluer la rigidité hépatique et le dépôt de graisse hépatique comparable à celle de l'étude du prélèvement de la ponction biopsie du foie (8-10).

En Cote d'ivoire 1,6 millions de la population est diabétique, soit 6,2 % de la population générale (5) mais aucune étude sur la stéatopathie n'a été faite dans cette population à haut risque.

Quel est donc la prévalence de la stéatopathie hépatique métabolique dépistée par le fibroscan/CAP chez les sujets diabétiques de type 2 en Côte d'Ivoire ?

Cette question nous a conduit à initier ce travail

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la stéatose hépatique métabolique chez les sujets diabétiques de type 2

Les objectifs secondaires étaient de :

1. Déterminer la prévalence de la stéatopathie hépatique métabolique chez les diabétiques de type 2 par l'utilisation du fibroscan/CAP.
2. Évaluer la fibrose hépatique dans cette population diabétique
3. Identifier les facteurs associés à cette stéatopathie hépatique métabolique dans cette population.

CHAPITRE I : GENERALITES

I. LA STÉATOPATHIE METABOLIQUE

1. Définition

7.3 1.1. La stéatopathie métabolique

La stéatopathie métabolique du foie, encore appelée stéatopathie non alcoolique du foie et traduit en anglais par le terme « *Nonalcoholic Fatty Liver Disease :* NAFLD » se définie comme une accumulation excessive de graisses sous forme des triglycérides dans les hépatocytes sans et ou avec ballonisation et inflammation en absence des autres causes d'hépatopathie chronique (virale, auto-immune, génétique, toxicité médicamenteuse...) et une consommation quotidienne d'alcool inféreure ou égale à 20 g/j chez la femme ou 30 g/j chez l'homme (1,3). Elle regroupe deux termes distincts et évolutifs d'une même maladie. La stéatopathie hépatique métabolique est une affection caractérisée à l'histologie par une accumulation excessive de graisses sous forme de triglycérides, atteignant plus de 5% des hépatocytes sans inflammations ni ballonisation de ces dernières, elle est appelée encore La stéatose simple, en anglais « NAFL » son évolution est généralement bénigne. La stéato-hépatite métabolique ou non alcoolique représente le sous-groupe de patients avec une stéatopathie métabolique associant une ballonisation et une inflammation des cellules hépatiques en plus d'une stéatose, traduit en anglais par « *Nonalcoholic steatohepatitis* : « NASH », pouvant evoluer vers la cirrhose et ou le carcinome hépato-cellulaire (4).

Stéatose *stéato-hepatite* *cirrhose* *CHC*

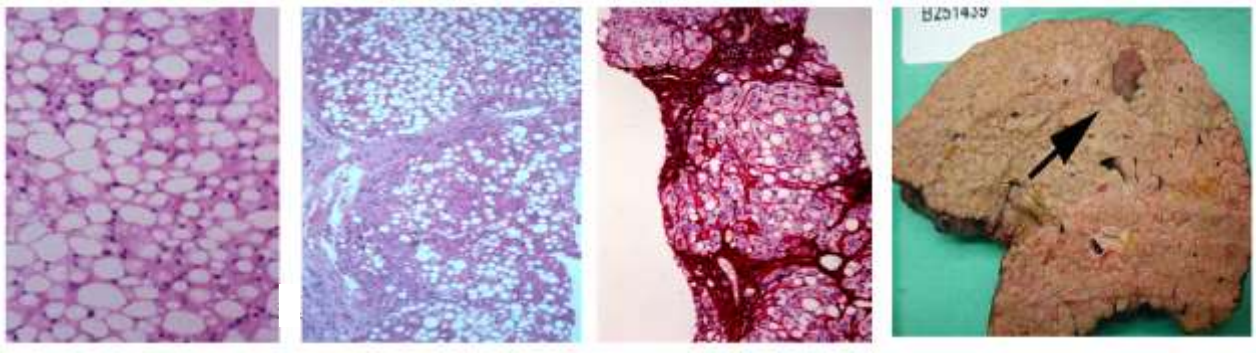


Figure 01 : Aspect histologique de la stéatose, stéato-hepatite et cirrhose et une pièce macroscopique d'un carcinome hépatocellulaire sur un foie de stéatopathie (4).

7.4 1.2 Le diabète type 2

Le terme diabète de type 2 décrit un groupe de troubles métaboliques caractérisés et identifiés par la présence d'une hyperglycémie supérieure à 7 mmol(1,1g/L) à jeun, ou supérieur à 11,1 mmol(2g/L), à n'importe quel moment de la journée. Cette hyperglycémie est mesurée au moins deux fois. Elle est due soit aux défauts de sécrétion d'insuline, d'action de l'insuline, ou les deux, et des troubles du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines. L'évolution à long terme du diabète comprend : la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie, et d'autres complications, notamment les maladies cardiaques, artérielles, la dysfonction érectile et la stéatose hépatique non alcoolique (5).

2. Epidémiologie

2.1 Dans le monde.

Depuis 2004, La stéatopathie métabolique est considérée comme l'un des problèmes de santé publique les plus importants dans le monde (1). Sa prévalence dépasse désormais les 25 % de la population mondiale, et touche aussi bien les pays occidentaux que les pays en voie de développement (2) ; elle est devenue la première cause de maladie chronique du foie (6).

La prévalence de la stéatopathie au cours du diabète de type 2 est variable selon les études et surtout selon le mode de diagnostic utilisé pour confirmer la stéatose. On estime que 25 à 78 % des patients diabétiques dans le monde sont porteurs d'une stéatopathie. Le sex ratio est de 0,5 (7). La stéatopathie métabolique est la pathologie hépatique la plus fréquente chez les patients diabétiques de type 2. Elle serait 3 fois plus fréquente que dans la population générale (1,8).

2.1.1 Tableau I : Prévalence de la stéatopathie hépatique chez diabétiques (7)

Auteur	Effectif (n)	Méthodes	Stéatopathie %	Publications
Targher et al	2839	Échographie	69,5 %	Diabetes Care 2007
Petit et al	218	IRM	63,7 %	JCEM 2010
Leite et al	180	Échographie	69,4 %	Liver Int 2009
Cusi et al	107	IRM	76%	CurrentOpinionEndo 2009

2.1.2 Tableau II : Prévalence de la stéatophathie hépatique chez les diabétiques par le fibroscan (9)

Auteurs	Pays	Steatopathie %
Kwok et al., 2016	Chine	72.8%
Demir et al., 2018	Turquie	94.3%
Lai et al., 2019	Malaysie	72.4%
Sobhonslidsuk et al., 2015	Thailande	60%
Doycheva et al., 2016	USA	65%

Dans certaines cohortes américaines, la stéatopathie hépatique est devenue la première cause de cirrhose du diabétique de type 2 (7). L'avènement des antiviraux à action directe a très significativement diminué les transplantations hépatiques pour cirrhose décompensée sur hépatite C chronique aux États-Unis et, en parallèle, la NAFLD est en phase d'en devenir la première indication (8). Une étude menée dans le Nord de l'Angleterre a montré que chez les patients diabétiques, la stéatopathie hépatique métabolique était désormais la première cause d'hépatopathie chronique sous-jacente au carcinome hépatocellulaire (9). En comparaison aux autres causes d'hépatopathies chroniques, le diabétique ayant une stéatopathie a un risque plus important de développer un carcinome hépatocellulaire sur un foie non-cirrhotique (10)·

2.2 En afrique

2.2.1 Tableau III : Prévalence de la stéatopathie hépatique chez les diabétiques en Afrique (11)

Pays	Auteurs	Moyens diagnostiques	Prevalence
Egypte	Ghada M. et al	**Fibroscan Cap**	**92.1%**
Burundi	Ntagirabiri R. et al	**Echographie**	**37,2%**
Maroc	**Somaya S. et al,**	**Echographie**	**53,67 %.**

2.2.2 En Côte d'Ivoire

Aucune étude n'a été faite et pourtant le pays compte environ 2,6 millions de diabétiques (5).

3. Facteurs de risque

3.1 L'âge

La prévalence de la stéatopathie hépatique métabolique augmente avec l'âge et est supérieure à 40% chez les sujets âgées de 70 ans ou plus, qui sont le plus à risque de développer une fibrose ou une cirrhose prévalence de 40% et 14% respectivement (12). L'addition des facteurs de risque métaboliques, notamment cardiovasculaires, la dysfonction mitochondriale et la redistribution du tissu adipeux, sont des facteurs qui augmentent l'insulinorésistance et qui expliquent la prévalence élevée de la NAFLD chez les personnes âgées (13).

3.2 Le sexe

Une étude effectuée à Hong-Kong a retrouvé une augmentation significative de la prévalence de la stéatopathie hépatique métabolique chez les femmes de plus de 50 ans (14). Ces résultats pourraient suggérer un rôle des hormones sexuelles dans la pathogenèse de la maladie. Cette hypothèse est confirmée par la prévalence élevée de la stéatopathie hépatique métabolique dans le syndrome des ovaires polykystiques (15).

3.3 La race

Des études ont trouvé une prévalence élevée de la stéatopathie hépatique métabolique chez les sujets d'origine hispanique aux Etats Unis. En revanche, les sujets africains, malgré un taux d'obésité et de diabète élevé semblent être épargnés de la stéatopathie hépatique métabolique (16).

Ces différences de prévalence inter-ethniques ne peuvent pas être attribuées uniquement aux différences de niveau socio-économique, culturel ou de mode de vie (niveau d'activité physique, habitudes alimentaires) et soulignent le rôle potentiel des facteurs génétiques (17).

3.4 Les facteurs génétiques

Un lien de parenté direct avec un patient porteur d'une stéatose constitue également un facteur de risque, indépendant de l'âge et de l'index de masse corporelle (IMC) (18).

Parmi les facteurs génétiques, le mieux étudié est le polymorphisme du gène de l'adiponutrine (PNPLA3 – *adiponutrine/patatin-like phospholipase 3*). Les sujets présentant un polymorphisme GG rs738409 de l'adiponutrine ont 3 fois plus de risque d'avoir une stéatose, une stéatohépatite ou une fibrose avancée indépendamment de la présence des éléments du syndrome métabolique (19). Ainsi, ce polymorphisme, le plus constamment retrouvé par les études de GWAS (*genetic wide association studies*), semble jouer un rôle important non seulement dans le risque de développer une stéatopathie hépatique métabolique mais également dans le risque de survenu des formes plus sévères de la maladie. (20)

3.2.1 Tableau IV : Gènes candidats de la prédisposition à la NAFLD (21)

Catégories des gènes	**Exemples**
Répartition des graisses	11 HSD-1, gènes lipodystrophiques, récepteurs de sglucocorticoïdes, b2 adrenoceptor
Insulinosensibilité	Adiponectine, HFE, insulin receptor genes, PPAR, Résistine
Stockage et transport des lipides hépatiques	Apolipoprotéine B et E, MTP, adiponectine, Leptine, SCD-1, SREBP-1c
Oxydation des AG hépatiques	Adiponectine, PP AR, Acyl-CoA oxydase, CYP2E1, CYP4A, LCHAD
Production de ROS	HFE, TNF
Protéines de réponse au stress oxydatif	SOD2, UCP2, MAT1A
Cytokines	IL-10, TNF
Récepteurs des endotoxines	CD14, TLR4, NOD2
Fibrose de NAFLD	CTGF, Leptine, adiponectine, angiotensiongène, norepinephrine

7.5 3.5 Le syndrome métabolique

Encore appelé syndrome X, syndrome dysmétabolique aussi syndrome d'insulino-résistance est le reflet clinico-biologique de l'insulinorésistance. Il s'agit d'une combinaison de 5 facteurs de risque (on parle de polymétabolique à partir de 3 critères). Plusieurs études ont montré que les diabétiques ayant le syndrome métabolique font plus de stéatopathies que les autres diabétiques (14, 21,27).

3.2.2 Tableau V : Critères du syndrome métabolique (1)

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

selon European Association for the Study of the Liver (EASL) - European Association for the Study of Diabetes (EASD) - European Association for the Study of Obesity(EASO).

3.6 Les facteurs de risques secondaires

3.2.3 Tableau VI : Causes secondaires de stéatopathie hépatique (28)

Médicaments
- Corticostéroïdes - Tamoxifène - Inhibiteurs calciques - Amiodarone - Estrogènes - Tétracyclines - Anti-rétroviraux anti-VIH
Nutritionnelles/Chirurgicales
- Bypass Jéjuno-iléal - Nutrition parentérale totale - Jeune prolongé - Malnutrition protéique
Maladies génétiques ou métaboliques
- Maladie de Wilson - Hypo-bétalipoprotéinémie - Syndromes lipodystrophiques - Maladie de Weber- Christian - Maladie de Wolman - Maladie de dépôt des esters de cholestérol
Toxines industrielles

4. Histoire naturelle.

La stéatopathie hépatique métabolique est une maladie bénigne chez la plupart des diabétiques. Chez certains, elle peut évoluer vers la stéato-hépatite puis vers la fibrose, initialement périsinusoidale puis portale formant des ponts jusqu'au développement de la cirrhose qui peut aboutir au carcinome hépatocellulaire. (29)

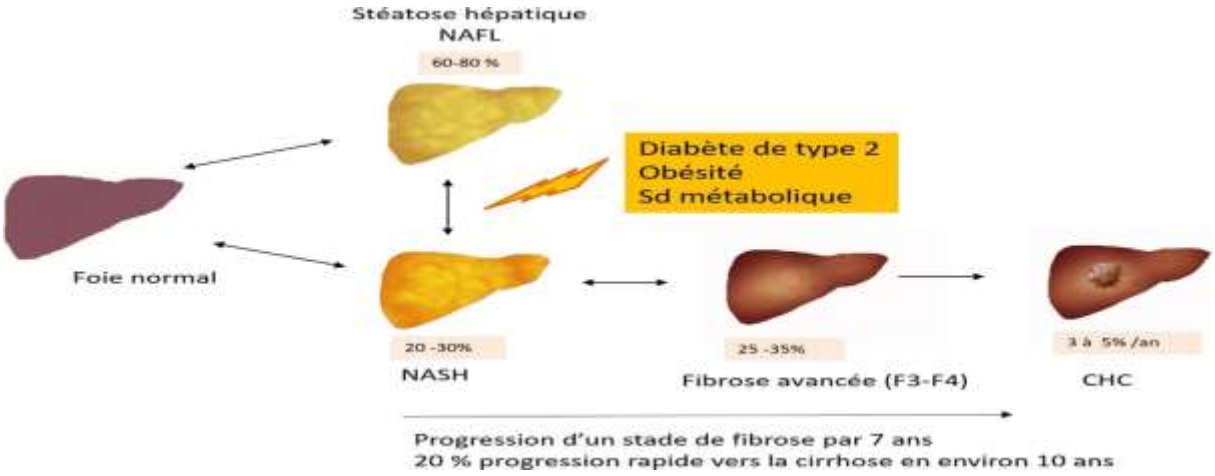


Figure 02 *: Évolution naturelle de la stéatopathie hépatique. La vitesse et le risque de passage à l'étape suivante semblent très variables entre les individus (11).*

4.1.1 Tableau VII : Progression de la NAFLD vers le CHC. (2 ,30)

Population étudiée	Prévalence de progression de la maladie
NAFLD → NASH	
Population générale	10-20%
Sans inflammation ni fibrose	5%
Risque élevé, obésité sévère	37%
NAFLD → cirrhose	
Stéatose simple	0-4% sur 10-20 ans
NAFLD → fibrose	
Patients d'un centre de référence tertiaire	25-33% lors du diagnostic
Risque élevé, obésité sévère	23%
NASH → cirrhose	
Risque élevé, obésité sévère	5,8%
Patients d'un centre de référence tertiaire	10-15% lors du diagnostic
Population générale	3-15% sur 10-20 ans
Population générale	5-8% sur 5 ans
NASH → insuffisance hépatique	
Cirrhose	38-45% après 7-10 ans
NASH → carcinome hépatocellulaire	
Cirrhose	2-5% par an

4.2 Evolution de NAFLD vers la fibrose et la cirrhose

Il est reconnu désormais que la stéatopathie hépatique métabolique représente une cause majeure (70%) de cirrhose cryptogénétique (31), en effet, le profil (diabète entre 40 et 50% et obésité entre 50 et 60%) des patients ayant une cirrhose cryptogénétique paraît similaire à une population de patients NASH (comparativement à une population de patients VHC ou CBP) (32).

4.2 Evolution vers le carcinome hépatocellulaire

Le CHC est possible (3 à 5% par an) au stade de cirrhose et secondaire aux facteurs métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémie) selon certaines études telles que celle de Bugianesi en Italie et l'étude MARRERO aux Etats Unis d'Ameriques.Concernant les diabétiques, il existe un risque cumulatif en nombre d'année de la présence de NASH, de cirrhose et de CHC (33).

5. Physiopathologie

Dans le foie normal, il existe 5g de lipides pour 100g de poids sec avec 20% de triglycérides (TG), 53% de phospholipides (PL), 8% de cholestérol estérifié.
Dans le foie stéatosique, il peut y avoir une augmentation de lipides allant jusqu'à 50% avec 55% de TG. La stéatose provient de la rupture de l'équilibre entre la synthèse et/ou l'arrivée des acides gras libres (AGL) au foie (apport excessif d'acides gras AG d'origine alimentaire par mobilisation des AG tissulaires périphériques, ou métabolique par lipogénèse) et leur destruction ou excrétion (blocage de la synthèse des lipoprotéines). La NASH résulte probablement aussi de l'interaction de mécanismes issus de la génétique et de l'environnement (34).

Une prédisposition génétique peut être suggérée en observant la présence de cirrhose cryptogénétique dans certaines familles. L'insulinorésistance joue un rôle central dans la pathogénicité de la stéatopathie hépatique métabolique. Certaines agressions telles que le stress oxydatif, certaines cytokines et la toxicité des acides gras libres peuvent aussi altérer le bon fonctionnement hépatique et générer l'activité nécrotico-inflammatoire présente dans la stéatopathie hépatique métabolique (35).

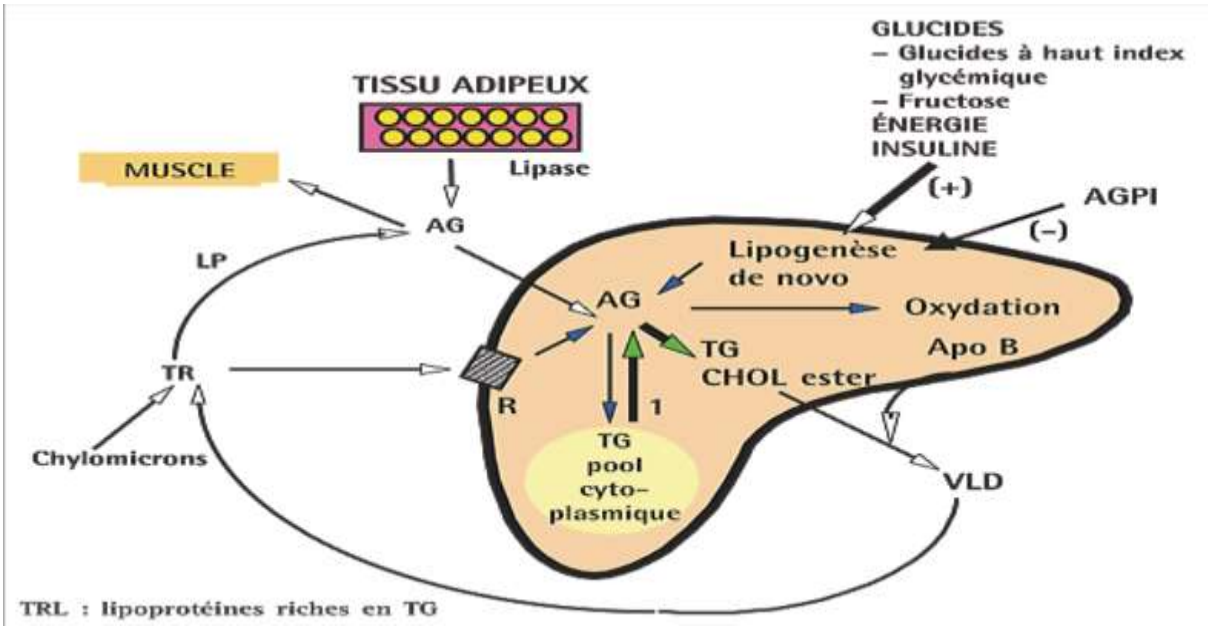


***Figure 03**. Métabolisme hépatique des acides gras (11)*

5.1 L'insulino-résistance

L'insuline joue un rôle clef dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Elle augmente le taux de glucose assimilé par les cellules en augmentant l'expression des transporteurs du glucose (GLUT) à la surface des cellules. Elle accroît aussi l'activité de la glycogène synthétase (GS) afin de former du glycogène à partir du glucose en excès. Elle contribue au stockage des lipides (lipogénèse) et inhibe la lipolyse (en inhibant la lipoprotéine lipase des tissus périphériques) (36).

La sensibilité à l'insuline peut être modifiée dans de multiples conditions physiologiques (puberté, grossesse...), pathologiques (obésité, sédentarité, diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémies, dysfonctions ovariennes, infections) et pharmacologiques (corticothérapie, stéroïdes sexuels, thiazolidinediones). Le plus souvent, elle est réduite et on parle de résistance à l'insuline ou d'insulinorésistance. Ainsi le flux d'acides gras parvenant au foie est augmenté, en raison de l'augmentation de masse de tissu adipeux mais également du fait d'une diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline. L'exportation de ces acides gras sous forme de VLDL est également diminuée. L'apo B-100 est moins synthétisée du fait de l'action conjuguée de l'insulino-résistance et du TNF-a dont la sécrétion par le tissu adipeux

est augmentée. Un excès de synthèse *de novo* de triglycérides hépatiques peut également expliquer la stéatose (lipogenèse *de novo*). L'acetyl-coA permettant cette synthèse provient dans ce cas soit de l'alcool soit des glucides. Cette voie reste sensible à l'insuline. L'hyperinsulinémie favorise donc cette transformation (37).

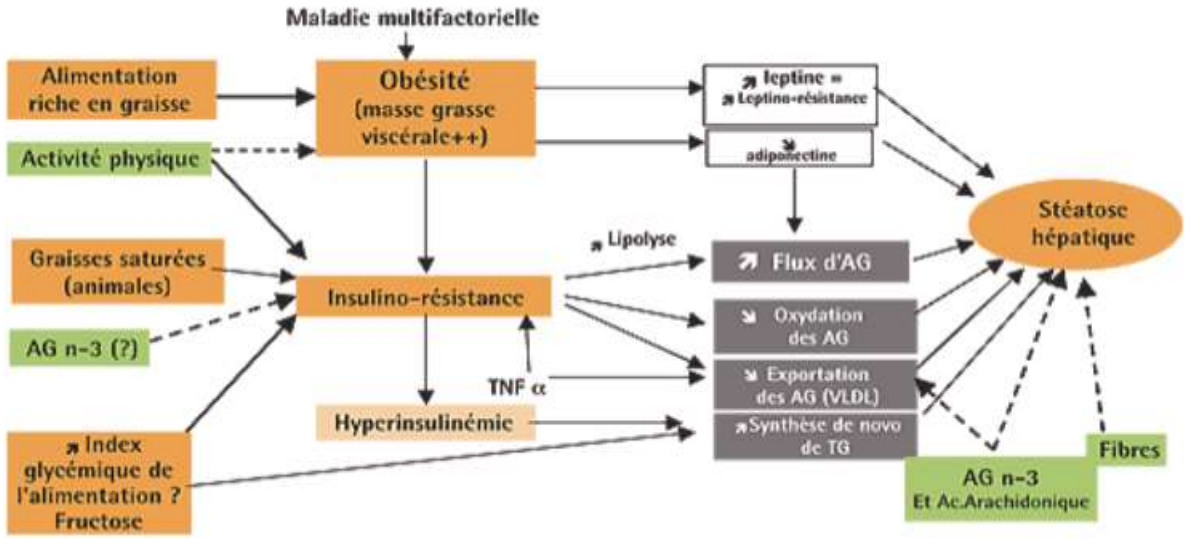


Figure 04 *: Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance.*

La dégradation des acides gras par le foie est également altérée. La diminution de la béta-oxydation des acides gras est aussi expliquée par l'insulinorésistance. Le second temps correspond à l'apparition d'une inflammation et d'une nécrose hépatocytaire. Les mécanismes déclenchant l'apparition d'une hépatite au sein de la stéatose ne sont pas clairement élucidés. La théorie la plus communément admise met en jeu d'une part la péroxydation lipidique et le stress oxydant, et d'autre part des cytokines d'origine adipeuse ou intrahépatique, notamment le TNFa (38).

Les acides gras libres ont un effet toxique sur les cellules car ils peuvent être peroxydés. Il en résulte des altérations membranaires et la production de métabolites réactifs, comme le malondialdehyde (MDA), ou le 4 hydroxynonenal (HNE), responsables d'altération du métabolisme cellulaire (39).

Enfin, le fer, pro-oxydant, pourrait jouer un rôle important dans ce processus. Une augmentation des dépôts hépatiques de fer a été constatée au cours de la stéato-hépatite métabolique (1).

Par son action pro-oxydante, le fer en excès dans le foie stéatosique majore le stress oxydant et la péroxydation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPLC) (40).

Plusieurs modèles de calcul de l'insulinorésistance ont été créés dont les plus utiliser sont le Homa et le Quicki. (41)

5.1.1 Tableau VIII : Formules de calcul de l'insulino-resistance (42)

Nom	Formule	Niveau indiquant une résistance à l'insuline
HOMA	(Insuline à jeun (mU/L) X glucose à jeun (mmol/L)) / 22,5	> 1,8-2,0
QUICKI	1/(log(insuline à jeun µU/mL) + log(glucose à jeun mg/dL)	< 0,35
Estimation approximative	Insuline à jeun X glucose à jeun	> 700

5.2 La théorie des « 2hits » (43)

L'hypothèse des « multi Hit » est la théorie la plus commune pouvant expliquer la pathogénicité de NAFLD. Ce modèle suggère que l'évènement initial ou 1er Hit amène la stéatose et le 2ème HIT conduit à un état nécrotico-inflammatoire et à la fibrose.

• 1ère Etape ou 1er Hit : conséquence de l'insulinorésistance ; de l'état normal à la stéatose (dépôts graisseux intra hépatiques)

Rôle de l'insulinorésistance et des acides gras : la conséquence principale du syndrome métabolique et donc de l'insulinorésistance est la diminution de la suppression de la lipolyse médiée par l'insuline : l'augmentation des AGL plasmatiques et du pool hépatique, on observe une augmentation du flux d'acides gras libres venant des tissus adipeux et arrivant dans le foie,

- augmentation de la glycémie et de l'insuline : les AGL diminuent le signal de l'insuline dans le muscle strié, augmentent la production intrahépatique de glucose en inhibant l'utilisation de glucose et favorisant la néoglucogénèse.

Ces phénomènes augmentent la glycémie qui est détectée par les cellules des îlots pancréatiques

qui relarguent plus d'insuline pour la corriger. Le processus continue jusqu'à ce que le pancréas soit incapable de ressentir le besoin correct en insuline et que son taux commence à diminuer.

- diminution de la Béta-oxydation des AGL : l'hyperinsulinémie, provoquée par l'insulinorésistance fréquemment observée dans le diabète de type 2, diminuerait l'oxydation mitochondriale des acides gras et favoriserait leur accumulation intrahépatique : toxicité directe des acides gras, et indirecte en augmentant la péroxydation lipidique (production d'aldéhydes réactives telles que malondialdéhyde MDA, 4-hydroxynonenal HNE). Le métabolisme des AG est alors orienté vers la synthèse des TG.

Ainsi se forme la stéatose hépatique.

• Etat de stéatose : La stéatose reste bénigne en elle-même mais non quiescente, il peut survenir une activation des cellules étoilées du foie et une stimulation des protéines apoptotiques avec formation possible de fibrose, de mort cellulaire et de déficit en ATP intracellulaire. De plus, le stockage accru des triglycérides dans le foie sensibilise cet organe à des toxiques responsables d'une inflammation (hépatite), de nécrose et de fibrose.

L'équilibre peut cependant rester préservé du stress cellulaire grâce à des procédés cytoprotecteurs.

• 2ème Etape ou 2ème Hit : conséquence du stress oxydatif ; de la stéatose à la stéato-hépatite (activité nécrotico-inflammatoire) avec une amorce de la fibrose.

Rôle du stress oxydatif : on observe une production accrue de ROS (reactive oxygen species : espèces réactives de l'oxygène ERO) mitochondriales secondaires à différents facteurs : l'afflux d'acides gras libres, la forte insulinorésistance, une déplétion en glutathion et une induction du cytochrome P450 (enzyme CYP 2E1 et CYP4A).

Les ROS provoquent une augmentation de la péroxydation lipidique (HNE : 4-hydroxynonenal, MDA : malondialdehyde) qui aboutit à des lésions hépatocytaires et de la fibrose.

Rôle des cytokines pro-inflammatoires (TNF α, TGF β, IL6 et IL8) : elles sont produites à partir d'un dysfonctionnement macrophagique au niveau du tissu adipeux.

Rôle de l'hépatosidérose en l'absence d'hémochromatose : Il peut avoir un rôle promoteur de fibrose largement discuté en raison de sa fréquence variable, de son origine incertaine (terrain HFE ou lié à l'insulinorésistance) et de son éventuel retentissement hépatique.

Intervention de facteurs génétiques : Les facteurs génétiques se discutent puisqu'on observe la survenue dans une même famille de cirrhose cryptogénétique et de stéatopathie hépatique métabolique (44).

5.3 Les facteurs génétiques

• Implication des facteurs de transcription (PPAR, PPAR, SREBP-1). Les PPARs (Peroxysome Proliferator Activated Receptor) sont des facteurs de transcription de la superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones. Le PPAR est exprimé par l'hépatocyte et a comme fonction d'induire l'oxydation des AG. Il est régulé négativement par l'insuline. Les PPAR 1 et 2 sont exprimés par l'hépatocyte et l'adipocyte afin d'intervenir au niveau de l'adipogénèse et la lipogénèse et est régulé positivement par l'insuline. (44)

Les SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Proteins) 1a et 1c gèrent la synthèse des AG et des TG et le SREBP-2, la synthèse du cholestérol (45).

Certains de ces facteurs sont modifiés chez les souris obèses, stéatosiques, en particulier PPAR1, PP AR2. Chez les patients ayant une stéatopathie hépatique métabolique, l'expression intrahépatique de PPAR1 et PPAR2 est effondrée par rapport à des témoins sans stéatose (30) ; le degré de stéatose est corrélé à l'expression de PPAR1 et PPAR2 ; l'expression de PPAR et SREBP-1 semble peu modulée. Le rôle de PPAR dans les lésions fibro-inflammatoires reste confus. (46)

• Implications des adipocytokines. Les adipocytes ne sont pas seulement des cellules de stockage des TG, ils sécrètent également des hormones et des cytokines qui contrôlent le métabolisme glucido-lipidique au sein du tissu graisseux et stimulent les récepteurs centraux et périphériques en lien avec l'insuline (47). L'adiponectine est une hormone responsable de l'oxydation des graisses dans le muscle, majorant l'utilisation cellulaire du glucose et diminuant la néoglucogénèse hépatique. Elle

diminue donc l'insulinorésistance tissulaire. Sa sécrétion est freinée par la prise de poids et est stimulée par la perte de poids (48).

La leptine est l'hormone principale du tissu adipeux. Elle intervient sur le stockage énergétique en diminuant la prise alimentaire (fixation sur des récepteurs spécifiques de l'hypothalamus ventro- médian) et en augmentant la dépense énergétique induite par la thermogenèse. Elle provoque la lipolyse, réduit la sécrétion et l'action de l'insuline, et diminue la néoglucogénèse interprandiale (49).

La résistine est une hormone produite par les adipocytes, augmentée chez les diabétiques et chez les obèses, qui accélère la différenciation des préadipocytes en adipocytes et, en se fixant sur les récepteurs à l'insuline du foie, des muscles et des adipocytes, accroît l'insulinorésistance, provoque un hyperinsulinisme et serait l'une des causes de l'installation ultérieure d'un diabète (50).

Le TNF, produit en quantité proportionnelle au nombre d'adipocytes, est un facteur inflammatoire qui inhibe le transport cellulaire de glucose, stimule la lipolyse et provoque une insulinorésistance. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite en grande quantité chez le sujet obèse. Elle augmente le taux d'AGL et provoque une insulinorésistance. (51)

Ainsi, l'insulinosensibilité est médiée par l'adiponectine et la leptine alors que l'insulinorésistance est médiée par TNF, la résistine et IL-6. Dans une étude, les lésions de NASH étaient associées à une diminution du rapport adiponectine/leptine. La combinaison de l'index HOMA (> 3) et du ratio adiponectine/leptine était fortement prédictive de NASH (52).

L'IL-6 circulante est un facteur indépendant connu de fibrose.
La leptine et la résistine sont augmentées chez les patients NASH par rapport aux stéatoses simples et aux patients témoins. Une autre étude montre que l'adiponectine et la leptine s'accumulent dans le foie en l'absence de synthèse locale significative ; les lésions de NASH sont associées à une plus grande quantité hépatique d'adiponectine et de son récepteur RII par rapport aux patients ayant une simple stéatose ou un foie normal. Enfin, la quantité d'adiponectine est corrélée au degré de stéatose et de nécrose hépatique (53). Dans une étude avec 19 patients traités pendant 48 semaines par Pioglitazone, l'augmentation des niveaux d'adiponectine est corrélée à l'amélioration de la stéatose après traitement ($r = 0,5$, $p = 0,03$)

alors que la leptine, l'IL-6, et le TNF sont inchangés de même qu'après réduction pondérale par anneau gastrique chez 20 obèses avec une évolution à 6 mois (54).

5.4 Le rôle du microbiote intestinal.

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 expliquant la progression de la maladie chez certains malades. La diminution de la diversité microbienne, avec l'augmentation de *Firmicutes* et diminution de *Bacteroides* joue un rôle important au cours de la NAFLD. Les patients obèses ou ayant une NAFLD ont des entérotypes spécifiques et différents des volontaires sains, malgré des habitudes alimentaires similaires (22).

Le co-hébergement de souris *wild type* ou déficientes dans le récepteur de la leptine avec des souris déficientes dans un composant clé de la formation/activation de l'inflammasome (ASC, Caspase-1, Caspase-11, NLRP3 ou NLRP6) induit l'apparition de la NASH dans plusieurs conditions de régime (23).

D'autres études ont démontré que la transplantation de microbiote de souris insulino-résistantes chez des souris saines s'accompagne d'une hyperglycémie, d'une hyperinsulinémie et d'une stéatose (24).

L'augmentation de la perméabilité intestinale entraîne une translocation de LPS (lypopolysaccharides) dans le flux portal. La liaison du LPS sur son récepteur spécifique le TLR4 et son co-récepteur le CD14 localisés au niveau des cellules de Kupffer déclenche l'activation précoce de la voie NF-kB et la production de cytokines inflammatoires telles que le TNF alpha, IL-6, MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1) responsables des dommages hépatiques (25).

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 ses formes les plus sévères (26)

5.5 Les mécanismes de la fibrose (55)

La fibrose se constitue par étapes faisant intervenir :

-Le stress oxydatif : l'induction du cytochrome P450 stimule les cellules étoilées du foie (CEF) fibrogéniques.

- Implication des endocannabinoïdes et des récepteurs aux cannabinoides (CB1 et CB2)

Le système des endocannabinoïdes a été mis en cause dans la SHNA et particulièrement dans la fibrogenèse hépatique. Dans le foie normal, les récepteurs CB1 et CB2 sont peu exprimés. En revanche, au cours de la SHNA, le récepteur CB1 est surexprimé. Or, l'activation des récepteurs CB1 des myofibroblastes hépatiques entraîne une augmentation de la fibrose, alors que l'effet inverse est obtenu lors de l'activation de CB2. Ainsi, les dérivés cannabinoïdes peuvent aggraver les lésions hépatiques, tandis que le traitement par un antagoniste spécifique de CB1 (rimonabant) diminue la fibrose chez la souris (56).

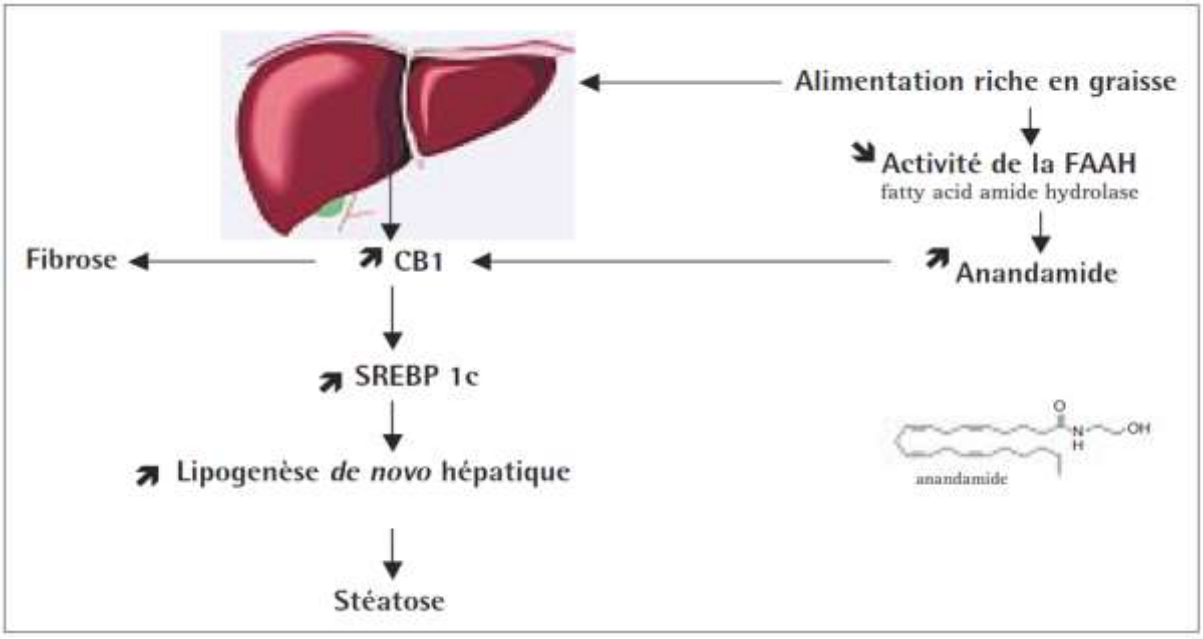


Figure 05 : Implication des endocannabinoïdes et des récepteurs aux cannabinoides (CB1 et CB2, d'après Lichtman, A. H. et al. J. Clin. Invest. 2005 ; 115 :1130-1133 Modifié)

6. Diagnostic

6.1 Les circonstances de découverte

La majorité des diabétiques atteints d'une stéatopathie hépatique métabolique sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques, comme une fatigue ou une douleur de l'hypocondre droit. La maladie peut être suspectée par la mise en évidence d'une

anomalie des tests biologiques ou hépatiques comme une cytolyse chronique, une hyperferritinémie, une thrombopenie sévère et c'est dans un contexte dysmétabolique. Dans la grande majorité des cas la stéatopathie hépatique métabolique est découverte de façon fortuite à l'imagerie. Les patients cirrhotiques d'origine de NAFLD ont les symptômes typiques d'hépatopathie chronique comme les angiomes stellaires, une circulation collatérale, un ictère ou une ascite (57).

Selon les dernières recommandations établies par l'association américaine des maladies du foie (*AASLD*), le diagnostic de la stéatopathie hépatique métabolique peut être retenu lorsque les quatre conditions suivantes sont remplies (9,58) :

- la stéatopathie hépatique métabolique confirmée par l'imagerie ou la biopsie ;
- la consommation d'alcool <210 g/semaine pour les hommes et <140 g/semaine pour les femmes ;
- l'absence d'autres facteurs induisant la stéatose du foie ;
- l'absence d'autres causes d'une maladie chronique du foie.

6.2 Moyens diagnostiques

6.2.1 Moyen invasif

La ponction biopsie hépatique **(**PBH**)** reste actuellement le seul moyen diagnostic de la stéatohépatite. Ceci est basé sur l'association de trois lésions : la stéatose macrovésiculaire dans >5% des hépatocytes, l'inflammation lobulaire et la ballonisation hépatocytaire (58). La première classification histologique proposée, maintenant appelée le système « Brunt », a été spécialement développée pour la NASH et a suivi le paradigme dans la pratique pour d'autres formes d'hépatite chronique de distinguer des lésions « d'activité » de ceux de changement architectural, c'est à dire le « stade » de fibrose (59). Dans ce système, les lésions (stéatose, l'inflammation lobulaire et portale, la ballonisation) caractéristiques de la gravité de la maladie, étaient évaluées de façon semi- quantitative. L'attribution du stade de la maladie a été basée sur l'évolution de la fibrose, sa présence dans les espaces périsinusoïdales dans la zone 3 (stade 1), la fibrose portale/péri-portale (stade 2), fibrose en pont « *bridging* » (stade 3) et la cirrhose (stade 4) (60).

6.2.2 TABLEAU IX : Grade et stade des lesions histologiques de la stéatohepatite non alcoolique (par angulo et modifies par brunt) (60)

Grade de la stéatose

Grade 1 : < 33% d'hépatocytes atteints

Grade 2 : 33% à 66% d'hépatocytes atteints

Grade 3 : > 66% d'hépatocytes atteints

Grade de la stéatohépatite

Grade 1, légère

Stéatose : à prédominance macrovésiculaire, impliquant jusqu'à 66% des lobules.

Ballonnement : occasionnellement observé ; hépatocytes de la zone 3*.

Inflammation lobulaire : inflammation aiguë diffuse et légère (cellules polynucléaires) et inflammation chronique occasionnelle (cellules mononucléaires).

Inflammation portale : absente ou légère.

Grade 2, modéré

Stéatose : quel que soit le degré ; habituellement macrovésiculaire et microvésiculaire.

Ballonnement : évident et présent dans la zone 3*.

Inflammation lobulaire : des cellules polynucléaires peuvent être associées au ballonnement hépatocytaire ; fibrose pericellulaire ; une inflammation chronique légère peut être observée.

Inflammation portale : légère à modérée.

Grade 3, sévère

Stéatose : typiquement > 66% des lobules (pancinaire) ; stéatose mixe le plus souvent.

Ballonnement : principalement en zone 3*; marqué.

Inflammation lobulaire : inflammation aiguë diffuse et chronique ; polynucléaires peuvent être concentrés dans la zone 3*, secteurs de la fibrose du ballonnement et de la fibrose périsinusoïdale

Inflammation portale : légère à modérée

Stade de la fibrose

Stade 0 : pas de fibrose

Stade 1 : fibrose de la zone 3* periveinulaire, perisinusoïdale, ou pericellulaire; focale ou étendue

Stade 2 : idem Stade 1, avec fibrose periportale focale ou étendue

Stade 3 : fibrose formant des ponts, focale ou étendue

Stade 4 : cirrhose

** zone centrolobulaire (classification de Rappaport), dite péri-sus-hépatique. C'est une zone de suppléance faite*

Le NAS score égale de 1 à 2 confirme l'absence de la NASH, alors que la corrélation avec un diagnostic de la NASH a été définie, si le NAS score est égale de 5 à 8. Le NAS score égale de 3 à 4, considéré comme « borderline », insuffisant pour retenir le diagnostic. (61)

6.2.3 Tableau X : NAFLD Activitiy Score (NAS) (62)

Lésion	Définition	Score
Stéatose	< 5%	0
	5%-33%	1
	33%-66%	2
	> 66%	3
Inflammation lobulaire	Aucun lobule	0
	< 2	1
	2-4	2
	> 4	3
Ballonisation	Aucune	0
	Peu de cellules ballonisées	1
	Nombreuses cellules ballonisées	2

NAS = 0(pas d'activité) 1-2(légère) 3-5(modérée) 6-8(sévère)

Récemment, le nouvel score SAF (*Steatosis Activity Fibrosis*) a été proposé pour simplifier la classification des lésions hépatiques chez les patients atteints de la stéatopathie hépatique métabolique. Le score SAF évalue les lésions hépatiques suivantes : la stéatose, l'activité inflammatoire (ballonisation et inflammation lobulaire) et la fibrose, séparément de façon semi-quantitative (60, 61). La présence d'une stéatose supérieure à 5% des hépatocytes confirme le diagnostic de NAFLD (S≥1). Les patients ayant une NAFLD sans ballonisation ou avec une ballonisation minime et sans inflammation lobulaire (A<3) sont classés "stéatose simple". La présence d'une stéatose hépatique (S≥1) associée à une inflammation sévère (A≥3) soit à une ballonisation ou une inflammation lobulaire, définit la NASH.

La biopsie hépatique reste le *gold standard* dans l'évaluation de la stéatopathie hépatique métabolique, mais son interprétation est souvent difficile en raison de l'hétérogénéité des classifications utilisées et d'erreurs d'échantillonnage (62).

6.2.4 Marqueurs non-invasifs

Le développement des marqueurs non-invasifs de lésions hépatiques pourrait faciliter le dépistage des patients à risque et assurer le suivi des patients avec la stéatopathie hépatique métabolique (61).

Plusieurs marqueurs non-invasifs ont été développés pour diagnostiquer et quantifier la stéatose hépatique, tandis que d'autres ont été conçus pour prédire la NASH ou la fibrose avancée (62).

6.2.4.1 Marqueurs non-invasifs pour prédire la NASH

Tableau XI. : Marqueurs complexes pour prédire la NASH (61).

Auteur	Nom de score	N	Formule	Résultats
Dixon JB et al. (2001)	HAIR	105 patients obèses	Hypertension artérielle, ALT>40 IU/L, Insulinorésistance (index >5)	≥2 paramètrs: AUROC 0.90 Se 80%, Sp 89%
Palekar NA et al. (2006)	Palekar's	80 NAFLD patients	Score est la somme de 6 facteurs de risque: 1. Age ≥50 ans, 2. Genre feminine, 3. AST ≥45 IU/L, 4. IMC ≥30 kg/m2, 5. Rapport AST/ALT ≥0.8, 6. Taux plasmatique de l'acide hyaluronique ≥55 µg/L	≥3 facteurs: AUROC 0.763 Se 74%, Sp 66
Poynard T et al. (2006)	NASH Test	160 patients 97 - groupe de validation 383 - groupe de contrôle	La formule non divulguée: alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoproteine A1, bilirubine totale, GGT, glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol, ALT et AST, age, sexe, taille et poids.	AUROC 0.79 Se 33%, Sp 94%
Gholam PM et al.(2007)	Gholam's model	97 patients	(-2.627 * AST élevé + 2.13 si le diabètes de type 2)	AUROC 0.90 cut-off 6.6 - Se 83%, Sp 82%
Younossi ZM et al. (2008)	NASH Diagnostics	69 patients obèses morbides 32 groupe de validation	Formule non divulguée: adiponectine, résistine et cytokératine 18 (totale et clivée)	AUROC 0.90 cut-off 0.432 - Se 72%, Sp 91%
Younossi ZM et al. (2011)	NASH Diagnostic Panel	79 patients	Formule non divulguée: diabète de type 2, sexe, IMC, triglycérides, le taux de CK18 clivé et total	AUROC 0.81 2 cut-offs, 0.221 et 0.6183 - Se 91%, Sp 92%
Anty R et al. (2010)	Nice model	464 patients obèses morbides	Formule = -5.654 + 3.780e-02 * ALT (IU/L) + 2.215e-03 * CK 18 fragments (IU/L) + 1.825 * (syndrome métabolique: oui = 1, non = 0) Transformation logarithmique = 1/[1 + Exp(-Nice Model)]	AUROC 0.83-0.88 Cut-off 0.14 - Se 84%, Sp 86%

AUROC, area under de receiver operator curve ; NASH, la stéatohépatite non-alcoolique ; ALT, Alanine Aminotransférase ; Se, sensibilité ; Sp, spécificité ; NAFLD- la stéatose hépatique non-alcoolique ; AST, Aspartate aminotransférase ; IMC, indice de masse corporelle ; VPN, valeur prédictive négative ; VPP, valeur prédictive positive.

6.2.4.2 Marqueurs non-invasifs de fibrose

6.2.5 Tableau XII : Marqueurs complexes pour prédire la fibrose (63).

Auteur	Nom de score	Nombre de patients	Formule	AUROC (fibrose avancée)	Résultats
Ratziu et al.(2000)	BAAT	93 NAFLD patients	Somme de 4 facteurs de risque de fibrose: 1. Age ≥50 ans, 2. IMC ≥28 kg/m2, 3. Triglycerides ≥1.7 mmol/L, 4. ALT ≥2 N	0.86	Se 14%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 73%
Rosenberg et al. (2004)	Original European Liver Fibrosis score (OELF)	1021 patients, 61 NAFLD patients	OELF = -6.38 - (Ln(âge) * 0.14) - [Ln(acide hyaluronique) * 0.616] - [Ln(propeptide amino-terminal de collagène de type III) * 0.586] - [Ln(inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1) * 0.472]	0.87	cut-off 0.375 Se 89%, Sp 96%, VPP 80%, VPN 90%
Guha et al. (2008)	ELF simplifié	196 NAFLD patients	ELF = -7.412 - [Ln(acide hyaluronique) * 0.681] - [Ln(propeptide amino-terminal de collagène de type III) * 0.755] - [Ln(inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1) * 0.494]	0.87	cut-off -2.3824 Se 91%, Sp 59%, VPP 42%, VPN 95%
Ratziu et al. (2006)	FibroTest®	170 (contrôle) 97 (validation)	La formule non divulguée: l'apha-2-macroglobuline, l'haptoglobine, l'apolipoprotèine-A1, la bilirubine totale et le gamma glutamyl transférase (GGT) ajusté sur l'âge et le sexe	0.75-0.86	2 cut-off: 0.3 et 0.7 Se 77%, Sp 98%, VPP 90%, VPN 73%
Angulo et al. (2007)	NAFLD Fibrosis Score	480 (contrôle) 253 (validation)	NFS = -1.675 + 0.037 × âge (années) + 0.094 × IMC (kg/m2) + 1.13 × l'hyperglycémie à jeun/diabète (oui=1, non=0) + 0.99 × AST/ALT – 0.013 × plaquettes (×10 9/l) – 0.66 × albumine (g/dl)	0.84	2 cut-off: -1.455 et 0.676 Se 82%, Sp 98%, VPP 90%, VPN 93%
Harrison et al. (2008)	BARD	827 NAFLD patients	Combine 3 variables: 1. IMC ≥28 kg/m2, 2. rapport AST/ALT ≥0.8, 3. Diabète de type 2	0.81	Score >2 fibrose avancée VPP 43%,VPN 96%
Calès et al. (2009)	FibroMètre®	235 NAFLD patients	score basé sur les paramètres suivants : âge, poids, glycémie à jeun, AST, ALT, ferritine et le taux des plaquettes	0.943	2 cut-off: 0.611 et 0.715 Se 79%, Sp 96%, VPP 88%, VPN 92%
McPherson et al. (2010)	FIB-4	145 NAFLD patients	Age (années) * AST (IU/L)/Taux de plaquettes (10 9/L) * ALT 1/2 (IU/L)	0.86	cut-off: 1.3 Se 85%, Sp 65%, VPN 95%
Younossi et al. (2011)	NAFLD Diagnostic Panel	79 NAFLD patients	La formule non divulguée: diabète de type 2, les triglycérides, l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1 et AST.	0.81	2 cut-off: 0.0816 et 0.364 Se 93%, Sp 91%, VPP 58%, VPN 95%

AUROC, area under de receiver operator curve ; NASH, la stéatohépatite non-alcoolique ; ALT, Alanine
Aminotransférase ; Se, sensibilité ; Sp, spécificité ; NAFLD- la stéatose hépatique non-alcoolique ; AST, Aspartate aminotransférase ; IMC, indice de masse corporelle ; VPN, valeur prédictive négative ; VPP, valeur prédictive positive ;

La fibrose hépatique est le critère principal de jugement de gravité de la maladie, de suivi des patients sans et en cours du traitement. Plusieurs scores ont été développés pour évaluer la fibrose chez les patients ayant la stéatopathie hépatique métabolique (64).

Le score BARD, combinant le rapport AST/ALT, l'IMC et la présence de diabète de type 2, a été développé et validé dans 827 patients ayant la NAFLD avec la fibrose histologiquement prouvée (65). Un score BARD >2 prédit une fibrose avancée avec une valeur prédictive négative de 96%. La majorité des patients NAFLD sont dessus de ce seuil en raison de l'obésité et le diabète, ce qui entraîne une mauvaise valeur prédictive positive et limite l'utilité dans la pratique (66).

The NAFLD fibrosis score (NFS) est un score non-invasif basé sur six critères biologiques : l'âge, l'hyperglycémie, l'IMC, le taux des plaquettes, le taux d'albumine et le rapport ASAT/ ALAT (67), qui permet d'évaluer la quantité de fibrose dans le foie.

NFS = -1.675 + 0.037 × age (years) + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IFG/diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio – 0.013 × platelet (×109/l) – 0.66 × albumin (g/dl) (15).

La probabilité de fibrose (F0-F2) est très faible si le score <-1,5, moyenne >-1,5 à <0,67 et la probabilité avoir la fibrose avancée (F3-F4) est importante > 0,67 (68). Le NFS a été validé versus une biopsie hépatique et il est très performant pour identifier les patients ayant la NAFLD avec la fibrose avancée (12).

Une autre étude a été effectuée chez les patients souffrants d'une obésité morbide et la NAFLD qui vont subir une chirurgie bariatrique, qui confirme que le NFS est performant pour exclure la fibrose avancée dans cette population (69).

Pour la première fois, les guidelines AASLD de 2012 suggèrent d'utiliser un test sanguin, le NAFLD Fibrosis Score (NFS), pour le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique chez les patients ayant une NAFLD (70).

Un autre score qui permet de diagnostiquer et quantifier la fibrose dans la pratique clinique est le FibroMètre®. C'est un score basé sur les paramètres suivants : âge, poids, glycémie à jeun, AST, ALT, ferritine et le taux des plaquettes. Le résultat varie entre 0 et 1 qui correspond à la probabilité d'une fibrose significative ou d'une cirrhose (71).

Le Fibromètre® a été évalué chez 235 patients avec une stéatose échographique et au moins un des critères du syndrome métabolique (72). L'AUROC pour les diagnostics de fibrose significative et de cirrhose étaient de 0,943 et 0,929 respectivement. Une biopsie pouvait être évitée chez plus de 95 % des patients. Les auteurs ont constaté que la FibroMètre® a une performance diagnostique de fibrose hépatique meilleure (AUROC 0.943) par rapport à NFS (AUROC 0.884) (71).

Le FibroTest® un biomarqueur breveté qui appartient à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP, Paris, France) et qui est commercialisé par BioPredicitive® (Paris, France). Le FibroTest comprend les marqueurs biochimiques de fibrose hépatique : l'apha-2-macroglobuline, l'haptoglobine, l'apolipoprotèine-A1, la bilirubine totale et le gamma glutamyl transférase (GGT) ajusté sur l'âge et le sexe. Initialement le FibroTest a été validé chez les patients avec une hépatite C, mais également il a été validé chez les patients ayant la NAFLD (64).

Le FibroTest a été évalué chez 170 patients suspects de NAFLD vus dans un centre de référence, mais aussi chez 97 patients (prenant part à une étude multicentrique) et dans le groupe de contrôle - 954 donneurs de sang. Le FibroTest a la même performance diagnostique de fibrose avancée (F2-F4) dans deux groupes de validation AUROC 0.75-0.86, et de fibrose sévère/cirrhose (F3F4) : 0.81-0.92.

Lorsque les deux groupes ont été regroupés avec un cut-off de FibroTest à 0,30 a NPV à 90% pour une fibrose avancée (Se 77%) ; un cut-off de FibroTest à 0,70 a PPV à 73% pour une fibrose avancée (Sp 98%) (65, 71).

Le score BAAT est basé sur 4 facteurs de risque de fibrose : IMC > 28, âge > 50, ALT > 2 N, triglycérides > 1,7 mmol/l. Ce score a été testé chez 93 patients obèses avec bilan hépatique perturbé. Un score de 0 à 1 (30% des malades de l'étude) a une valeur prédictive négative de 100% pour la fibrose septale et la cirrhose (72).

Le score FIB-4 (l'âge, le taux de transaminases et des plaquettes) a été développé pour évaluer la fibrose avancée chez les patients ayant une hépatite C chronique (58, 72). Sa performance a été comparée à celles d'autres scores de fibrose chez les patients atteints de la NAFLD, montrant une meilleure AUROC 0,86 en comparaison avec le NFS et le FT (73).

The European Liver Fibrosis Study a développé par *European Liver Fibrosis score* (ELF) et validé chez 1021 patients, dont 61 patients atteints de la NAFLD. Le score ELF combine l'âge, l'acide hyaluronique, le propeptide amino-terminal de collagène de type III et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1 (TIMP-1). Le score ELF présente une bonne performance diagnostique de la fibrose avancée (AUROC 0,87) (74).

Un score ELF a été simplifié (âge exclu) et a été testé chez 196 patients atteints de la NAFLD. Un score égal à 0.36 a montré une meilleure AUROC, à 0.93, et une meilleure sensibilité à 80% pour le diagnostic la fibrose avancée (F3-F4) et la spécificité à 90% pour l'exclure. Le modèle d'application clinique a montré que 82% et 88% des biopsies hépatiques pour le diagnostic de la fibrose sévère pourront être potentiellement évitées en utilisant le score ELF et le score combiné (75).

Le score ELF a été évalué chez 112 enfants ayant la NAFLD. Les valeurs de score ELF de 9.28 à 10.51 avaient une sensibilité de 88 à 100% et spécificité de 76 à 98% pour séparer les différents stades de fibrose (AUROC 0.90-0.99) (76).

The NAFLD Diagnostic Panel est un score pour le diagnostic de la fibrose avancée qui comprend le diabète de type 2, les triglycérides, l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1 et AST. La performance satisfaisante (AUROC 0.81) a été démontrée chez 79 patients atteints de la NAFLD. Ces résultats doivent être validés par d'autres études chez un plus grand nombre de patients (77).

Plusieurs marqueurs non-invasifs ont été proposés pour évaluer la stéatose hépatique : Stéatotest® (78), Fatty Liver Index (74), NAFLD score (79), ont été validés de manière indépendante (80).

6.2.5.1 Méthodes d'imagerie

Les différentes méthodes d'imagerie, comme l'échographie, le scanner ou tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont utilisées actuellement pour le diagnostic de la stéatopathie hépatique métabolique. Ils permettent d'identifier la présence d'une stéatose histologique évaluée à plus de 20 ou 30% mais ils ne sont pas capables de détecter la stéatohépatite ou les différents stades de fibrose (81).

Actuellement, l'échographie abdominale reste la méthode la plus utilisée pour le diagnostic de la stéatopathie hépatique métabolique, qui est accessible et peu coûteuse avec une sensibilité à 60–94% et la spécificité à 66–97% pour la détection de la stéatose. Le contraste de l'image hépato-rénale est utilisé pour diagnostiquer une stéatose, car en présence d'une stéatose le parenchyme hépatique devient "brillant" comparativement au parenchyme rénal. Ceci a été confirmé par de nombreuses études (82).

Par contre, l'échographie a une grande variabilité intra- et inter-observateur, ce qui limite sa reproductibilité (83). Le seuil de l'échographie pour détecter la stéatose est élevée (20% -30%) par rapport à l'IRM (3% à 5%), elle n'est pas suffisamment sensible pour détecter une stéatose inferieure à 10%, elle détecte seulement 55% et 72% des patients, avec une stéatose 10-19% et 20-29%, respectivement. Par ailleurs, elle ne peut distinguer la stéatose simple de la NASH (84).

Le scanner présente des performances diagnostiques similaires à l'échographie avec un seuil de détection autour de 20 à 30% (85).

L'IRM (conventionnelle ou couplée à la spectroscopie par protons), semble être une méthode plus performante pour le diagnostic de stéatose hépatique et permet de détecter des seuils inférieurs par rapport à l'échographie et au scanner (86). Ni l'inflammation hépatique et ni la surcharge en fer n'influencent l'estimation de la stéatose par l'IRM. Couplée à la spectroscopie

par protons, l'IRM permet de mesurer le taux des triglycérides intra-hépatique et ainsi de quantifier de façon performante la stéatose hépatique (87).

L'échographie, le scanner et l'IRM (conventionnelle ou couplée à la spectroscopie) peuvent estimer la stéatose hépatique, mais aucun parmi ces méthodes ne peut pas estimer la fibrose hépatique, le principal critère d'évaluation histologique pronostique. L'IRM (conventionnelle ou couplée à la spectroscopie) a la meilleure performance pour détecter la stéatose hépatique en comparaison à l'échographie ou au scanner, mais sa disponibilité est très restreinte (88).

L'élastographie impulsionnelle FibroScan® (EchoSens) est une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique chez les patients ayant une maladie hépatique chronique. Cette méthode est performante pour le diagnostic d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose et pour prédire les complications associées à la maladie hépatique (89).

7. Traitement

7.1 Le But du traitement

L'objectif du traitement est d'améliorer le pronostic, c'est-à-dire de diminuer la mortalité liée à la stéatopathie hépatique métabolique et aux complications cardiovasculaires, de réduire la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La résolution histologique de la stéatopathie hépatique métabolique est maintenant acceptée comme « surrogate endpoint » (90).

7.2 Le traitement préventif

7.2.1 *La correction des facteurs du syndrome métabolique (91) :*

Chez les diabétiques de type 2, la correction concerne le surpoids, l'hyperlipidémie et l'HTA. Elle est multidisciplinaire avec l'aide des autres spécialistes (endocrinologues, nutritionnistes, angéiologues et cardiologues) ou professionnels de santé, pour être efficace. Cette notion d'équipe pluridisciplinaire est fondamentale pour une prise en charge optimale de la surcharge pondérale et de la sédentarité associées à l'hépatopathie métabolique. Celle-ci est souvent la conséquence d'un processus plurifactoriel et d'une résistance au changement des habitudes de vie. Toutes les initiatives doivent être favorisées allant des simples conseils aux propositions

d'interventions psychologiques brèves. La qualité de la relation et du dialogue singulier entre l'équipe soignante et le patient devient primordiale : elle passe par un interrogatoire classique de l'alimentation (horaires et lieu des repas, qualité et quantité des aliments ingérés, types de boissons consommées, convivialité, satiété), les types de régimes déjà suivis, la qualité du sommeil, de l'activité professionnelle ou familiale et enfin recherche d'un trouble de l'image corporelle ou d'un problème psychologique sous-jacent .

Cet interrogatoire ne doit pas être uniquement un calcul de calories. Il réalise une introspection mesurée du professionnel de santé dans la sphère privée des patients et permet souvent de repérer des erreurs alimentaires évidentes (abus de chocolat, grignotage).

Cette relation de confiance explique l'importance de l'effet placebo. Celui-ci doit être bien présent à l'esprit lorsque l'on abordera le traitement médicamenteux lors des études contrôlées où la perte de poids satellite peut biaiser les résultats dans un bras de traitement.

7.2.2 *Les probiotiques et prébiotiques (92) :*

Le rôle du microbiote a été récemment suggéré dans la stéatopathie hépatique métabolique. Des études réalisées sur les souris et les humains ont clairement montré que ce microbiote influence le métabolisme de l'hôte, en jouant un rôle de « caloric gatekeeper », produisant des calories à partir de substrats nutritifs inaccessibles. Ainsi le microbiote de souris rendues génétiquement obèses a une importante capacité pour récolter et stocker de l'énergie à partir de la nourriture. Une alimentation, riche en graisses et en sucres d'absorption rapide, favoriserait la composition de cette flore, alors riche en firmicutes et pauvre en bactéroïdetes, avec l'absorption de calories supplémentaires.

La méta-analyse qui a inclus 4 études concernant les probiotiques, incluant le *lac tobacillus*, le *bifidobacterium* et le *strepto coccus*, qui diminuent la perméabilité intestinale et l'endotoxémie ; ils réguleraient l'extraction énergétique des nutriments et agiraient sur les cytokines pro-inflammatoires, ainsi que les gènes modulant le métabolisme des substrats. Ces probiotiques réduisent les transaminases, le cholestérol et l'insulino-résistance (IR) des patients porteurs d'une stéatopathie hépatique métabolique (12,94).

Le rôle des prébiotiques (ingrédients non digestibles de la nourriture) commence à se dessiner : ils réguleraient la croissance, l'activité et les métabolites des probiotiques. Les

fructooligosaccharides joueraient ainsi un rôle important pour contrôler certaines bactéries coliques. Après avoir isolé une famille de bactéries appelée *Christensenella minuta*, Goodrich et ses collègues ont transplanté cette bactérie chez la souris germ-free et ont réussi à la protéger d'une prise de poids (95).

En attendant des études contrôlées plus précises, l'intérêt de l'adjonction de probiotiques naturels, de type yaourts, à l'alimentation des patients porteurs d'une stéatopathie hépatique métabolique n'a pas été démontré.

7.2.3 *Quid de l'alcool et du café ?*

Une consommation modérée d'alcool (<30 g/j) est associée à une réduction des complications cardiovasculaires et du syndrome métabolique chez la plupart des individus. Il a été suggéré, chez les hommes porteurs d'une NAFLD, qu'une consommation d'alcool (< 20 g/j) est associée à une diminution des plaques et des sténoses carotidiennes indépendamment de l'âge, du tabac et du syndrome métabolique (26,95).

Cet effet favorable pourrait être médié par l'effet de l'alcool sur le métabolisme des lipides et l'IR. Néanmoins la plupart des recommandations préconise une consommation d'alcool nulle chez les patients diabétiques et porteurs d'une NAFLD (96).

Plusieurs études ont montré que les buveurs de café avec une maladie chronique hépatique ont un risque réduit de cirrhose et une plus faible incidence de carcinome hépatocellulaire. Des composants, autres que la caféine, réduiraient la prévalence de la NAFLD et l'inflammation de la NASH chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique. Une large étude prospective épidémiologique multi-ethnique, réalisée sur plus de 215 000 personnes durant 18 ans confirme un risque plus faible de décès sur hépatopathies chroniques, quelle que soit son étiologie et de CHC. L'effet protecteur apparaît à partir de 2-3 tasses journalières de café américain et une consommation > 4 tasses diminuent le risque respectivement de 46 et 71 % (97). Enfin l'arrêt du tabac paraît primordial, surtout en cas de syndrome métabolique sous-jacent (30).

7.3 Qui traiter et surveiller activement ?

Lorsqu'une stéatopathie hépatique métabolique fibrosante est mise en évidence, plusieurs cartes thérapeutiques sont possibles. Le rythme de surveillance d'un patient traité reste débattu

avec un suivi clinico-biologique trimestriel, des marqueurs non invasifs de fibrose et une échographie annuels (96).

7.3.1 Les modifications du style de vie :

Une modification du style de vie reposant sur des principes environnementaux, comportementaux et motivationnels ; réalise le socle de toute approche non médicamenteuse dans le traitement de la stéatopathie hépatique métabolique (98).

La réduction pondérale a été très étudiée dans l'insulino-résistance (IR) globale, musculaire, adipeuse et hépatique : après 6 mois d'exercice modéré sans perte de poids, celle-ci s'améliore dans le tissu adipeux et le foie sans toucher le muscle. Une méta-analyse confirme l'efficacité de la perte de poids sur l'amélioration de la sévérité histologique de la stéatopathie hépatique métabolique (99).

7.3.2 L'exercice physique :

Les premières études randomisées ont montré qu'un exercice physique modéré de 3 fois par semaine durant 6 mois n'améliorait pas les lésions histologiques de la stéatopathie hépatique métabolique ou la cinétique des triglycérides intrahépatiques. D'autres données sur l'exercice physique sans perte de poids ont permis de mesurer, à court terme, la diminution de contenu graisseux du foie par la résonance magnétique spectroscopique lors de séances d'aérobic ou d'exercice de résistance. L'intensité de l'exercice serait également un excellent paramètre pour diminuer le développement de la stéatopathie hépatique métabolique. On manque néanmoins de données précises sur le type et l'intensité des efforts musculaires à prodiguer à nos patients. À titre d'exemple, l'OMS conseille de commencer par 180 minutes d'activité physique par semaine avec l'utilité de prendre un coach sportif (96).

7.3.3 Diététique et exercice :

Il est maintenant admis qu'une perte pondérale de 5 à 7 % par rapport au niveau initial a un important effet sur la stéatose et la sévérité de la NASH. L'étude randomisée a ainsi montré l'amélioration substantielle des scores NAS portant sur la stéatose, les lésions nécrotico-inflammatoires et la ballonnisation hépatocytaire lorsque la perte de poids est supérieure à 7 %. Elle peut être réalisée par l'hépato-gastroentérologue et/ou par un nutritionniste/diététicien ou dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique pluridisciplinaire. Cette première

ligne thérapeutique non médicamenteuse, associant la diète et les programmes d'exercice physique reste néanmoins très hétérogène et son efficacité doit encore être déterminée sur le moyen et long terme, compte tenu de la faible compliance des patients à cette approche (93).

7.3.4 Les régimes hypocalorique et méditerranéen *:*

La base du régime repose sur une alimentation équilibrée hypocalorique et hypolipidique avec une note hypoglucidique plus accentuée en cas de diabète sous-jacent. Les aliments à index glycémique élevé (sucre, céréales raffinées, pain, riz, pommes de terre) doivent être limités au profit de céréales entières, de légumes et de fruits. Ce régime permet de réduire la sécrétion insulinique post prandiale, la synthèse et le stockage des lipides intrahépatiques. Une étude randomisée récente a confirmé, par la résonnance magnétique spectroscopique, la diminution du contenu graisseux intrahépatique (100).

Si une nourriture riche en lipides notamment en acides gras saturés est un facteur de risque bien authentifié, les régimes pauvres en cholestérol ont donné des résultats contrastés, tandis que les acides gras polyinsaturés seraient bénéfiques (97).

Le régime méditerranéen répond le plus souvent à ces objectifs. Il associe classiquement les fruits, les légumes, les noix, les fèves, les graines, l'huile d'olive avec une consommation modérée de produits laitiers (fromages et yahourts), le poisson et la réduction de viande avec 1 à 2 verres de vin par jour. Une étude récente a montré, sur les données du Fibroscan®, une excellente adhérence corrélée avec une insulino-résistance et une hépatopathie moins sévère. Une étude interventionnelle prospective et randomisée chez 12 participants suivis durant 6 semaines a comparé cette approche diététique méditerranéenne avec un régime contrôle pauvre en graisses et riche en hydrocarbones (101). La réduction pondérale n'a pas été effective mais la stéatose a régressé de 39 % avec diminution de l'insulino-résistance et l'insulinémie basale. Le régime méditerranéen possède donc des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes qui peuvent expliquer, en partie, leur effet protecteur contre la NASH (102).

7.4 Les autres approches diététiques :

La plupart des régimes déséquilibrés en protides, en lipides ou en glucides sont, à moyen et long terme, voués à l'échec. Les abus de sodas, contenant du fructose sont déconseillés. La personnalisation des conseils diététiques est primordiale. Leur résultat est néanmoins décevant

et seul 10 % des patients maintiennent une perte de poids suffisante. Toutes ces approches du changement de style de vie couplées à une réduction pondérale sont donc bénéfiques sur la NAFLD, mais l'amélioration histologique (notamment sur la fibrose) n'a pas été suffisamment évaluée dans la stéatopathie hépatique métabolique (41,101).

En cas d'échec, plusieurs possibilités diététiques peuvent être envisagées : un régime très hypocalorique (inférieur à 500 Kcal par jour) réalisé sous surveillance médicale en milieu hospitalier (44).

S'agissant du jeûne complet, les rares études scientifiques ont montré qu'un tiers à la moitié des patients regagne les kilogrammes perdus dans les 2 à 3 années qui suivent. L'effet rémanent de la cétose n'est donc pas suffisant. Après une phase initiale de perte de poids (1 à 2 kg/j durant les 5 premiers jours, essentiellement d'eau et de sodium), la courbe d'amaigrissement touche vraiment le tissu adipeux avec 0,3 kg/j à partir de la 2e semaine. Les régimes fractionnés (X jours par mois) n'ont pas résolu cette reprise pondérale qui se reconstitue le plus souvent malgré des durées de jeûne, allant de 10 à 40 jours (44, 104).

7.4.1 L'approche comportementale :

7.4.1.1 La durée et la qualité du sommeil (104).

Le syndrome de l'apnée du sommeil et les troubles du sommeil sont bien connus chez les obèses, en cas d'IR et maintenant de stéatopathie hépatique métabolique : il existe deux fois plus de NASH et de fibrose avancée chez ces patients, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'obésité.

Un sommeil court (<5 h par nuit) et de mauvaise qualité (sur les données d'un auto-questionnaire) est associé à la NAFLD, tandis que dormir plus de 7 heures par nuit avec une bonne qualité de sommeil est un gage d'une moindre stéatopathie métabolique. Leur correction paraît donc essentielle pour améliorer la qualité de vie de nos patients.

7.4.1.2 Les thérapies brèves et comportementales

L'intérêt d'interventions brèves a été rapporté et un soutien psychologique s'avère souvent utile pour éviter le classique phénomène de décompensation dépressive chez les patients obèses. Durant un an, 224 sujets obèses (180 femmes et 44 hommes), âgés de 18 à 65 ans avec un IMC entre 30 et 45 ont tous bénéficié d'un régime à 1 200-1 500 Kcal (15 % apportés par des protéines, 30 % au maximum par des lipides, le reste par des glucides) et ont été encouragés à pratiquer un exercice physique, comme par exemple trente minutes de marche chaque jour. Quatre types de traitements ont été instaurés. Au bout d'un an, les patients qui ont suivi une association du médicament (sibutramine) avec la thérapie comportementale, sont ceux qui ont perdu le plus de poids : ils sont près de deux fois plus nombreux à avoir perdu 10 % de leur poids. En moyenne, ils ont perdu 12,1 kg, contre 5 kg chez les patients ayant pris le médicament seul, 6,7 kg chez les sujets ayant bénéficié de la thérapie comportementale seule (modification du mode de vie et thérapie de groupe hebdomadaire avec 30 sessions d'une heure et demie) et 7,5 kg chez ceux qui ont reçu le médicament et la thérapie brève (conseils du médecin durant une dizaine de minutes à chaque consultation et tenue d'un journal alimentaire) (105).

Cette approche, réalisée dans les centres de soins primaires américains, a été partiellement confirmée dans la 2e étude randomisée chez 390 patients obèses présentant 2 des 5 critères du syndrome métabolique. Des séances éducatives mensuelles plus brèves (10-15 minutes) réalisées par des auxiliaires médicaux complétées par des consultations trimestrielles avec un traitement médical de soutien permettent une meilleure perte de poids (4,6 +/– 0,7 kg) par rapport à la perte de 4,7 +/– 0,7 kg du groupe n'ayant que de simples consultations. Un tiers des patients obèses atteint une perte durable (à 2 ans) de 5 % de leur poids initial. Cette approche clinique n'a pas été comparée à celle de certaines communautés, ni aux conseils prodigués par voie téléphonique ou par voie électronique ou à l'hypnose (106).

7.4.2 L'approche médicamenteuse présente et future

Lorsque la correction des facteurs métaboliques (diabète, hyperlipidémie et HTA) n'est pas obtenue par une approche non pharmacologique, il faut les contrôler en utilisant des médicaments peu hépatotoxiques. L'administration d'acides gras polyinsaturés omega-3 (4 g par jour durant 15-18 mois) améliore certains paramètres histologiques, mais pas la fibrose dans l'étude contrôlée en double aveugle (107). La prescription de statines n'est pas contre indiquée,

mais nécessite un suivi biologique hépatique mensuel durant les 3 premiers mois, pour dépister une toxicité médicamenteuse, peu fréquente. L'atorvastatine semble même, sur une étude non contrôlée, bénéfique sur l'évolution de la NASH. L'impact spécifique des statines sur l'évolution de la stéatohépatite n'a cependant pas été déterminé (108).

7.4.2.1 Les agents insulino-sensibilisateurs :

Le tissu adipeux est à l'origine de l'afflux d'acides gras libres et de leurs dérivés qui sont à l'origine de la lipotoxicité hépatique. La stéatose et l'IR se conjuguent pour induire l'apoptose, le stress oxydatif et l'activation de voies pro-inflammatoires à l'origine de la destruction cellulaire (4). Il est donc logique de s'adresser aux agents corrigeant l'IR, en particulier celle du tissu adipeux viscéral et ectopique intrahépatique (51, 109).

La metformine est un biguanide qui diminue la production intrahépatique de glucose et augmente son utilisation périphérique. La seule étude contrôle de faible effectif réalisée sur 6 mois montrait une amélioration des paramètres glucido-lipidiques, mais pas des transaminases ni de l'histologie hépatique (56).

Les glitazones ou thiazolidinediones paraissaient posséder les qualités requises différenciant les pré-adipocytes insulino-résistants en petits adipocytes proliférants et sensibles à l'insuline avec induction d'adiponectine anti-stéatogénique et réduction des récepteurs PPAR gamma des cellules étoilées hépatiques à l'origine de l'inflammation et de la fibrose (110).

Les études contrôlées concernant la pioglitazone ont permis la réduction des ALAT, de la stéatose et des lésions nécrotico-inflammatoires sans effet notable sur la fibrose. La poursuite du traitement sur 3 ans ne donne pas d'amélioration additionnelle avec un retour des lésions histopathologiques à l'arrêt du traitement chez un petit nombre de patients ayant eu une nouvelle biopsie (111).

Leur profil de tolérance n'est, par contre, pas satisfaisant avec un accroissement de la masse grasse périphérique, un accroissement des complications cardiovasculaires, des fractures osseuses chez les femmes et du cancer vésical sur un échantillon d'un million de diabétiques (56, 112).

L'abandon de ce traitement en France contraste avec les recommandations actuelles américaines, qui insistent néanmoins sur l'absence de données de sécurité à long terme et leurs contre- indications (113).

7.4.2.2 Les nouveaux anti-diabétiques :

Le Glucagon-like peptide 1 (GLP1) est une incrétine sécrétée par l'intestin grêle qui améliore l'homéostasie glycémique et diminue la vidange gastrique en protégeant le cœur. Sa demi-vie est très brève, due à une dégradation par les dipeptidyl peptidases 4. Certains inhibiteurs DPP4, comme l'exenatide ou la sitagliptine pourraient représenter les futurs traitements bien tolérés de la NASH avec ou sans diabète lorsqu'ils auront été étudiés sur d'autres paramètres que l'amélioration des tests biologiques hépatiques (60).

Les analogues GLP1 ont également été remarquablement étudiés avec le liraglutide, dans une étude récente randomisée en double aveugle qui a montré, chez 52 patients ou non diabétiques non insulino-dépendants, l'amélioration du poids, des gamma GT avec disparition des signes histologiques de la NASH et absence d'aggravation de la fibrose avec des effets secondaires digestifs non négligeables (anorexie, diarrhée et nausées). Son utilisation, chez le diabétique insuffisamment traité par la metformine, est donc possible en France après un avis endocrinologique (114).

7.4.2.3 Les agents hépato-protecteurs :

De nombreuses et petites études non contrôlées ont étudié divers agents (Orlistat, citrate de bétaïne, pentoxifyl- line, silymarine) qui restent anecdotiques, de même que l'utilisation des certaines herbes médicinales (curcuma), la proprolis ou des granions de chrome. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) se révèle finalement peu actif sur la plupart des études contrôlées multicentriques, même à fortes doses (23-28 mg/kg/j) (27, 63,107).

Le stress oxydatif chronique serait un des principaux mécanismes intervenant dans le passage de la stéatose simple à la fibrose : la production d'espèces réactives de l'oxygène serait à l'origine de la peroxydation lipidique causant la mort cellulaire, puis l'inflammation et l'activation des cellules étoilées conduisant à la fibrose. La vitamine E interviendrait dans la réduction du stress oxydatif mesuré par ses métabolites sanguins et urinaires. Dans l'essai

therapeutique, la vitamine E améliorait significativement la stéatose, la ballonnisation et l'inflammation hépatique. L'intérêt de l'adjonction journalière de 400 à 800 UI de vitamine E paraît une approche validée en première ligne chez les non diabétiques en l'absence de cirrhose histologique (117).

Quatre études contrôlées ont montré son intérêt et son innocuité sur de possibles complications cardiovasculaires (augmentation discutée du risque d'hémorragie cérébrale) et de cancer prostatique (118). C'est un des rares médicaments préconisés par les recommandations américaines et européennes en cas de fibrose avancée en l'absence de diabète. Il n'a aucun effet sur les paramètres du bilan lipidique. L'adjonction d'AUDC à la dose de 20 mg/kg/j associé à 500 mg de Vitamine E a été proposée sur la foi d'une seule petite étude contrôlée (119)

7.4.2.4 Les produits amaigrissants :

Les rares médicaments indiqués dans le surpoids ont un rapport bénéfice/risque modeste et s'accompagnent d'une reprise de poids à l'arrêt du traitement. Il faut également proscrire les médicaments utilisés de façon détournée, du fait de leur activité laxative, diurétique, métabolique ou sur la satiété. De même, les préparations amaigrissantes à base de plantes naturelles (Ephedra ou Ma Huang, famille des *Aristolochiaceae*, fruit vert de l'oranger amer ou brigadier, *Garcinia cambodgia*) ne sont pas dénuées de risque. (120)

La sibutramine et l'inhibiteur CB1 (Rimonabant) ont été retirés du marché européen, tandis que l'orlistat n'a pas tenu ses promesses (diarrhée souvent rédhibitoire). Deux médicaments, commercialisés aux USA en 2012 avec une surveillance post-marketing de sécurité : la locaserine (à l'origine de dépression, de troubles de mémoire, de valvulopathie cardiaque) et l'association phentermine et la topiramate ER (responsables d'anxiété, d'insomnie, d'acidose métabolique et d'insuffisance rénale) n'ont pas été approuvés par l'agence Européenne (29, 121).

7.4.2.5 *Les molécules en expérimentation* :

Les agonistes du FXR (Farnesoid X Receptor) (41, 122)

La synthèse des acides biliaires fait appel à des récepteurs hormonaux nucléaires comme le FXR et le TGR5 qui ont un rôle dans le métabolisme glucido-lipidique. L'activation du FXR

induit une amélioration de l'IR, de l'oxydation des acides gras et diminue la réponse immune à l'inflammation hépatique. Après une petite étude contrôlée de l'acide obéticholique un agoniste sélectif du FXR, lors d'un large qui a comparé, chez 229 patients, 25 mg de cette molécule avec un placebo durant 72 semaines. Une analyse intermédiaire a permis d'atteindre le premier objectif, l'amélioration de 2 points sur un score histologique sans aggravation de la fibrose. Une petite réserve concerne l'homogénéité des patients inclus. La revue centralisée des lames hépatiques ne confirmait pas le diagnostic de NASH, réalisé par le pathologiste local, dans un cas sur 5.

L'étude a été arrêtée après avoir atteint le critère histologique principal de jugement, doublé d'une régression d'un point de fibrose. Les auteurs étudient actuellement les effets secondaires, prurit sévère chez 17 % des patients et augmentation du LDL cholestérol, contrastant avec une baisse des triglycérides. L'IR, mesurée par le HOMA-IR a augmenté alors qu'elle était diminuée dans la première étude de l'acide obéticholique utilisant le clamp hyper-insulinique eu-glycémique, théoriquement plus fiable. Une augmentation du risque cardiovascu- laire doit être impérativement éliminée avant d'entreprendre d'autres études de phase 3.

Des études de phase I portant sur d'autres agonistes du FXR, comme le Px-102, dénué de cycle entéro-hépatique, ont débuté (29). Les différents isoformes des récepteurs nucléaires PPARs régulent l'expression de gènes impliqués dans l'homéostasie glucido-lipidique : PPAR-alpha est impliqué dans l'oxydation des acides gras ; PPAR-gamma dans le stockage des triglycérides, les signaux anti- inflammatoires et l'amélioration de l'IR, PPAR-delta dans le contrôle de la dyslipémie et l'accroissement de l'oxydation des graisses musculaires. Les glitazones, dont nous avons parlé dans un précédent chapitre, appartiennent aux PPAR-gamma.

Les récepteurs lipidiques nucléaires représentent ainsi une nouvelle famille à laquelle appartient le (PPAR-delta). Son activation induit des modifications glucido-lipidiques hépatiques favorables (diminution de la lipotoxicité), améliore l'inflammation et la fibrose avec des effets hépato-protecteurs. Ces effets ont été confirmés chez l'obèse et paraissent indépendants de l'IR, offrant des perspectives anti-fibrosantes. Une phase IIa concernant 273 patients, porteurs de NASH sans cirrhose traités par elafibranor ou GFT505 (agoniste PPAR-alpha-delta) à la dose de 120 mg par jour durant un an, induit une amélioration histolo- gique avec résolution de la NASH, mais seulement dans le groupe de patients ayant un score NAS ≥4 dans une analyse

post-hoc (109). La très bonne tolérance couplée à l'amélioration des facteurs de risque cardio-vasculaires (insulino-résistance, triglycérides, cholestérol) ont autorisé une étude de phase III. D'autres molécules agonistes PPAR démontrent une certaine efficacité chez la souris et sont en développement.

7.4.3 Les autres molécules en cours de développement.

Les études concernant le valsartan, la 11 béta hydroxystéroide deshydrogénase, le système adénosine, les analogues ou dérivés des hormones thyroïdiennes, les nouveaux agonistes des récepteurs cannabinoïdes périphériques 1 et 2, les inhibiteurs de cas-pases, comme l'emricasan, les inhibiteurs de la galectine-3, du CCR2 ou de l'ASBT, l'Aramchol, l'anticorps monoclonal contre LOXL2 et enfin l'oltipraz (dithiolethione synthétique) restent encore au stade expérimental animal et doivent passer les phases 1 ou 2 chez l'homme (123).

7.4.4 Les techniques endoscopiques (124) :

Le ballon intra-gastrique a fait l'objet de multiples publications qui ont été intégrées dans la méta-analyse de 15 articles totalisant 3 608 patients obèses : 6 mois après l'ablation la perte de poids était de 14,7 kgs, correspondant à 32,1 % de l'excès de poids attendu. Les complications sont très rares et souvent rapportées en cas de chirurgie gastrique antérieure qui en constitue une contre-indication absolue. Depuis 15 ans, les techniques endoscopiques évoluent avec des ballons adaptables, un manchon duodénal en téflon et le dernier système utilisant un tube de gastrostomie avec un siphon permettant d'aspirer le contenu post prandial de l'estomac.

Une seule petite étude rétrospective concerne le foie et l'IR de 93 patients obèses. Elle améliore l'Homa-test, les ALAT et les GGT à 6 mois sans information sur la reprise pondérale ultérieure....

L'avenir résidera probablement dans un ou plusieurs traitements endoscopiques de réduction gastrique, mini-invasifs et réalisables en ambulatoire. Des progrès techniques doivent cependant être indéniables pour obtenir la qualité et le long terme des sutures chirurgicales bariatriques.

7.4.5 La chirurgie bariatrique :

La NASH est observée dans environ 10 % des obésités sévères. La chirurgie bariatrique est le traitement le plus radical et le plus performant pour obtenir une importante et durable perte de poids (40-71 %) chez les patients obèses morbides et notamment les diabétiques avec une amélioration des comorbidités. Son impact sur la NASH reste encore à démontrer. L'étude SOS (Swedish Obese Subjects) avait mis en évidence une amélioration des transaminases qui persistait après 10 années de suivi (94). Des études longitudinales avaient démontré l'amélioration de l'IR en cas de NAFLD. Les études prospectives, avait pointé l'innocuité hépatique des 3 techniques bariatriques phares, anneau gastrique ajustable, sleeve gastrectomy et by Pass sur une grande cohorte suivie durant 5 ans avec une amélioration histologique sans aggravation de la fibrose pré-existante (83,125).

Une étude prospective permet de confirmer l'amélioration plus spécifique de 109 patients obèses et opérés (by Pass 60 %, Anneau ajustable 30 %, Sleeve 6 % et duodenal switch 1 %) pour une NASH. 33 % présentaient une fibrose en pont >3. À un an, tous les paramètres habituels, biométriques, biologiques et histologiques de 82 patients étaient significativement améliorés. La NASH disparaissait dans 85 % des cas et toutes les histologies de contrôle montraient la diminution de la ballonnisation, de l'inflammation lobulaire et du score de Kleiner dans 33 %. La disparition histologique de la NASH était cependant plus importante dans les formes mineures que dans les formes sévères (124). L'effet sur la fibrose histologique pré-existante reste néanmoins à confirmer sur d'autres études à plus long terme (99). La dernière étude suisse, reste plus réservée avec une aggravation de la mortalité à 15 ans chez 59 patients porteurs d'une NASH pré-opératoire. Il faut donc, en pratique et en dehors d'une cirrhose avérée, discuter la chirurgie bariatrique en cas d'obésité morbide (IMC > 35 avec des co-morbidités ou IMC > 40) et d'échec de l'approche médicale, en préférant la pose d'un anneau gastrique ajustable à une Sleeve gastrectomy ou un by Pass, (127). Cette dernière intervention expose rarement à une perte de poids massive et rapide qui peut entraîner une aggravation de la fonction hépatique irréversible, comme celle décrite dans le by Pass bilio-intestinal actuellement abandonné. Il paraît important de bien explorer, en pré-opératoire, le stade de fibrose hépatique des candidats à la chirurgie bariatrique, afin de ne pas méconnaître une cirrhose sous- jacente (124).

8. Surveillance

Il n'existe pas en ce jour un schéma de suivi spécifique pour les diabetiques porteurs d'une stéatopathie hépatique métabolique. Les guidelines de l'EASL proposent une surveillance assez stricte (Tableau XIII).

Appliquer ces règles suppose cependant d'être capable de distinguer les patients NAFL des patients NASH, ce qui n'est actuellement pas possible avec les tests non invasifs. Une attitude pragmatique pourrait donc être de repérer les patients qui progressent en répétant les tests non invasifs de fibrose au cours du suivi, tout en adaptant le rythme de ce suivi en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique. Le suivi des patients cirrhotiques dans la stéatopathie hépatique métabolique s'effectue de façon semestrielle, selon les mêmes modalités que pour les autres causes de maladies chroniques du foie. Bien que le CHC puisse survenir sur un foie non cirrhotique dans la stéatopathie hépatique métabolique, les facteurs de risque en sont actuellement inconnus. Les guidelines de l'EASL indiquent que le dépistage du CHC n'est pas recommandé chez les patients non cirrhotiques (18).

Tableau XIII : Proposition de schéma de surveillance (18)

Stade de fibrose évalué par les tests non invasifs	Facteur de risque de progression de la fibrose hépatique*	Rythme de surveillance
F0-F1	Non	Tous les 3 ans
	Oui	Tous les 2 ans
F2	Non	Tous les 1-2 ans
	Oui	Annuel
F3		Annuel
F4		Semestriel

II. L'ELASTOGRAPHIE IMPULSIONNELLE ULTRASONORE (LE FIBROSCAN®)

Le FibroScan est une méthode de diagnostic et de quantification non invasive de la fibrose hépatique développé par la société Echosens (Paris, France) dont le fonctionnement repose sur la technique de l'élastométrie impulsionnelle.

Cet examen est indolore et rapide (mois de 5 minutes) et facilement réalisé au lit du malade ou en consultation, avec un résultat immédiat. Cette méthode est performante pour le diagnostic d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose et pour prédire les complications associées à la maladie hépatique. Cependant ses limites sont l'applicabilité, la reproductibilité et l'influence d'autres facteurs que la fibrose sur l'élasticité du foie.

Selon les recommandations de la société EchoSens, le FibroScan ne doit pas être réalisé chez femmes enceintes, les patients ayant des dispositifs implantables actifs (pacemaker) et les patients ayant une ascite. La présence d'ascite est susceptible d'empêcher l'obtention de mesures valides.

1. Caractéristiques techniques (129, 130,131).

Le FibroScan génère les vibrations d'amplitude modérée et à basse fréquence (50 Hz) induisant des ondes de cisaillement qui se propagent à travers le parenchyme hépatique. La mesure au moyen d'un transducteur ultrasonore de la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité du foie à l'aide d'une équation $E = 3\rho V^2$ (E -l'élasticité, ρ la densité (constante pour les tissus) et V la vitesse de propagation de l'onde). La vitesse est corrélée à l'élasticité du foie : plus rigide est le parenchyme, plus rapide est la propagation des ondes (129).

L'examen s'effectue chez un malade à jeun de préférence en position allongée en décubitus dorsal, le bras droit sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. Après application de gel sur la peau, la sonde est positionnée par l'opérateur au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit du foie (en pleine matité). L'emplacement le plus fréquent de la sonde est celui où la PBH devrait être effectuée (à l'intersection entre la ligne xiphoïde et la ligne axillaire moyenne).

L'opérateur, assisté par une image échographique en temps-mouvement, localise une partie du foie et prend des mesures. Dix mesures valides sont nécessaires. Seules les ondes dont la vitesse est constante dans le parenchyme hépatique sont validées par l'appareil ce qui permet d'éliminer les artefacts liés à la présence d'une structure vasculaire ou d'une lésion focale. Quand une mesure est considérée comme invalide, elle est automatiquement déchargée. Le résultat est exprimé en kiloPascals (kPa) et correspond à la médiane de 10 mesures valides. Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75 kPa avec valeurs normales (foie sain) ~ 5,5 kPa (130) (131).



Figure 06 *: Déroulement de l'examen (129)*

Actuellement, trois sondes sont disponibles : "*Small*" (S), "*Median*" (M) et "*Extra- Large*" (XL). La sonde S est utilisée pour la réalisation de FibroScan en pédiatrie et la sonde M chez les patients adultes avec le poids normal. La sonde XL a été développée pour mesurer l'élasticité

du foie chez les sujets ayant un surpoids (IMC ≥ à 25 kg/m^2 et < à 35 kg/m^2) ou une obésité (IMC> à 35 kg/m^2).

Le volume exploré par la sonde M correspond à un cylindre d'1 cm de diamètre sur 4 cm de long, débutant à 2,5 cm de distance de la surface de la peau, ce qui correspond à un fragment 100 fois plus à celui de PBH.

La sonde XL permet de mesurer l'élasticité dans le même volume que la sonde M (4 cm3), mais plus profondément, à partir de 3,5 cm de la surface de la peau jusqu'à 7,5 cm de profondeur dans le parenchyme hépatique. La différence technique entre les sondes M et XL comprend la fréquence (3.5 *vs* 2.5 MHz), l'amplitude de vibration (2 *vs* 3 mm), le diamètre de leur extrémité (9 *vs* 12 mm) et la profondeur de mesure à partir de la surface de la peau (25 - 65 *vs* 35-75 mm) (Figure 7).

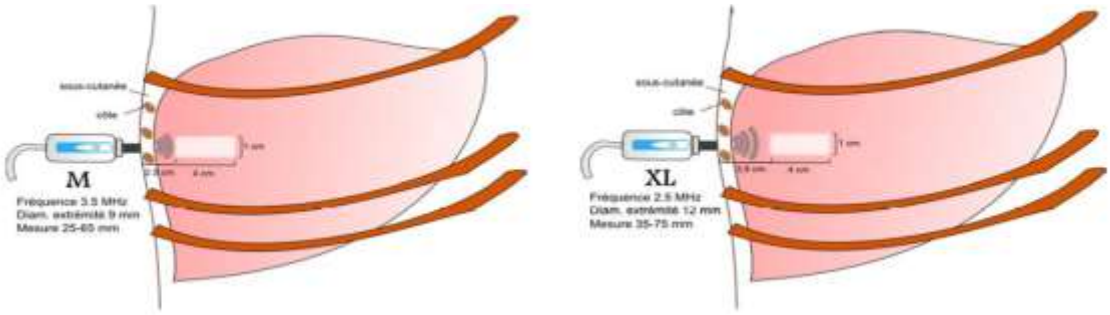


Figure 07 *: Caractéristiques techniques de la sonde M et XL de FibroScan.*

2. Controlled attenuated parameter (CAP) (132)

Plus récemment, une nouvelle technique d'imagerie associée à la mesure de l'élastographie FibroScan® a été développée : *le Controlled Attenuated Parameter* (CAP). La mesure du CAP est basée sur l'impact de l'accumulation de graisse hépatique dans la propagation des signaux d'échographie. Le CAP est une nouvelle méthode non-invasive pour estimer la stéatose hépatique. C'est une méthode simple et rapide, réalisée simultanément à l'estimation de l'élasticité du foie par le FibroScan. Le principe de la méthode est basé sur l'impact de l'accumulation de graisse hépatique dans la propagation des signaux d'échographie. Le CAP

mesure l'atténuation du signal échographique dans le foie à une fréquence de 3.5 MHz en utilisant les signaux acquis par la sonde M.

Cette méthode est disponible uniquement sur les mesures valides et avec la sonde M, le résultat final est la médiane des mesures valides et les critères d'applicabilité de l'examen sont les mêmes que pour l'élastographie (10 mesures valides ; IQR/médiane < 30% et TdR > 60%). La mesure du CAP est exprimée en décibels par mètre (dB/m) et varie entre 100 et 400 dB/m.

Dans une étude réalisée par Sasso et al, le CAP a été mesuré chez 115 patients atteints de diverses maladies chroniques du foie avec une PBH comme référence. Le CAP est capable de détecter la stéatose >10%, >33% et >67% avec AUROC de 0.91, 0.95 et 0.89, respectivement. Le CAP était reproductible selon la seule étude qui a évalué la variabilité inter-observateur. Les limites de la mesure du CAP sont l'applicabilité limitée de la sonde M chez les patients obèses et l'indisponibilité de cette application pour la sonde XL.

Tableau XIV : Principaux critères utilisés dans le diagnostic de la stéatopathie métabolique du foie (18).

Critères cliniques et biologiques					
Stéatose : Fatty liver index (FLI)			Fibrose : NAFLD fibrosis score (NFS)		
< 30 Pas de stéatose		> 60 Stéatose	< -1.455 Faible risque		> 0.675 Risque élevé
Critères Fibroscan®					
Stéatose : CAP (sonde M ou XL)			Fibrose : élasticité (sonde M/*XL*)		
> 215 dB/m Légère (S1)	> 252 dB/m Modérée (S2)	> 296 dB/m Sévère (S3)	> 7.8/*6.4* kPa Significative (F2)	> 12.5/9.3 kPa Avancée (F3)	> 22,3/*16* kPa Cirrhose (F4)
Critères histologiques					
Stéatohépatite (Beaujon/*NAS*)			Fibrose (Kleiner)		
Stéatose 0-3 points	Ballonisation 0-2 points	Inflammation lobulaire 0-2/*0-3* points	1 Périsinusoïdale ou portale	2 Périsinusoïdale et portale	3 Ponts	4 Cirrhose

Abbréviations : CAP : controlled attenuation parameter, NAS : NAFLD activity score.

3. Limites de l'élastographie impulsionnelle

L'élastographie impulsionnelle par le FibroScan a des limites à l'utilisation suivantes : les examens non interprétables, la variabilité inter-observateur et la présence de facteurs confondants qui peuvent surestimer le stade de fibrose du foie (129).

3.1 Applicabilité

L'applicabilité de l'élastographie est basée sur l'évaluation de 3 critères suivants

- Le nombre total de mesures valides ;
- Le rapport entre l'intervalle interquartile ("*Inter-Quartil Range*" - IQR) et la valeur médiane de l'élasticité hépatique ;
- Le taux de réussite (TdR), défini comme nombre de mesures valides par rapport au total des mesures réalisées.

Le résultat de FibroScan est considéré interprétable si tous ces critères sont réunis : 10 mesures valides ; le rapport IQR/Médiane<30% et le TdR>60% (136). L'examen est considéré non applicable si ces 3 critères ne sont pas respectés (résultat non interprétable) ou s'il n'y a pas de mesures valides (échec) (135).

L'applicabilité est une des principales limites de l'élastographie impulsionnelle. Le taux de non applicabilité avec la sonde M est environ de 20% des cas (16% des examens non interprétables et 4% d'échec de mesures). L'inexpérience de l'opérateur et le fait d'avoir une obésité avec un IMC > 30 kg/m2, un diabète, une hypertension artérielle ou d'être âgé de plus de 52 ans ont été les facteurs indépendamment associés à la non-interprétabilité de l'élastographie impulsionnelle dans une étude qui a évalué plus de 13,000 examens (130). Des résultats similaires sur l'applicabilité de l'élastographie hépatique ont été rapportés chez les patients diabétiques de type 2 (136).

L'association entre la non applicabilité de cet examen non invasif et la présence de facteurs métaboliques entraînent un problème majeur pour l'utilisation de l'élastographie chez les patients ayant une NAFLD. L'obésité ne représente pas un obstacle pour la réalisation de cet examen, c'est plutôt l'épaisseur de la paroi thoracique qui est en cause et plus particulièrement

l'épaisseur de la couche graisseuse qui amortit les ondes et réfléchit les ultrasons nécessitant l'optimisation de la sonde M (131).

La sonde XL a été développée pour améliorer l'utilisation de FibroScan chez les patients ayant une NAFLD, souvent associée à un syndrome métabolique. Plusieurs études ont évalué la faisabilité de FibroScan réalisé avec les sondes M et XL dans cette population (135).

La sonde XL a permis de résoudre 60% des examens non interprétables dans une étude qui a évalué l'applicabilité de l'élastographie par les deux sondes chez les patients ayant une obésité caractérisée par un IMC > 30 Kg/m2 et chez 276 patients ayant une maladie chronique du foie associée à un IMC > 28 kg/m2 (129). Dans cette étude la sonde XL a eu un taux plus bas d'échec (1.1% versus 16% ; p < 0.0001) et un taux plus élevé d'examens interprétables (73% versus 50% ; p < 0.0001) par rapport à la sonde M (130). Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude qui a évalué les patients ayant une NAFLD (147). Les mesures réalisées par les deux sondes étaient bien corrélées et l'élasticité du foie était, en moyenne, de 1.0 kPa plus basse par la sonde XL dans ces études. L'applicabilité de l'élastographie impulsionnelle peut être améliorée par l'utilisation de la sonde XL (137).

3.2 Effet opérateur (129,130,135)

L'effet opérateur a été initialement démontré dans une étude qui a évalué la concordance entre deux marqueurs non-invasifs, le FibroScan et le FibroTest, chez les patients atteints d'une maladie chronique du foie (131). L'opérateur non expérimenté avait un taux de résultats non interprétables supérieur à ceux d'opérateurs expérimentés (36% versus 29% ; $p < 0.01$). La concordance FibroScan/FibroTest était également moins bonne lorsque le FibroScan a été réalisé par l'opérateur non expérimenté que lorsqu'il a été réalisé par un opérateur expérimenté (AUROC 0.70 *vs* 0.80 ; $p < 0.01$).

Castera et al, ont réalisé une étude prospective pour évaluer plus de 13,000 examens de FibroScan. Ils ont démontré que l'expérience de l'operateur était l'un des facteurs indépendamment associés à la non applicabilité de l'élastographie du foie (130).

3.3 Reproductibilité (138,139)

La reproductibilité d'un examen est aussi important que son applicabilité dans la pratique clinique. Les premières études ont rapporté une excellente reproductibilité intra et inter-observateurs et l'apprentissage rapide de la technique de FibroScan. Le taux de variabilité inter- et intra- observateur de l'élastographie a été très faible chez les patients ayant une maladie chronique du foie. L'examen a été réalisé deux fois par chacun des deux operateurs expérimentés chez les 200 patients inclus. Ces auteurs ont décrit un excellent coefficient de corrélation intra-classe de 0.98 (95% IC 0.977- 0.987) dans les 800 examens réalisés. L'obésité et les stades de fibrose minime (score de METAVIR F<2) ont été associés à un taux plus élevé de discordance entre les opérateurs. D'autres auteurs ont rapporté des résultats similaires pour l'évaluation de la variabilité inter-observateur de l'élastographie hépatique réalisée par 4 opérateurs chez 46 patients. En revanche, cette étude a démontré une discordance d'au moins un stade de fibrose chez 25% des patients. D'autres publications plus récentes ont contredit ces résultats (140). Ces études ont évalué l'élastographie chez les patients infectés par le VIH, co-infectés ou pas par le VHC. Ils ont rapporté entre 20-30% de discordance d'au moins un stade de fibrose entre les examens réalisés par les deux opérateurs expérimentés. L'une de ces études a démontré une discordance de 2.0 kPa et de 10 KPa entre des examens répétés par deux opérateurs expérimentés chez 27% et 5% des patients, respectivement (141).

Une étude de l'équipe a démontré une variabilité considérable associée à la position de la sonde par rapport à l'espace intercostal choisi pour la mesure (142).

3.4 Facteurs confondants

L'augmentation de l'élasticité du foie non associée à la présence de fibrose peut représenter une surestimation du stade de fibrose hépatique et par conséquent un résultat faux positif de FibroScan. Toutes les conditions susceptibles de modifier la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement seront susceptibles de modifier l'élasticité. La présence d'une activité nécrotico-inflammatoire, de cholestase extra-hépatique, de péliose, de thromboses de vaisseaux, de bloc supra-hépatique d'un foie-cardiaque et la prise de repas sont les facteurs plus souvent associés à une surestimation d'élasticité de foie (137).

Certaines publications ont démontré que chez les patients avec l'hépatite aiguë cytolytique, l'élasticité du foie était augmentée puis diminuait à mesure que les transaminases se normalisaient. La même observation a été faite au cours de réactivation virale B (129).

Plusieurs études ont démontré une corrélation positive entre la concentration sérique des transaminases et l'élasticité du foie chez les patients ayant une hépatite chronique B. Une étude a montré que la valeur médiane de l'élastographie hépatique était plus élevée chez les patients infectés par le VHB en ayant des transaminases supérieures à 2 fois la normale par rapport à ceux qui avaient des transaminases normales (9.5 versus 4.7 kPa, p>0.001). Les mêmes auteurs ont confirmé ces résultats en mesurant l'élasticité du foie avant et trois mois après le début d'un traitement à cause d'une réplication virale chez des patients infectés par le VHB. Dans cette étude, la mesure de l'élasticité hépatique trois mois après le début du traitement, quand les transaminases étaient déjà normalisées, a été significativement inférieure à celle réalisée avant le traitement, au moment d'une inflammation hépatique active (6.4 vs 7.9 kPa, de façon respective ; p<0.001), dans un délai peu compatible avec une régression de la fibrose (143).

La mesure de l'élastographie était inférieure chez les patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire importante (METAVIR A ≥ 2) par rapport à ceux qui avaient une inflammation minime (14.6 kPa versus 6.2 kPa, p=0.04) chez les patients qui avaient une fibrose sévère (METAVIR ≥ 3). Tous les biomarqueurs qui utilisent les transaminases dans leur formule pour estimer la fibrose du foie sont susceptibles d'être influencés par la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire importante.

La cholestase extra-hépatique et la congestion vasculaire augmentent l'élasticité du foie indépendamment de la fibrose. Deux études ont démontré que les concentrations de bilirubine étaient bien corrélées aux valeurs d'élasticité hépatique en présence d'une lithiase cholédocienne (coefficient de corrélation de Spearman r=0.67 et 0.69, p ≤ 0.05, de façon respective). Ces études ont démontré une diminution significative de l'élasticité hépatique après le drainage des voies biliaires (135). La congestion hépatique à cause d'une décompensation cardiaque droite est un facteur de surestimation de la fibrose hépatique par l'élastographie transitoire. (139).

La période post prandiale augmente aussi l'élasticité du foie indépendamment du stade de fibrose. Différentes études ont démonté un pic de l'élasticité hépatique entre 15 et 45 minutes après la prise de repas avec retour au niveau basal deux à trois heures plus tard (133,135).

Selon quelques études la stéatose pourrait influencer l'estimation de la fibrose hépatique par l'élastographie. Une étude asiatique portant un faible effectif a mis en évidence une influence de la stéatose sur la mesure de l'élasticité du foie indépendamment du stade de fibrose (131). D'autres auteurs ont décrit un taux de variabilité inter-observateur plus élevé chez les patients qui avaient une stéatose à l'histologie du foie (136).

4. Performance diagnostique de l'élastographie ultrasonore (129,145)

4.1 Méthodologie dans l'évaluation de la performance diagnostique

La performance diagnostique des méthodes non invasives de fibrose est définie par la mesure l'aire sous la courbe ROC (en anglais "*area under the receiver operating characteristic curve*", AUROC), comprise entre 0,5 et 1. La PBH est considérée actuellement comme un *gold standard* pour le diagnostic de fibrose dans les différentes maladies hépatiques. Il faut prendre en compte la prévalence de la fibrose (appelée "*spectrum effect*") et le fait que la PBH n'est pas dichotomique (oui *vs* non) (129).

L'ajustement des AUROCs par la mesure d'Obuschowski prend en compte le *"spectrum effect"* et la classification ordinale des stades de fibrose par la PBH.

L'importance d'utilisation de la mesure d'Obuchowski pour ajuster les AUROCs au cours de la validation d'un marqueur non invasif a été démontrée par plusieurs études. La définition retenue de la fibrose avancée a un fort impact dans la performance diagnostique (136).

4.2 Performance diagnostique d'élastographie dans la NAFLD

Plusieurs études ont évalué l'élastographie pour l'estimation de la fibrose hépatique chez les patients ayant une NAFLD avec la PBH comme référence. Comme observé pour les autres maladies chroniques du foie, cette méthode a une bonne performance pour le diagnostic d'une fibrose avancée (F≥2), avec des AUROCs entre 0.79 et 0.99 et pour le diagnostic d'une cirrhose (F=4) avec des AUROCs de 0.94 à 0.99. La plus grande limitation pour l'utilisation de l'élastographie chez les patients ayant une NAFLD en pratique clinique est le taux élevé d'échec (aucune mesure valide) ou des résultats non interprétables, allant de 3,8 à 50% (Tableau 6). La

validation de la méthode a certains points faibles, car les études ont été réalisées sur des populations hétérogènes et inhabituelles telles que des patients asiatiques avec un IMC < 28 kg/m^2, le nombre de patients inclus < 100 avec le taux bas des patients cirrhotiques, l'utilisation des classifications histologiques différentes. Les sondes M et XL ont des performances diagnostiques similaires confirmées par plusieurs études. La sonde XL était plus performante dans "l'analyse d'intention de traiter" à cause du taux plus élevé de non applicabilité avec la sonde M chez les patients ayant un syndrome métabolique (142).

Le taux d'échec de la sonde XL chez lzq patients atteints de NAFLD était significativement inférieur à celui de la sonde de M (2% *vs* 10%, respectivement, p = 0,002), mais le taux de résultats non interprétables de deux sondes ne différaient pas de façon significative (25% *vs* 33%, respectivement, P = 0,093) (137).

La valeur de l'élasticité avec la sonde XL était inférieure de celle de la sonde M : des seuils différents pour les deux sondes ont été proposés : 6.2 kPa (XL) et 7.0 kPa (M) pour un stade de fibrose F ≥ 2. Les valeurs seuils pour le diagnostic d'une cirrhose sont 7.9kPa pour la sonde XL et 10.3 kPa pour la sonde M (F=4). (137)

5. Valeur pronostique d'élastographie ultrasonore (132,139).

L'évaluation du stade de fibrose hépatique est essentielle dans une prise en charge optimale des patients ayant une maladie chronique du foie. L'hypertension portale, l'ascite ou le carcinome hépatocellulaire sont des complications de la cirrhose qui peuvent en entrainer une réduction de la survie globale (132).

L'élastographie du foie a été validée pour la prédiction des complications hépatiques et de la mortalité globale et d'origine hépatique. Plusieurs études ont rapporté la valeur pronostique de l'élastographie hépatique pour prédire la décompensation de la cirrhose et l'incidence du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une hépatite chronique virale. Cet examen non invasif a une bonne performance pour prédire des complications hépatiques graves et de la mortalité globale dans les stéatopathies hépatiques. Cette valeur pronostique a aussi été validée dans d'autres maladies hépatiques chroniques comme la cirrhose biliaire primitive ou l'hémochromatose (132).

En effet plusieurs auteurs ont évalué la performance de l'élastographie hépatique pour le diagnostic d'une hypertension portale. Initialement, les seuils 27.5 kPa ; 37.5 kPa ; 49 kPa ; 54 kPa et 63 kPa ont été proposés pour la prédire de façon respective les varices œsophagiennes ; un score de Child-Pugh B ou C ; une ascite ; un carcinome hépatocellulaire et une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (136).

Plus récemment, une étude de l'équipe a validé l'élastographie hépatique pour la prédiction des complications chez les patients ayant une cirrhose. Ce travail a proposé différents seuils de l'élastographie pour identifier les patients cirrhotiques à haut risque de complications sévères (141).

En conclusion l'élastographie hépatique est une méthode simple, rapide, non-invasive, validée pour l'évaluation de la steatotopathie et la fibrose hépatique. Cet examen a une bonne performance diagnostique d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose ainsi que pour la prédiction de la mortalité globale et des complications associées à la maladie du foie.

CHAPITRE 2: NOTRE ETUDE

LES MATERIELS ET METHODES

1. Type et periode de l'étude

Nous avons fait une étude bi-centrique transversale analytique.

Les données seront recueillies à partir de dossiers médicaux allant de la période du 01 Février 2021 au 31 Août 2021 soit sur une durée de 7 mois.

2. Lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée dans les services de consultation de diabétologie de l'institut national de santé public d'Adjamé et de deux structures hospitalières privées de la ville d'Abidjan où les examens de Fibroscan /CAP sont réalisés par des médecins spécialistes Hépato-Gastro-Entérologues.

3. Population d'étude

La population cible était composée de patients reçus en consultation externe de diabétologie dans les centres suscités.

3.1 Critères de sélection

3.1.1 Inclusion

Ont été inclus dans notre étude les dossiers de patients :

- diabétique de race noire.
- âgé de 18 ans et plus.
- ayant réalisé un Fibroscan/CAP

3.1.2 Non inclusion

N'ont pas été inclus :

- les dossiers de patients ayant une consommation d'alcool significative (score AUDIT>8 et/ou CAGE-DETA>2)

- les dossiers de patients ayant une cause secondaire de stéatopathie hépatique et une contre-indication de fibroscan (hépatites virales B et C, VIH, médicaments, grossesse, malnutrition, nutrition parentérale)

- les dossiers de patients avec AgHBs positif ou Ac anti-VHC positif sans charge virale VHC disponible.

-les dossiers médicaux incomplets.

4. Variables

5. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été la présence d'une stéatopathie hépatique diagnostiquée par élastométrie impulsionnel hépatique avec un Controlled Attenuation Parameter (CAP) > 215 db/m, en utilisant la sonde M ou XL.

L'examen a été réalisé par des médecins seniors avec le Fibroscan 530 compact F81142 fabriqué par Echosens (figure 07). Le résultat de l'examen défini par la médiane de 10 mesures valides était recueilli. Les patients étaient classés en 4 groupes en fonction du stade de stéatopathie.

- Mesure du CAP avec le Fibroscan® :

- S0 : <215 dB/m : absence de stéatopathie métabolique
- S1 : 215-251 dB/m : stéatopathie métabolique minime
- S2 : 252-295 dB/m : stéatopthie métabaloque modérée
- S3 : >296 dB/m : stéatopathie métabolique sévère



Figure 08 : Appareil de fibroscan avec CAP utilisée pour l'étude (photo faite dans l'une des structures privées)

5.1 Critères de jugement secondaires.

Pour répondre aux objectifs secondaires les paramètres suivants ont été étudiés

5.1.1 Les paramètres sociodémographiques et cliniques :

- l'âge, le genre, l'ethnie, la race.
- les facteurs de risque métabolique personnels connus : HTA, dyslipidémie, tour abdominale et brachial, IMC >=30kg/m².
- la pression artérielle (mmHg) : mesurée une seule fois indépendamment du bras, chez un patient au repos depuis au moins 15 minutes
- le tour de taille (cm) : mesuré chez un patient dévêtu jusqu'à la ceinture, avec comme repère l'ombilic.
- la taille (cm) : mesurée chez un patient sans chaussure.
- le poids (kg) : mesuré chez un patient dévêtu jusqu'à la ceinture, sans chaussure
- IMC (kg/m²):

Normal = 18-24,5

Surpoids = 25-29,9

Obésité grade I =30-34,9

Obésité grade II = 35-39,9

Obésité grade III ou morbide >40

5.1.2 Des paramètres biologiques.

Les normes de laboratoire utilisées étaient celles de l'OMS :

-l'élévation des GGT définie par GGT > 60 UI/L chez un homme ou > 40 UI/L chez une femme.

-la cytolyse hépatique définie par une élévation des ASAT > 40UI/L (homme) ou 35 UI/L (femme) et/ou des ALAT > 38 (homme) ou 36 UI/L (femme).

-l'élévation de la bilirubine totale définie par bilirubine totale > 21µmol/L,

-la thrombopénie définie par une numération plaquettaire < 150 000 éléments/mm3.

- la glycémie veineuse à jeun > 0.65 à < 1,10 g/l, HBA1C > 6,55
- les taux de Cholestérol total < 2 g/l, de HDL cholestérol >0,35 g/l, de LDL cholestérol <1,6 g/l, des triglycérides <1,5 g/l et de l'Albuminémie entre 34 à 60 g/l.

-les sérologies VHB, VHC, VIH avaient été réalisées dans le bilan sanguin ou lorsqu'elles n'étaient pas négatives dans les antécédents.

5.1.3 L'imagérie

- **L'échographie**

La présence d'une stéatose à l'échographie est définie par la mention d'un foie hyperéchogène associé ou non à des signes morphologiques de cirrhose, (définis par la mention d'un foie de contours irréguliers) dans le compte rendu ou par le diagnostic de stéatopathie, une fibrose ; et ou une cirrhose dans la conclusion.

- **Le fibroscan**

Pour déterminer le niveau de la fibrose au fibroscan, nous avions utilisé les recommandations récentes de l'AASL adaptées à la classification histologique de METAVIR :

- Stade F0-F1 : < à 6.4 kPa : la fibrose non significative.
- Stade F2 : entre 6.4 et 7.8 kPa : la fibrose significative
- Stade F3 : entre 9.3 et 12.4 kPa : la fibrose avancée.
- Stade F4 : égale à 16kPa : la cirrhose

6. Collecte, saisie et analyse de données

La collecte a été faite sur une fiche d'enquete.
Les données ont été enregistrées dans le logiciel CSPRO VERSION 7.0 puis exportées dans le logiciel SPSS 26 pour l'analyse statistique.
Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et fréquence et comparées à l'aide du test du khi-deux ou de Fisher lorsque l'une des cases avait un effectif théorique inférieur à 5.
Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne accompagnées de l'écart type lorsque les variables suivaient une distribution normale et les comparaisons entre les moyennes ont été faites à l'aide du test t de Student.

Les variables quantitatives n'ayant pas suivi une distribution normale, ont été exprimées par leurs médianes accompagnées de leurs intervalles interquartiles et comparées à l'aide du test de Mann Withney will colxon.

Le modèle de régression logistique a été réalisé pour rechercher les facteurs indépendamment associés à la stéatose hépatique.

Toutes les valeurs p inférieurs à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les graphiques ont été édités à l'aide du logiciel OFFICE EXCEL 2013 et les tableaux à l'aide d'office word 2013.

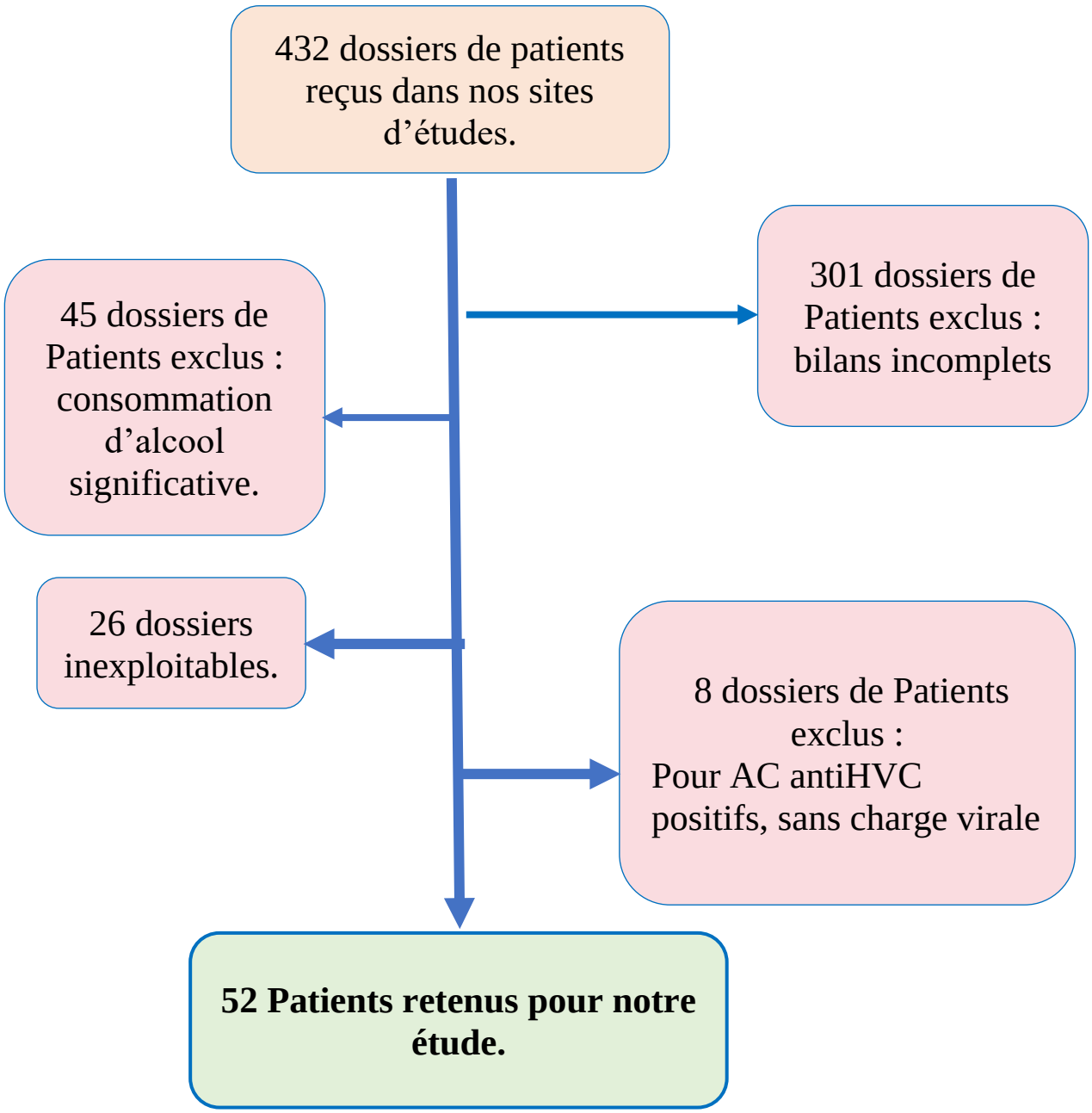
7. Considérations éthiques

Les demandes d'autorisation d'étude ont été adressées aux différents chefs de service.

Le protocole a été validé par le directeur de mémoire. Les informations ont été recueillies par nos soins dans l'anonymat. La diffusion des résultats de cette étude via les moyens appropriés dans les structures de santé et les revues ne seront que bénéfiques pour les patients et pour la science.

LES RESULTATS

1. Diagramme de flux



Sur un effectif de 452 patients reçus, 52 patients repondaient aux critères d'inclusion.

2. Etude descriptive

2.1 Lieu de recrutement

Tableau XV : : Répartition des patients selon le lieu de recrutement (n=52)

Lieu	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
INSP Adjamé (Hôpital publique)	40	76,9
Structure Hospitalière privée	12	23,1
Total	**52**	**100**

Nous avons recruté 76,9% des patients à l'institut national de santé publique à Adjamé.

2.2 Les facteurs sociodémographiques

2.2.1 Age

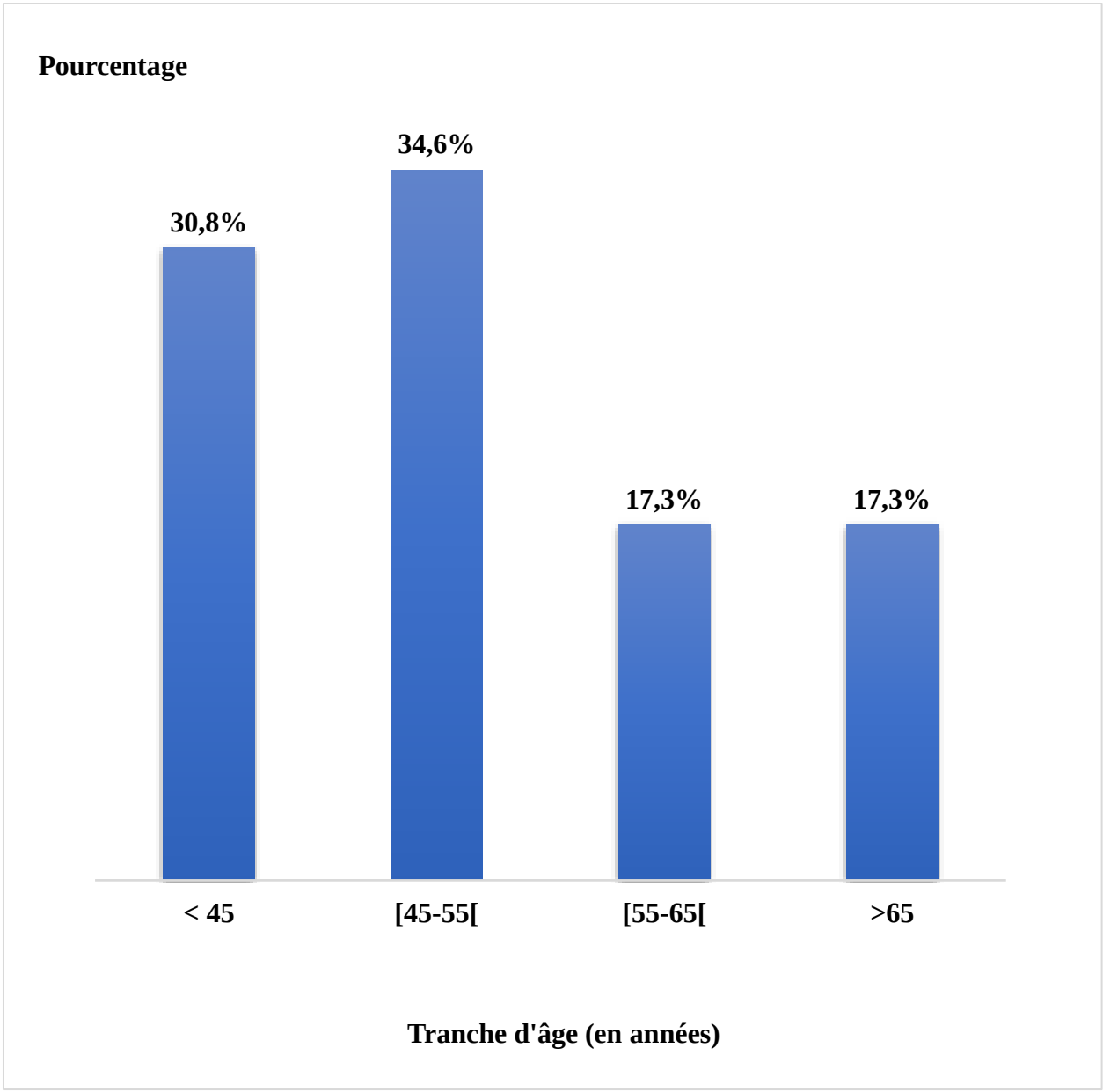


Figure 09 : Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 45 à 55 ans (34, 6%).

Tableau XVI : Age moyen de la population d'étude.

	Moyenne ± ET	**Médiane (IIQ)**	**Min – Max**
Age (en années)	51,0 ± 11,0	49,5 (43,0 – 62,3)	28 – 71

L'âge moyen de nos patients est à 51± 11,0 ans avec des extrêmes de 28 ans et 71 ans.

2.2.2 Sexe

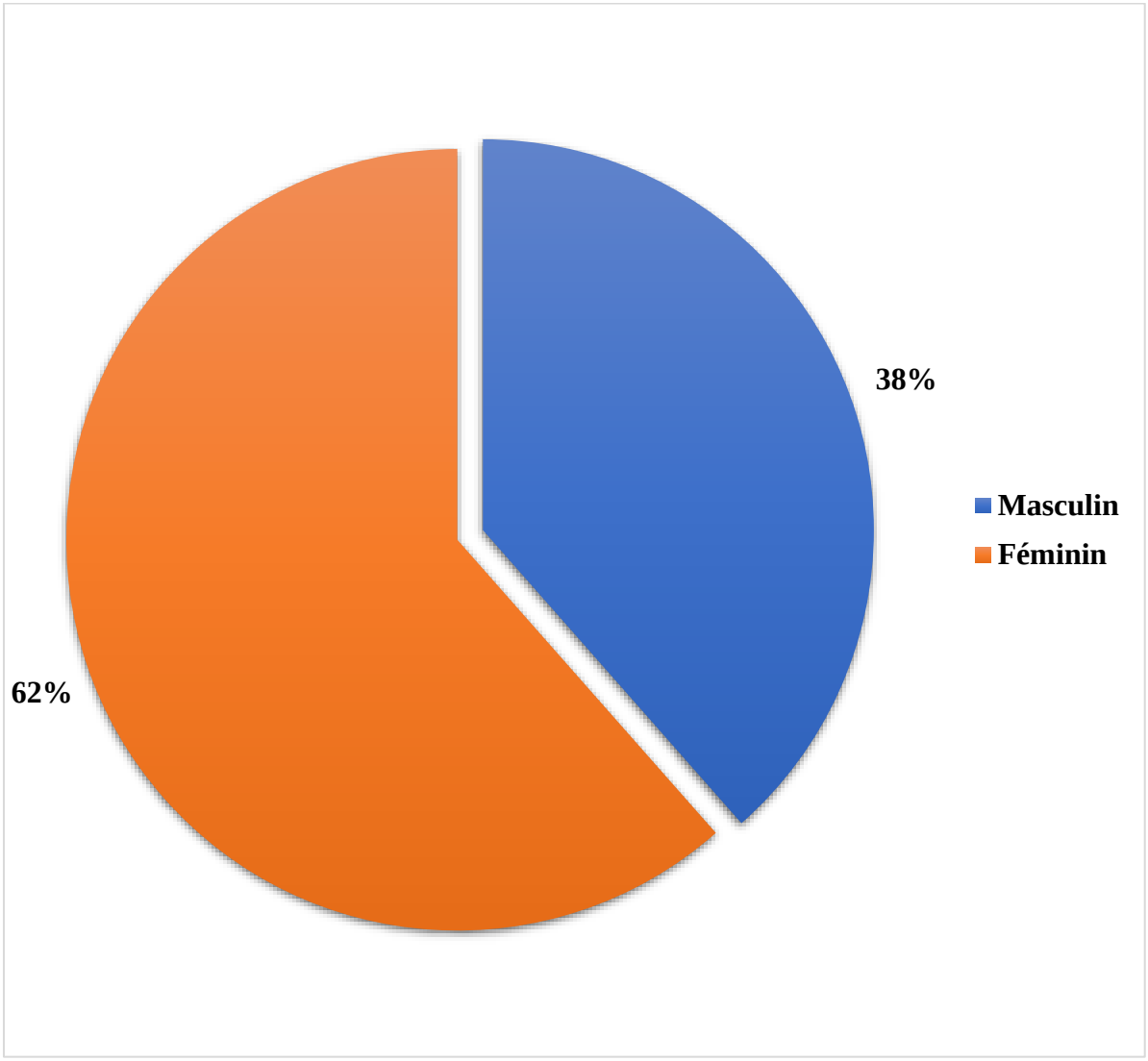


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe (n =52)

Le sex ratio est de 0,62 dans notre étude.

2.2.3 Origine ethnique

Tableau XVII : Répartition des patients selon l'origine ethnique :

Ethnie (n = 52)	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Akan et apprentés	18	34,6
Mande et apparentés	14	26,9
Gour et apparentés	16	30,8
Burkinabé	1	1,9
Camerounais	1	1,9
Nigerianne	1	1,9
Total	**52**	**100**

L'ethnie la plus représentée dans notre série était les Akan et apparentées (34,6%) suivie de Mandé et apparentées (26,9 %).

2.2.4 Profession des patients

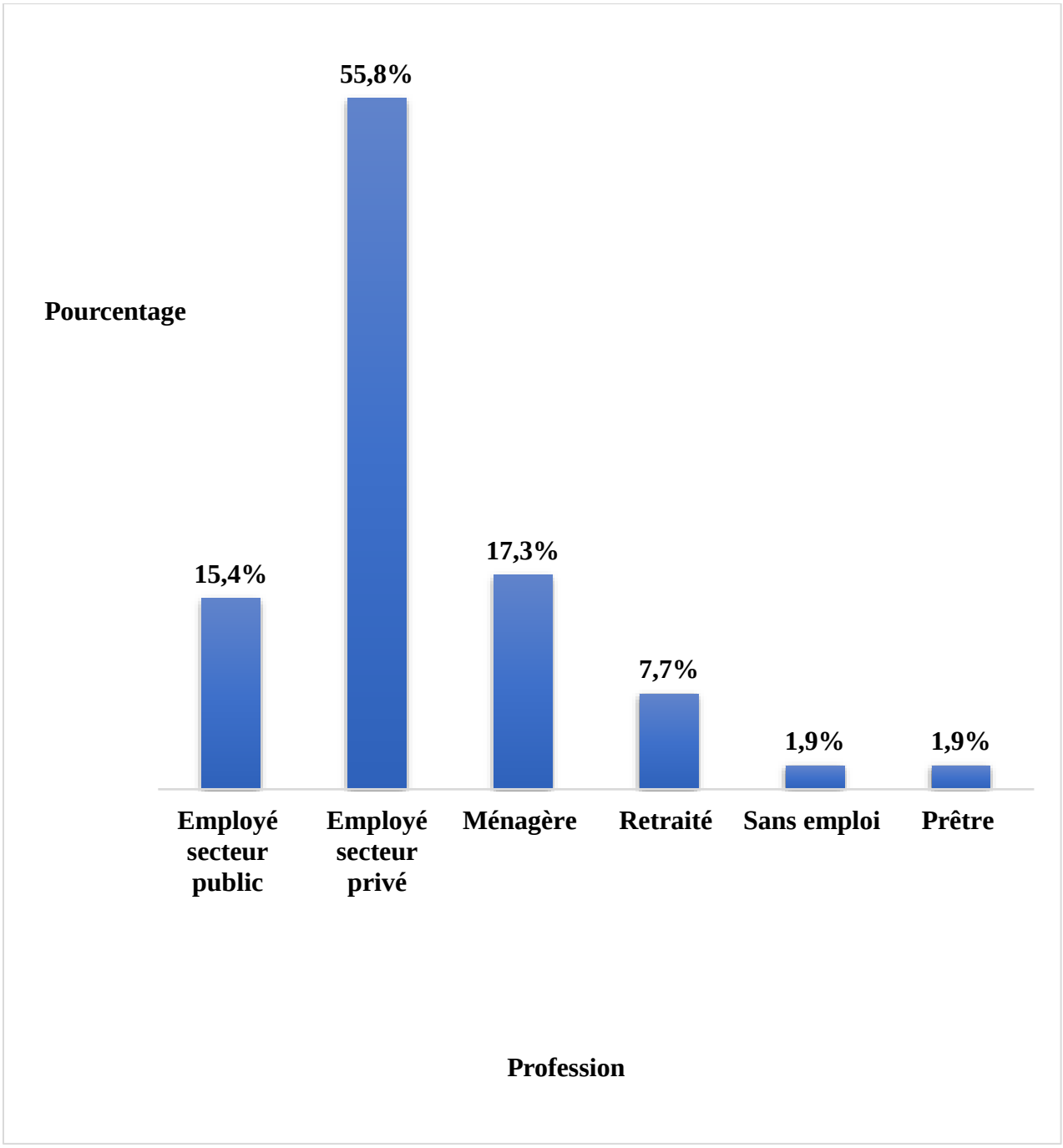


Figure 11 : Répartition de la population d'étude selon leurs professions.

La population d'étude était essentiellement constituée d'employés du secteur privé (55,8%).

2.3 Aspects cliniques

2.3.1 Les antécédents

Tableau XVIII : Répartition de patients selon leurs antécédents

Antécédents	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
HTA	31	59,6
Grossesse	0	0
Dyslipidémie	9	17,3
Hépatopathie	0	0
Maladie de wilson	0	0
Nutrition parentérale	0	0
Perte de poids rapide	1	1,9
Chirurgie étendue du grêle	1	1,9
Chirurgie bariatrique	0	0
Lipodystrophie	1	1,9
Syndorme de reye	0	0
Maladie héréditaire	0	0
Vih (ne sais pas =14)	0	0
Hépatite b (ne sais pas =26)	0	0
Hepatite delta (ne sais pas =25)	0	0
Hépatite c (ne sais pas =3)	0	0
Insulino resistance (ne sais pas =3)	28	53,8
Hypothyroidie (ne sais pas =2)	0	0
Hépatopathie familiale	4	7,7
Complication diabètique associée	25	48,1
Rétinopathie	20	38,5
Néphropathie	2	3,8
Neuropathie	19	36,5
Autre	0	0

Les patients avaient une hypertension artérielle dans 59,6% des cas, une insulino-resistance dans 53,8% des cas et une complication du diabéte dans 48,1% des cas.

2.3.2 Mode de vie

Tableau XIX : Répartition de la population d'études selon leur mode de vie.

Mode de vie	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Alcool	11	21,2
Tabac	3	5,8
Activité physique	17	32,7
Tradithérapie	31	59,6

Le mode de vie de notre population est caractérisé par la prise de traitement traditionnel dans 59,6% de cas et une activité physique dans 32,7 %.

Tableau XX : Répartition de la population d'étude selon la durée d'intoxication à l'alcool et au tabac

Durée d'intoxication (années)	Moyenne ± ET	Médiane (IIQ)	Min – Max
Alcool	1,3 ± 0,5	1,0 (1 – 2)	1 – 2
Tabac	1,0 ± 0,0	1,0 (1 – 1)	1 – 1

Notre population d'étude a en moyenne 1,3 ± 0,5 année d'exposition à l'alcool, et environ une moyenne d'une année d'exposition au tabac

Tableau XXI : Répartition de la population d'étude selon la quantité d'intoxication au tabac

Quantité	Moyenne ± ET	Médiane (IIQ)	Min – Max
Alcool (g/jr)	12.7± 5,2	10,0 (10,0 +20,0)	5 - 20
Tabac (paquets/années)	4,0 ± 1,0	4,0 (3 – 4)	3 - 5

La consommation moyenne d'alcool est de 12.7± 5.2 g/jrs et d'environ 4,0 ± 1,0 paquet année pour les fumeurs de tabac.

Tableau XXII : Repartition des patients selon la durée de l'excercice physique

Activité physique en heure par semaine	Effectif (n= 17)	Pourcentage (%)
< 2h30	10	58,8
≥ 2h30	7	41,1

Parmi les patients qui font l'activité physique : 58,8% font moins 2H30 minutes par semaine et 41,1% le font pendant plus de 2H30 minutes la semaine.

2.3.3 Traitements antérieurs ou en cours

Tableau XXII : Répartition des patients selon les traitements antérieurs reçus.

Traitement antérieurs	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Tamoxifène	0	0
Corticoides	9	17,3
Amiodarone	0	0
Valproate	0	0
Anti retroviraux	0	0
Anti-androgènes	5	9,6
Méthotrexate	0	0
Inhibiteurs calciques	23	44,2
Inhibiteurs des enzymes de conversion	1	1,9

Dans notre étude, 46,1% des patients étaient sous antihypertenseurs et 17,7% sous corticoïdes.

2.3.4 Constances et mensurations

Tableau XXIV : Répartition des patients en fonction des constantes et mensurations.

Variables	Moyenne ± E T	Médiane (IIQ*)	Min – max
PAS	130,6± 16,6	129,0 (120 – 140)	100 – 169
PAD	84,7 ± 15,1	86 (70,3 – 96,8)	58 – 120
IMC	27,1 ± 5,6	26,7 (22,7 – 29,3)	18,5 – 47,7
Tours de tailles	90,9 ± 11,3	90,0 (81 – 102)	70 – 112
Tours de bras	29,9 ± 3,8	29,0 (27,0 – 33,0)	24 – 39

La PAS était comprise entre 100 et 169, et la systole entre 58-120mm de Hg avec une moyenne de tours de taille de 90,9 ± 11,3, et d'IMC de 27,1 ± 5,6.

IIQ* : intervalle interquartile

2.4 Les caractéristiques paracliniques

2.4.1 Paramètres biologiques des patients

Tableau XXV : Répartition des patients selon les variables biologiques.

Variables	Moyenne ± E.T.	Médiane (IIQ)	Min – max
Hb	12,5 ± 1,7	12,6 (11,2 – 13,5)	8,9 – 16,0
Plaquettes	206326 ±82985	220500 (142250 – 259000)	21000 - 410000
VGM	101,2 ± 103,4	86,5 (81,0 – 93,0)	73 – 100
ALAT	41,3 ± 14,4	31,5 (26,5 – 38,8)	18 – 53
ASAT	41,3 ± 14,4	40,5 (28,3 – 53,8)	17 – 70
GGT	43,5 ± 11,1	41,0 (36,0 – 53,8)	16 – 64
ALBUMINE	46,5 ± 7,4	48,2 (39,1 – 52,0)	31,0 – 61,0
ACIDE URIQUE	37,1 ± 8,3	39,0 (29,0 – 42,0)	24 – 57
PAL	147,55 ± 97,59	97,59 (81,0 – 211,00)	69 – 412
CHOLESTEROL T	1,91 ± 0,52	1,80 (1,60 – 1,81)	1,03 – 3,60
TRIGLYCERIDES	1,80 ± 0,71	1,60 (1,20 – 2,18)	0,69 – 3,50
HDL	0,99 ± 0,46	1,02 (0,60 – 1,40)	0,15 – 1,70
LDL	0,94 ± 0,41	0,93 (0,93 – 1,20)	0,03 – 1,81
GLYCEMIE A JEUN	1,81 ± 1,25	1,47 (1,21 – 2,00)	0,91 – 9,26
HB1AC	8,58 ± 2,05	8,20 (7,00 – 9,65)	5,00 – 14,00
BILIRUBINE TOTALE	16,7 ± 4,6	16,0 (14,0 – 19,0)	8 – 30
BILIRUBINE CONJUGUE	11,9 ± 3,5	12,0 (10,0 – 13,8)	5 – 25

La moyenne du taux des transaminases et des GGT était respectivement de 41,3 ± 14,4 UI/l et de 43,5 ± 11,1UI/L.

2.4.2 Résultats de fibroscan

2.4.2.1 Prévalence de la stéatopathie

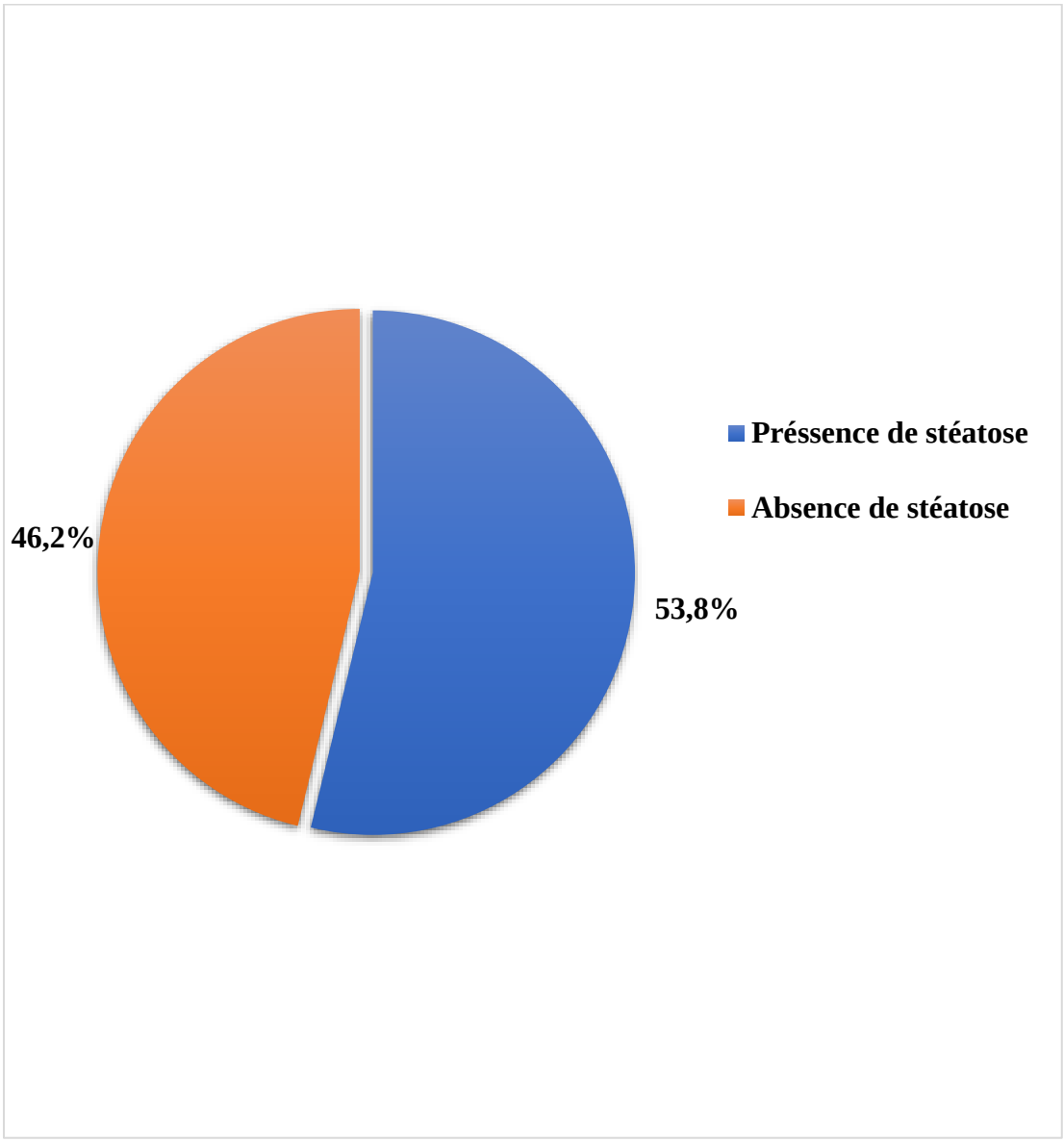


Figure 12 : Prévalence de la stéatopathie des patients

Parmi nos patients, 53,8% avait une stéatopathie hépatique métabolique dépistée par le fibroscan associé au CAP.

2.4.2.2 Stades de la stéatopathie des patients

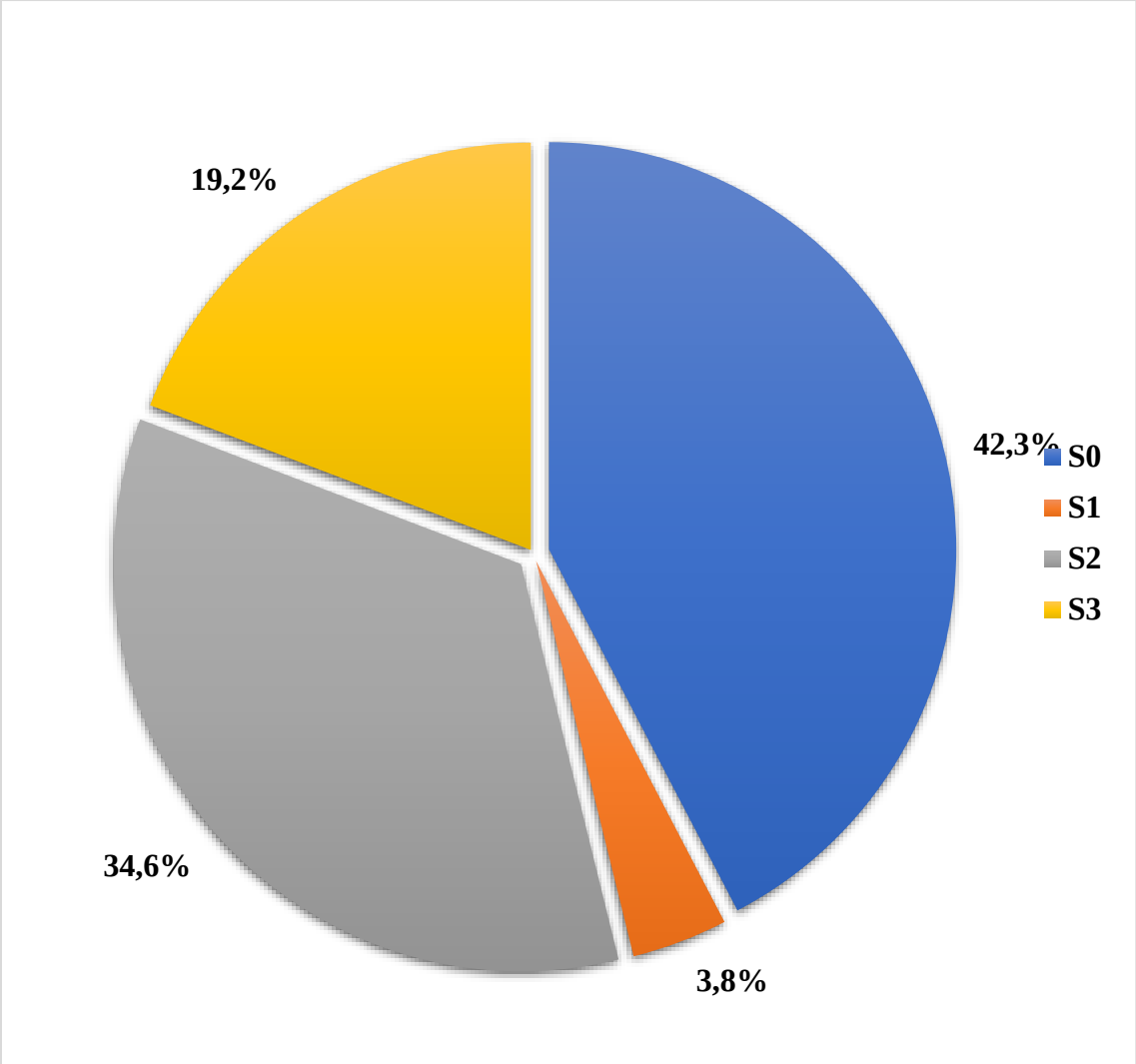


Figure 13 : Répartition de patients selon leur stade de steatopathie par le CAP.

Plus de la moitié des patients (57,6%) avait une stéatopathie hépatique métabolique superieure ou egale à S1.

2.4.2.3 Degré de fibrose des patients

Tableau XXVI : Répartition de patient selon le Degré de la fibrose

Degré de fibrose Sonde M : (n=50) et XL :(n=2)	Effectifs (n=52)	Pourcentage (%)
Non significative : <6.4kpa	27	51,9
Significative (f2) : > 6,4- 7,8kpa	9	17,3
7,8- 9,2 kpa	4	7,7
Avancée (f3) : >9.3-12,5kpa	7	13,5
12,6 -16 kpa	2	3,8
Cirrhose(F4) : >16-22 kpa	3	5,8
Total	**52**	**100**

Une fibrose significative a été retrouvée chez environ 49,1% de nos patients, et une cirrhose chez 5,8%.

2.4.3 Dépistage échographique de la stéatopathie des patients

Tableau XXVII : Prévalence de la stéatose dépistée à l'échographie

Maladie	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Oui	12	23,07
Non	40	76,92
Total	**52**	**100**

L'échographie a retrouvé 23% de stéatopathie.

2.4.4 Depistage de la Fibrose a l'échographie

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon la fibrose à l'échographie.

	Stéatose	
Fibrose (échographie)	**Oui n (%)**	**Non n (%)**
Foie de fibrose	2 (16,6)	1 (2,5)
Pas de foie de fibrose	10 (83,3)	39 (97,5)
Total	**12 (100)**	**30 (100)**

L'échographie montre une fibrose chez 16,6% de patients ayant la stéatopathie contre 2,5% dans le groupe de patient sans stéatopathie.

2.4 Analyse Univariée

2.4.1 Facteurs sociodémographiques associés à la stéatopathie

Tableau XXIX : Relation entre les facteurs sociodémographiques et la stéatopathie chez les patients.

	Stéatose			
Variables	**Oui n (%)**	**Non n (%)**	**OR (IC à 95%)**	**Valeur p**
Age(en années)				
< 45	5 (17,9)	11 (45,8)	0,3 (0,1 – 0,9)	0,03*
[45-55[	12 (42,9)	6 (25,0)	2,3 (0,7 – 7,4)	0,18
[55-65[	5 (17,9)	4 (16,7)	1,1 (0,3 – 4,6)	1,00
>65	6 (21,4)	3 (12,5)	1,9 (0,4 – 8,6)	0,48
Total	28 (100)	24 (100)		
Sexe				
Masculin	11 (39,3)	9 (37,5)	1,1 (0,4 – 3,3)	0,90
Féminin	17 (60,7)	15 (62,5)		
Total	**28 (100)**	**24 (100)**		

L'âge inférieur à 45 ans est significativement associé à la stéatopathie métabolique dans notre population d'étude (p= 0,03).

2.4.2 Comorbidités associées à la stéatopahtie chez les diabétiques

Tableau XXX : Relation entre les comorbidités et la stéatopathie chez les patients.

	Stéatose			
Variables	**Oui n (%)**	**Non n (%)**	**OR (IC à 95%)**	**Valeur p**
Obésité				
Oui	8 (28,6)	3 (12,5)	2,8 (0,6 – 12,1)	0,16
Non	20 (71,4)	21 (87,5)		
Hypertension				
Oui	21 (75,0)	10 (41,7)	4,2 (1,3 – 13,7)	0,02*
Non	7 (25,0)	14 (58,3)		
Neurophropathie				
Oui	17 (81,0)	2 (66,7)	2,1 (0,2 – 26,7)	0,52
Non	4 (19,0)	1 (33,3)		
Rétinopathie				
Oui	17 (73,9)	3 (100)	/	1,00
Non	6 (26,1)	0 (0)		
Néphropathie				
Oui	1 (4,8)	1 (33,3)	0,1 (0,01 – 2,28)	0,24
Non	20 (95,2)	2 (66,7)		
Insulinoresistance				
Oui	20 (71,4)	8 (33,3)	6,3 (1,8 – 21,9)	0,003*
Non	8 (28,4)	16 (66,7)		
Dyslipidémie				
Oui	7 (25,0)	2 (8,3)	4,0 (0,8 – 21,9)	0,14
Non	21 (75,1)	22 (9,7)		

L'hypertension artérielle et l'insulino-résitance sont les deux antécédents significativement associés à la survenue de la stéatopathie métabolique.

2.4.3 Mode de vie associé à la stéatopathie chez les diabétiques.

Tableau XXXI : Relation entre la stéatopathie et les antécedents des patients

		Stéatose			
		Oui n (%)	**Non n (%)**	OR (IC à 95%)	Valeur p
Alcool	**Non**	3 (10,7)	8 (33,3)	0,2 (0,1 – 0,9)	**0,046***
	Oui	25 (89,3)	16 (66,7)		

L'absence de consommation occasionnelle d'alcool est signifiquativement liée à la stéatopathie métabolique, son P value est à **0,046**.

2.4.4 Paramètres cliniques associés à la stéatopathie chez nos patients.

Tableau XXXII : Relation entre les paramètres cliniques et la stéatopathie chez les diabétiques.

	Stéatose		Valeur p
	Présente *(Moyenne ± ET)*	**Absente** *(Moyenne ± ET)*	
PAS	134,4 ± *16,0*	126,3 ± *16,6*	0,08
PAD	89,5 ± *13,5*	79,1 ± *15,2*	**0,01***
IMC	28,8 ± *6,4*	25,2 ± *3,8*	**0,02***
TOURS DE TAILLES	95,0 ± *10,6*	86,0 ± *10,3*	**0,004***
TOURS DE BRAS	30,2 ± *3,8*	29,5 ± *3,8*	0,56

Les constantes significativement associées à la stéatopathie hépatique métabolique sont la PAD (p = 0,01), l'IMC (P=0,02) et le tour de taille (P=0,004).

2.4.5 Paramètres biologiques associés à la stéatopathie chez le diabétique.

Tableau XXXIII : Relation entre les paramètres biologiques et la stéatopathie chez les patients.

	Stéatose		
	Présente *(Moyenne ± ET)*	**Absente** *(Moyenne ± ET)*	**Valeur p**
ALAT	47,1 ± *13,8*	34,5 ± *12,1*	**<0,001***
ASAT	34,7 ± *8,9*	31,8 ± *9,1*	0,25
GGT	49,4 ± *9,9*	36,6 ± *8,1*	**<0,001***

L'élévation des ALAT et des GGT était statistiquement associée à une stéatopathie dépistée par le fibroscan chez les patients diabétiques.

2.5 Analyse multivariée.

2.5.1 Régression logistique

Tableau XXXIV : Régression logistique des facteurs associés à la stéatopathie dépistée par le fibroscan chez les patients diabétiques

	Stéatose		OR ajusté (IC à 95%)	Valeur p
	Oui n (%)	Non n (%)		
Age < 45 ans	5 (17,9)	11 (45,8)	4,7 (0,6 – 38,0)	0,14
Antécédants d'hypertension	21 (75,0)	10 (41,7)	0,6 (0,1 – 4,9)	0,68
Insulinorésistance	20 (71,4)	8 (33,3)	0,5 (0,1 – 5,5)	0,57
PAD	/	/	/	0,12
IMC	/	/	/	0,46
Alcool	3 (10,7)	8 (33,3)	4,2 (0,5 – 37,7)	0,20
ALAT	/	/	/	0,51
GGT	/	/	/	**0,02**

La régression logistique nous montre que seul les GGT sont indépendamment associés (p=0,02) à la stéatopathie dépistée par le fibroscan chez les patients diabétiques.

LA DISCUSSION

1. Limites de notre étude étaient

La population ciblée dans notre étude était une population intra hospitalière. De ce fait, certains diabétiques ayant une stéatose n'ont pas eu l'occasion de venir, s'ils n'étaient pas symptomatiques ou avaient un rendez-vous.

La période de recrutement a coïncidé avec la période de la pandémie à la COVID 19, ainsi les patients diabétiques étant plus fragiles à cette infection, ont préféré le confinement, mais aussi une crise financière secondaire à cette pandémie a limité nos malades dans la réalisation de leurs bilans habituels nécessaire pour cette étude.

L'inclusion inégalement répartie dans nos deux centres de recrutement parce que L'INSP Adjame est la structure publique le plus fréquentée en diabétologie après la fermeture du CHU de Yopougon pour réhabilitation.

2. Prévalence de la stéatopathie chez les patients diabétiques de type 2.

Du 01er février au 31 aout 2021, nous avons collecté 432 dossiers dans les structures sanitaires ciblées. Dans cette population, 301 patients n'ont pas été inclus (soit 71,6%), répartis comme suit : 241 patients de l'INSP Adjame, 60 cas dans la structure privée, dont les données cliniques et paracliniques n'étaient pas encore accessibles à la date du 31 Aout 2021. 45 patients avec une consommation d'alcool significative, 8 patients avec Ac anti-VHC positif sans charge virale disponible, 26 patients avec des fiches mal renseignées ou inexploitables. Notre échantillon d'étude était donc constitué de 52 patients (32 femmes pour 20 hommes).

Notre étude a trouvé une prévalence de 53,8 % de stéatopathie hépatique métabolique chez nos patients. Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, qui disent que cette prévalence est supérieure à celle de la population générale estimée autour de 15 à 30 % (1-12). Younoussi et al en 2018 (88) a trouvé que la stéatopathie hépatique métabolique serait 3 fois plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale en Virginie aux USA où la prévalence de la stéatopathie chez les diabétiques est entre 25 à 78 % (81). En effet, Ntagirabiri et al, au

Burundi (10) et Somaya et al, au Maroc (24) ont trouvé respectivement par l'échographie une prévalence de 37% et de 53,67% chez les diabétiques. En Thaïlande, Sobhonslidsuk et al, (7) a constaté qu'environ 60% des patients diabétiques avaient une stéatopathie metabolique du foie à l'échographie.

Ghada et al, en Egypte (28) avec le fibroscan a trouvé une prévalence de 92,1 %, et Targher et al, en Italie (78) sur un plus grand échantillon retrouve une prévalence de 70% de NAFLD chez les patients diabétiques de type 2. À Hong Kong, Kwok et al, dans une étude sur des patients atteints de DT2 utilisant le CAP a révélé que la prévalence de la NAFLD était de 72,8% chez les patients diabétiques (8). La prévalence de la NAFLD aux États-Unis était de 65% chez les patients diabétiques utilisant la fraction graisseuse de densité de protons estimés par imagerie par résonnance magnétique selon Doycheva et al en 2016 (61).

Cette différence de prévalence de la stéatopathie hépatique métabolique au cours du diabète de type 2 a toujours été remarquée dans presque toutes les études (88). Elle pourrait être liée aux différentes méthodes utilisées pour le diagnostic de la stéatopahie. Par ailleurs la race pourrait influencer cette prévalence. En effet des études faites par Chalanasi et al, aux USA (12) ont trouvé une prévalence plus élevée de la NAFLD chez les sujets diabétiques d'origine hispanique aux États Unis. En revanche, les sujets noirs africains, malgré un taux élevé d'obésité et de diabète semblent être protégés de la stéatopathie.
Ces différences de prévalence inter-raciale pourraient être attribuées certes au niveau socio-économique, mais surtout à la culture, au mode de vie (niveau d'activité physique, habitudes alimentaires) et certainement à des facteurs génétiques.

3. Degré de la stéatopathie

Dans notre étude, la majorité des patients diabétiques, soit 57,7% porte une stéatopathie modérée ou sévère, avec notre médiane à 267db/m.

Ce résultat est superposable à celui de Kwok et coll., 2016 à Hong Kong (8) qui a rapporté que les patients diabétiques avaient une stéatopathie hépatique métabolique modérée ou sévère détectées par le CAP (58,0%) avec une médiane du CAP à 266 dB / m). Sporea et al, 2016 en Romanie (76) également dans son étude a révélé que 51% des patients diabétiques avaient une stéatopathie métabolique modérée à sévère.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le diabète de type 2 est souvent associé à l'obésité, l'hypertension et à l'insulinorésistance qui sont des facteurs de risque de la stéatopathie, mais aussi du certainenment au fait que la stéatopathie hépatique métabolique est silencieuse sur un long periode jusqu'à la phase de complication.

4. Degré de fibrose.

Notre étude montre que 51,9% de nos patients n'avaient pas de fibrose et 49,1 % avait une fibrose dont 17,3% de fibrose significative, 13,5% de fibrose avancée et 5,8 % de cirrhose.
Ces résultats concordent avec ceux de Amiri et al à Paris (58) qui ont trouvé une fibrose significative, une fibrose avancee et une cirrhose dans la proportion respective de 16,0% ; 14,1% et 3,6%, sur une population francaise ayant les caractéristiques sociodémographiques comparables aux nôtres.
Ceci s'explique par le fait que le passage de la stéatopathie simple à la stéatohépatite, qui est le debut de la fibrose, prend entre 10 et 20 ans (11), la moyenne d'âge dans notre étude est à 51 ans ; donc la majorité de nos patients sont dans la 1ère décennie de la maladie ; d'où le degré faible de la fibrose.

5. Facteurs associés

La population de notre étude semble être proche par ses caractéristiques de la population consultant en diabétologie :
- L'âge moyen observé était de 51 ans, ce qui est proche de l'âge moyen de 50 ans observé dans la population ambulatoire par Mohamed et al, en Egypte (71). Cet âge moyen est en dessous de l'âge moyen de 54 ans observé dans la population diabétique suivie pour une hépatopathie chronique dans une étude récente menée par Younossi et al (88). Il s'agit en effet de la tranche d'âge susceptible de développer une stéatopathie hépatique chez les diabétiques, et les fibroses significatives voir la cirrhose dans les stéatopathies ; en effet ces complications se voient rarement avant 40 ans (18). C'est ainsi que l'âge inférieur à 45 ans dans notre étude est significativement associé à la steatose comme un facteur protecteur. Le sexe féminin est le

plus fréquent dans notre population avec une 61,5% cela concorde avec la population de patients pouvant consulter pour une stéatopathie hépatique métabolique (45, 51, 65) en conformité avec la population générale en Cote d'Ivoire (32). Dans les études épidémiologiques, les femmes sont 3 fois plus nombreuses à faire la stéatopathie hépatique métabolique que les hommes ; tandis que les hommes font 4 fois une stéatopathie hépatique alcoolique que les femmes que les hommes (1).

Dans notre région on pourrait lier cette prévalence féminine à la prise de poids que certaines considèrent comme signe d'aisance, de beauté de façon culturelle, et souvent acquise après les maternités.

Dans notre étude, L'IMC moyen des patients était de 28,8 soit le surpoids. Dans un certain nombre d'études hospitalières l'IMC moyen est supérieur à 25, il était de 26 dans une étude de Wong, V., et al en Angleterre (80).

Ceci s'explique par nos culturels dans lesquels le surpoids et l'obésité sont des signes de richesse et d'aisance manque du respect des règles hygiéno- diététiques, de l'absence de pratique de sport. En effet, 32,7 % patients pratiquait le sport dans notre etude dont seulement moins de la moitié (41,1 %) faisait plus de 2heure 30 minutes d'activité physique conformément aux recommandations de l'OMS (94).

En analyse univariée, notre étude montre que les facteurs de risques de survenue d'une stéatopathie chez nos diabétiques sont L'HTA (p=0.02) et l'insulino-résitance (p= 0.003) . L'IMC superieur à 28,8 (p=0.02) et le tour de taille superieur à 95 cm (p=0.004)

Ceci concorde avec les résultats de Ntagirabiri et al au Burundi (10) et de Tsuneto A et al ; au Japon (25) qui stipulent que le diabétique ayant un syndrome métabolique est plus exposé à faire une stéatopathie hépatique métabolique.

On trouve que l'hypertension artérielle diastolique est fortement associée à la survenue de la stéatopathie (p=0.01), ceci n'a jamais été décrit dans la littérature, cependant dans les étiologies de la PAD, on trouve une résistance vasculaire ; associée au plaques d'athéromes ; une résistance de la contractilité du myocarde, souvent associéé soit à une insulino-résistance ou à une accumulation graisseuse péricardique importante (66).

Le tabagisme a un effet synergique avec soit l'alcool ou le virus largement documenté dans la survenue des hépatopathies chroniques (13, 23) mais son effet sur le développement de la stéatopathie hépatique s'il est régulièrement cité comme facteur de risque est peu documenté. Le tabagisme était fréquent à 27%, plus de deux fois supérieure à la moyenne nationale de

fumeurs (77). Notre hypothèse est que la toxicité hépatique du tabac associé à l'alcool pourrait être dose dépendante. Celle-ci n'ayant pas été quantifiée dans notre recueil, cela pourrait expliquer l'absence de différence observée.

Dans nos résultats, les taux d'ALAT et de GGT sont élevés, avec une valeur P significative, respectivement p=0,001 et p= 0,001, dans l'analyse multivariée ; sauf que dans l'analyse par régression logistique c'est seulement les GGT qui ont une valeur statistiquement significative, et donc est un facteur prédictif indépendant de la fibrose avancée chez les patients atteints de DT2.

L'élévation des ALAT peut être en rapport avec une inflammation. La congestion et la cholestase hépatique qu'elle induit peuvent entraîner une élévation des valeurs de la dureté hépatique indépendamment de la fibrose Shahwan, et al (74). Cela s'explique par le fait que L'ALAT est principalement localisé dans le cytoplasme de la cellule hépatique, tandis que les GGT sont dans le cytosol (32). Les lésions hépatiques chroniques peuvent endommager les mitochondries, entraînant une libération croissante d'ALAT et GGT dans le sang, ce qui est fréquemment observé chez les patients atteints de fibrose avancée. De plus, la progression de la fibrose hépatique peut également entraîner une réduction de l'élimination des GGT dans la sinusoïde hépatique contribuant à l'élévation des GGT sériques (33).

Dans notre étude 23% des patients avaient un diagnostic échographique de stéatopathie hépathique métabolique. La littérature rapporte 20 à 78% de stéatopathie en cas de diabète type deux (14, 79, 80). Notre étude confirme les affirmations de Koehler EM et al (47) qui disent que l'échographie a de mauvaises performances dans le diagnostic des stades précoces de stéatose (< 30 % de graisses) avec une sensibilité de 64%.

6. Forces de notre étude :

- Son originalité :

Peu d'études portent sur le dépistage de la stéatopathie par le fibroscan chez les diabétiques et fait partie des études princeps en Afrique noire. Cela permet d'informer les praticiens pouvant avoir des patients aux caractéristiques proches de notre population, de l'importance du nombre des stéatopathies avancées silencieuses dans leur patientèle et de l'intérêt de l'élastométrie impulsionnelle dans le dépistage de cette maladie. Notre étude est également originale par le choix de ses seuils. Le seuil de 10 kPa a été récemment suggéré par la conférence de consensus

Baveno VI (148) pour diagnostiquer une hépatopathie chronique sévère compensée, indifféremment de la cause de l'hépatopathie. Le cut-off pour la cirrhose F4 de 12.5 kPa a été défini comme cut-off optimal dans la méta-analyse de Pavlov et al (149). Nous sommes les premiers à utiliser le seuil 16 kpa recommandé par l'AASL pour la NAFLD, en 2021.

7. Vers un dépistage individuel de stéatopathie chez les diabétiques ?

Notre étude a mis en évidence dans une population de patients en consultation ambulatoire de diabétologie :

- Une prévalence non négligeable de stéatopathie 53,8% avec fibrose sévère dans plus de 13.5%.

L'évaluation de la fibrose hépatique fait partie intégrante de la prise en charge des hépatites virales C et B (12,109-110). Qu'attendons-nous pour rechercher systématiquement la fibrose par l'élastométrie impulsionnelle couplée au CAP chez les patients ayant une stéatopathie comme le montre notre étude et plusieurs littératures à l'instar des stéatopathies du diabétique ?

CONCLUSION

La stéatopathie hépatique chez les patients diabétiques en Côte d'Ivoire est une réalité. Notre étude a retrouvé une prévalence de 53.8% de la stéatopathie hépatique dépistée par le fibroscan /CAP dans la population diabétique à Abidjan avec 48,1 % de fibrose hépatique significative. L'hypertension artérielle diastolique, l'insulino-résistance, le tour de taille > 95 cm, l'IMC > 28, et l'élevation de l'ALAT et des GGT. Cependant, l'âge inferieur à 45 ans et l'absence de consommation d'alcool sont significativement associés à l'absence de la stéatopathie hépatique dans cette population. L'élevation des GGT était le seul facteur indépendant associé à la survenue de la stéatopathie hépatiques chez les patients diabétiques. L'échographie s'est revelée peu fiable (23%) pour dépister la stéatopathie hépatique chez les diabétiques. Des études avec un effectif plus important doivent étre réalisées pour consolider ces résultats.

RECOMANDATIONS

A l'endroit des autorités politiques et administratives du ministère de la santé, nous recommandons :

- De créer une unité spécialisée de prise en charge des maladies métaboliques chroniques du foie.
- D'équiper les centres de soins de plateaux techniques adéquats comme le Fibroscan/CAP pour faciliter le diagnostic précoce des stéatopathies métaboliques du foie.
- D'organiser de campagnes de sensibilisation et de dépistage des maladies métaboliques à travers les réseaux sociaux ou la télévision.
- De promouvoir la création d'une base de données nationale pour les stéatopathies métaboliques en Côte d'Ivoire.

A l'endroit du personnel de santé, nous recommandons :

- Une prise en charge pluridiciplinaires avec les hépatologues, les endocrinologues, les nutritionnistes, les diététiciens, les cardiologues, les anatomo-pathologistes pour une meilleure prise en charges de la stéatopathie hépatique chez les diabétiques.
- Aux médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge d'élaborer et d'évaluer un algorithme diagnostique adapté à notre contexte permettant un dépistage non invasif à grande échelle de la NAFLD.
- Des formations médicales continues afin d'impliquer davantage les médecins généralistes dans la prise en charge de la stéatopathie hépatique chez les diabétiques.
- Le dépistage systématique de stéatopathie hépatique chez les patients diabetiques.

A l'endroit de la population, nous recommandons :

- La création d'association de patients diabétiques souffrant des stéatopathies hépatiques.

REFERENCES

1. LaBrecque D, Abbas Z, Annania F. Stéatose hépatique et stéato-hépatite non alcoolique. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2012.

2. Younossi Z, Anstee Q, Marietti M. 2018. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 15 (1), 11–20.

3.Chang Y, Jung H, Cho J. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2016; 111:1133–40

4. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year Prospective follow-up. J Hepatol. 2012; 56:1145–51

5. American Diabetes Association. 2019. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 42 (Suppl. 1), S13–S28. [consulté le 07/08/2021]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559228/

6.**Younossi Z, Stepanova M, Afendy M**. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:524-30.

7. Sobhonslidsuk, Pulsombat, Kaewdoung. 2015. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and significant hepatic fibrosis defined by non-invasive assessment in patients with type 2 diabetes. Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP 16 (5), 1789–94.

8. Kwok, Choi K, Wong. 2016. Screening diabetic patients for non- alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. Gut 65, 1359–68.

9. Demir, Deyneli O, Yılmaz. 2018**.** Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: a transient elastography study. Turk. J. Gastroenterol. (10), 19–23.

10. Ntagirabiri R, Cikomola J, Baransaka E. 2014 · Stéatose hépatique lors du syndrome métabolique chez l'adulte noir africain : cas du Burundi J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.

11.**Quillot D, Böhme P, Ziegler O.** La stéato-hépatite non alcoolique : influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement. Post'U 2011 ;35-46.

12. **Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K.** The diagnosisand management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the AmericanAssociation for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55:2005–23.)

13. Sanyal A, Brunt E, Kleiner D. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2011;54:344–53.

14. Bedossa P, Patel K. Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2016;150:1811–22.e4.

15. **Angulo P, Kleiner D, Dam-Larsen S, Adams L, Bjornsson S, Charatcharoenwitthaya P, et al.** Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2015;149:389–97.e10.

16. Fracanzani L, Valenti L, Bugianesi E. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liverdisease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology 2008;48:792-98.

17. **Eddy D.** A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Policies: The Explicit Approach. Philadelphia: American College of Physicians; 1992.

18. **Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al**. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924–26.

19. **Rinella M, Sanyal A.** Management of NAFLD: a stage-based approach. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:196–205.

20. **Hannah W, Harrison S.** Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2016;

21. Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis. 2015;35:338–48.

22. Khan R, Newsome P. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. Metabolism. 2016;65:1208–23.

23. Sung K-C, Wild S, Byrne C. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. J Hepatol. 2014;60:1040–45.

24. **Somaya S, Abdelaziz H, Karim M.** Prevalences et caracteristiques generale de steatopathies non alcooliques du foie chez les marocains diabetiques de type 2,j caheier nutr et diet. 2012. 50-56.

25. Tsuneto A, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Fatty liver incidence and predictive variables. Hypertens Res. 2010;33:638–43.

26. Wong V, Wong G, Yeung D, Lau T, Chan C, Chim A, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. J Hepatol. 2015;62:182–89.

27. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. Clin Med. 2007;7:119–24.

28. Ghada M, Hatem A, Darwish B. Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Degree of Steatosis in Diabetic andNon- Diabetic patients. *Obesity Medicine 19.*Elsevier .2020. 2451-76

29. **Golabi P, Sayiner M, Fazel Y, Koenig A, Henry L, Younossi Z.** Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10:63–71.

30. Byrne C, Targher G. NAFLD: a multisystem disease.J Hepatol. 2015;62:S47 64.

31. Argo C, Caldwell S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009;13:511–31.

32 . **Adoueni K , Ankotche A, Azoh A.** Prise en charge du patient diabétique en cote d'ivoire sur le mode de la decentralisation , elseiver ; diabet ; 2012. P88

33. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. Diabetes Obes Metab. 2015;17:1021–32.

34. Vanwagner L, Rinella M. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Hepatol Rep. 2016;15:75–85.

35. **Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al.** Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. Front Endocrinol. 2014;5:164.

36. **Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis J, Dan A**. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. Surg Obes Relat Dis. 2015;11:137–41.

37. Leite N, Salles G, Araujo A, Villela-Nogueira C, Cardoso C. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009;29:113–19.

38. Prashanth M, Ganesh H, Vima M, John M, Bandgar T, Joshi S, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India. 2009;57:205–10.

39. Fan N, Zhang L, Xia Z, Peng L, Wang Y, Peng Y. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. J Diabetes Res. 2016;2016:3805372.

40. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. Int J Mol Sci. 2013;14:22933–66.

41. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. 2000;45:1929–34.

42. Wu K, Kuo P, Su S, Chen Y, Yeh M, Huang C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. J Clin Lipidol. 2016;10:420–25.e1.

43. Fischer G, Bialek S, Homan C, Livingston S, McMahon B. Chronic liver disease among Alaska-Native people, 2003-2004. Am J Gastroenterol. 2009;104:363–70.

44. Bialek S, Redd J, Lynch A, Vogt T, Lewis S, Wilson C, et al. Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000-2003. J Clin Gastroenterol. 2008;42:949–54.

45. Fattahi M, Niknam R, Safarpour A, Sepehrimanesh M, Lotfi M. The prevalence of metabolic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease; a population-based study. Middle East J. Dig. Dis. 2016;8:131–37.

46. Park K, Lee Y, Park H, Seo S, Jang B, Hwang J, et al. Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Korean J Intern Med. 2004;19:19–26.

47. **Koehler E, Schouten J, Hansen B, van-Rooij F, Hofman A, Stricker B.** Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. J Hepatol. 2012;57:1305–11.

48. Kagansky N, Levy S, Keter D, Rimon E, Taiba Z, Fridman Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease—a common and benign finding in octogenarian patients. Liver Int. 2004;24:588–94.

49. Frith J, Day C, Henderson E, Burt A, Newton J. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009;55:607–13.

50. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. Liver Int. 2006;26:856–63.

51. Masuoka H, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. Ann N Y Acad Sci. 2013;1281:106–22.

52. Dongiovanni P, Anstee Q, Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. Curr Pharm Des. 2013;19:5219–38.

53. Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis.2010;28:162–68.

54. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis inpatients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999;30:1356–62.

55. Noureddin M, Yates K, Vaughn I, Neuschwander-Tetri B, Sanyal A, McCullough A, et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. Hepatology. 2013;58:1644 1654.

56. Charlton M, Burns J, Pedersen R, Watt K, Heimbach J, Dierkhising R. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology. 2011;141:1249–53.

57. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann. Med. 2011;43:617–49

58. Amiri D, Koushki M, Motedayen M, Dousti M, Sayehmiri F, Vafaee R, et al. 2017. Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterol. Hepatol. from bed to bench 10 (Suppl. 1), S1–S7.

59. **Bertot L, Jeffrey G, Boer B, MacQuillan G, Garas G, Chin J, et al.** 2018. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 38 (10), 1793–802.

60. Demir M, Deyneli O, Yılma Y. 2018. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: a transient elastography study. Turk. J. Gastroenterol. (10), 19–23.

61. **Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa E, Hooker J, Hofflich H, et al.** 2016. Noninvasive screening of diabetics in primary care for NA FLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. Aliment Pharmacol. Therapeut. 43 (1), 83–95.

62.**Drescher H, Weiskirchen S, Weiskirchen R.** 2019. Current status in testing fo nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Cells 8 (8), 845.

63. **El-Gilany A, El-Wehady A, El-Wasify M.** 2012. Updating and validation of the socioeconomic status scale for health research in Egypt. East. Mediterr. Health J. 18 (9), 962–68.

64. **Huh J, Kim K, Kim U, Han S, Han K, Cha B, et al.** 2017. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status. Metabolism 66, 23–31.

65. Jiang Y, Zeng J, Chen, B. 2014. Hemoglobin combined with triglyceride and ferritin in predicting non-alcoholic fatty liver. J. Gastroenterol. Hepatol. 29 (7), 1508–14.66 . William B, Kannel M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham study. The American Journal of Cardiology .1971, Pages 335-346

67. Lai L, Wan Y, Vethakkan S, Nik M, Mahadeva S, Chan W. 2019. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. J. Gastroenterol. Hepatol. 1–8.

68. Lee M, Devaki P, Ha N, Jun D, Te H, Cheung R, et al. 2017. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. PloS One 12 (3), e0173499.

69. Lee Y, Cho Y, Lee B, Park C, Lee D, Cha B, et al. 2019. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. Part I: epidemiology and diagnosis. 43 (1), 31.

70.**Leite N, Villela-Nogueira C, Cardoso C, Salles G.** 2014. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. World J. Gastroenterol. 20 (26), 8377–92.

71.**Mohamed A, Shousha W, Shaker O, Mahdy M, Ibrahim E, Aal H, et al.** 2015. Insulin resistance in Egyptian nonalcoholic fatty liver disease patients. Br. J. Med. Med. Res. 6 (5), 463–73.

72.**Parsi A, Torkashvand M, Hajiani E, Rahimlou M, Sadeghi N.** 2020. The effects of crocus sativus extract on serum lipid profile and liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized placebo-controlled study. Obes. Med. 17, 100165.

73. Sasso M, Beaugrand M, Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. 2010. 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. 36 (11), 1825–35.

74.**Shahwan M, Khattab A, Khattab M, Jairoun A.** 2019. Association between abnormal serum hepatic enzymes, lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Obes. Med. 16, 100137.

75.**Frith J, Day P.** (2009). "Non-alcoholic fatty liver disease in older people." Gerontology 55(6): 607-13.

76.**Sporea I, Mare R, Lupușoru R, Sima A, Șirli R, Popescu A, Tima R.** 2016. Liver stiffness evaluation by transient elastography in type 2 diabetes mellitus patients with ultrasound-proven steatosis. J. Gastrointest. Liver Dis. 25 (2).

77.Szendroedi J, Anderwald C, Krssak M, Bayerle-Eder M, Esterbauer H, Pfeiler G, et al. 2009. Effects of high-dose simvastatin therapy on glucose metabolism and ectopic lipid deposition in non obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 32, 209–14.

78.**Targher G, Mantovani A, Bonora E.** 2018. Diabetes and NAFLD. Springer nature 2018 E. Bonora. In: DeFronzo, R.A. (Ed.), Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders, Endocrinology, pp. 495. [consulté le 12/10/2021]. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44433-8_17.

79.**Tilg H, Moschen A, Roden M.** 2017. NAFLD and diabetes mellitus. Nat. Rev.Gastroenterol. Hepatol. 14 (1), 32–42.

80.**Wong V, Vergniol J, Wong G, Foucher J, Chan H, Bail L, et al.** 2010.Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 51, 454–62.

81.**Yuonossi M.** 2018. Non-alcoholic fatty liver disease a global public health perspective. J. Hepatol**.** [consulté le 30/10/2021]. Disponible sur: ttps://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033.

82.Zein C, Unalp A, Colvin R, Liu Y, McCullough A. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network, 2011. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 54 (4), 753–59.

83.**Friedrich-Rust.** (2008). "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis." Gastroenterology 134(4): 960-74.

84.. **Neuschwander-Tetri B, Caldwell S.** Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-19.

85. **Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C.** The epidemiology of fatty liver. Eur J Gastroenterology Hepatol 2004; 16: 1087-93.

86. **Perumpail B, Khan M, Yoo E.** Clinical epidemiology and diseases burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2017;23(47):8263-76.

87. **Diehl A, Day C**. Causes, pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2017;377(21):2063-72.

88. **Younossi M, Koenig A, Abdelatif D.** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. Hepatology 2016 ;64(1):73-84.

89. **Rapport Mondial de l'OMS sur le diabète.** World Health Organisation 2016.

90. Organisation mondiale de la Santé – Profils des pays pour le diabète, 2018.

91. Ledinghen V, Ratziu. (2006). "Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study." J Hepatol 45(4): 592-99.

92. **Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth K.** Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut 2011;60:127883.

93. Johnson N, Sachinwalla T, Walton D. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. Hepatology 2009;50:1105-12.

94. Kistler K, Brunt E, Clark J. Physical activity recommendations, exercice intensity and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2011;106:460-68.

95.Goodrich B, Thoma C, Day C, Trenell M. Life style interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults : a systematic review. J Hepatol 2012;56:255-66.

95. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. World J Gastroenterol 2011;17:3377-89.

97. Arish M, Jornayvaz F. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. Clin Nutr 2014;33:186-90.

98. Munro J. Further experience with prolonged therapeutic starvation in gross refractory obesity. BMJ 1970;4:712-14. 83. Kim CW, Yun KE, Jung HS. Sleep duration and quality in relation to nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. J Hepatol 2013;59:351-57.

99. Wadden T, Robert P, Berkowitz. Randomized trial of life style modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med 2005;353:2111-20.

100. Wadden T, Sheri V, David M. A two-years randomized trial of obesity treatment in primary care practice. N Engl J Med 2011;365:1969-79.

101. Scorletti E, Bhatia L, McCormick K. WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease : results from the Welcome study. Hepatology 2014;60:1211-21.

102. Hyogo H, Yagamashi S, Maeda S. Atorvastatine improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumor factor alpha lowering property. Dig Liver Dis 2012;44:492-96.

103. Haukeland J, Konopski Z, Eggesbo H. Metformine in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Scand J Gastroenterol 2009;44:853-60.

104. Ratziu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri B. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. Hepatology 2010;52:2206-15.

105. Aithal G, Thomas JA, Kaye P. andomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2008;135:1176-84.

106. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley V. Pioglitazone, Vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;363:1185-88.

107. Levin D, Bell S, Sund R. Pioglitazoneand bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia 2015;58:493-504.

108. Olaywi M, Bhatia T, Anand S. Novel anti-diabetic agents in nonalcoholic fatty liver disease: a mini-review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2013;12:584-88.

109. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011;54:1011-19.

110. Leuschner U, Lindenthal B, Hermann G. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2010;52:472-79.

111. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. Semin Liver Dis 2011;31:260-71.

112. ANSM Juillet2015. Évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement. [Cosulté le 30/11/2021]. Disponible sur : http://ansm.sante.frS-informer/Actualité.

113. Neuschwander-Tetri B, Loomba R, Sanyal A. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non–cirrhotic, nonalcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2014;385(9972):956-65.

114. Bojic L, Huff M. Peroxisome proliferator activated receptor delta: a multifaceted metabolic player. Curr Opin Lipidol 2013;24:171-77.

115. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferatoractivated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2013;58:1941-52.

116. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S. Dual peroxisome proliferator activated receptor alpha/beta agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. Diabetes Care 2013;36:2923-30.

117. Federico A, Zulli C, De-Sio I. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014;20:16841-57.

118. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez E. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. Obes Surg 2008;18:841-46.

119. Dumonceau JM. Evidence-based review of the BioEnteric intragastric balloon for weight loss. Obes Surg 2008;18:1611-17.

120. Mathus-Vliegen E. Are endoscopists stepping into the weight-loss therapy arena? Endoscopy 2015;47:8-10.

121. Ricci G, Bersani G, Rossdi A. Bariatric therapy with intragastric balloon improves liver dysfunction and insulin resistance in obese patients. Obes Surg 2008;18:1438-42.

121. Brunt E, Belt H, Wilson L. Progression to bridging fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease over 4 years in the NASH CRN. Hepatology 2013;58:495A.

122. Clark JM and coll. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Obes Res. 2005 ; 13 : 1180-6.

123. Gholam and coll. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery.Obes Surg 2002; 12: 49-51.

124. Hasegawa and coll. Plasma transforming growth factor-beta1 level and afficacy of alphatocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis : a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15 (10): 1667-72

125. Laurin J and coll. Ursodesoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoh-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996; 23: 1464-7.

126. Abdelmalek MF and coll. Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: result of a pilot study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2711-17.

127. **Gulbahar O and coll.** Treatment og non-alcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. Gastroenterology 2000; 118 (4): A1444.

128.Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L. Prospective study of the longterm effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced liver disease. Gastroenterology 2009;137:532-40.

129. De-Ledinghen, V. and J. Vergniol (2008). "Transient elastography (FibroScan)." Gastroenterol Clin Biol 32(6 Suppl 1): 58-67

130.Castera, L, Forns. (2008). "Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography." J Hepatol 48(5): 835-47

131. Poynard T, P Ingiliz. (2008). "Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers." PLoS One 3(12): e3857.

132. Sasso M, Beaugrand. (2010). "Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE 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 36(11): 1825-35.

133. **Ratziu, Charlotte F.** (2005). "Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease." Gastroenterology 128(7): 1898-906.

134.Recio E, Cifuentes. (2013). "Interobserver concordance in controlled attenuation parameter measurement, a novel tool for the assessment of hepatic steatosis on the basis of transient elastography." Eur J Gastroenterol Hepatol 25(8): 905-11.

135. Millonig G, Reimann. (2008). "Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis." Hepatology 48(5): 1718-23.

136.De-Ledinghen V, Wong. (2012). "Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R)." J Hepatol 56(4): 833-9.

137. Wong G. "Transient elastography: Kill two birds with one stone?" World J Hepatol 5(5): 264-74.

138. Fraquelli M, Rigamonti. (2007). "Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease." Gut 56(7): 968-73.

139. Colli A, Pozzoni. (2010). "Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography." Radiology 257(3): 872-78. .

140. Neukam K, Recio. (2010). "Interobserver concordance in the assessment of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using transient elastometry." Eur J Gastroenterol Hepatol 22(7): 801-7.

141. Roca B, Resino. (2012). "Interobserver discrepancy in liver fibrosis using transient elastography." J Viral Hepat 19(10): 711-15.

142. Ingiliz P, Chhay. (2009). "Applicability and variability of liver stiffness measurements according to probe position." World J Gastroenterol 15(27): 3398-404.

143. **Fung, J, Lai L.** (2010). "Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis." Am J Gastroenterol 105(5): 1116-22.

144. **Vispo E, Barreiro.** (2009). "Overestimation of liver fibrosis staging using transient elastography in patients with chronic hepatitis C and significant liver inflammation." Antivir Ther 14(2): 187-93.

145. Berzigotti A, De-Gottardi. (2013). "Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension." PLoS One 8(3): e58742.

146. **Lambert J, Halfon.** (2008). "How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited." Clin Chem 54(8): 1372-78.

147.Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini. (2010). "Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis." Eur Radiol 20(10): 2390-96.

148.**Cardenas A, Mendez-Bocanegra A.** Report of the Baveno VI Consensus Workshop. Ann Hepatol. avr 2016;15(2):289- 90.

149.Pavlov C, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Gluud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. mars 2016;43(5):575-85.

ANNEXES

ANNEXE 1.

EVALUATION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL.

LIEU DE RECRUTEMENT _____ N°_____

EVALUATION CONSOMMATION ALCOOL

Consommez-vous de l'alcool (vin, bière, liqueur, champagne) ? NON OUI

(*Si oui, prière de répondre aux questionnaires AUDIT et CAGE-DETA plus bas*)

Questionnaire AUDIT Score :

Questions : (Entourez la réponse)

1. **Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?**

Jamais = 0 ; Une fois par mois ou moins = 1 ; 2 à 4 fois par mois = 2 ; 2 à 3 fois par semaine = 3 ; Au moins 4 fois par semaine = 4

2. **Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?**

3 ou 4 verres = 1 ; 5 ou 6 verres = 2 ; 7 ou 8 verres = 3 ; 10 verres ou plus = 4

3. **Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?**

Jamais = 0 ; Moins d'une fois par mois = 1 ; Une fois par mois = 2 ; Une fois par semaine = 3 ; Tous les jours ou presque = 4

4. **Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?**

Jamais = 0 ; Moins d'une fois par mois = 1 ; Une fois par mois = 2 ; Une fois par semaine = 3 ; Tous les jours ou presque = 4

5. **Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool**

vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

Jamais = 0 ; Moins d'une fois par mois = 1 ; Une fois par mois = 2 ; Une fois par semaine = 3 ; Tous les jours ou presque = 4

6. **Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?**

Jamais = 0 ; Moins d'une fois par mois = 1 ; Une fois par mois = 2 ; Une fois par semaine = 3 ; Tous les jours ou presque = 4

7. **Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?**

Jamais = 0 ; Moins d'une fois par mois = 1 ; Une fois par mois = 2 ; Une fois par semaine = 3 ; Tous les jours ou presque = 4

8. **Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?**

Jamais = 0 ; Moins d'une fois par mois = 1 ; Une fois par mois = 2 ; Une fois par semaine = 3 ; Tous les jours ou presque = 4

9. **Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?**

Non = 0 ; Oui, mais pas au cours de l'année écoulée = 2 ; Oui, au cours de l'année = 4

10. **Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?**

Non = 0 ; Oui, mais pas au cours de l'année écoulée = 2 ; Oui, au cours de l'année = 4

Questionnaire CAGE-DETA

(Entourez la réponse) Score :

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ? Non Oui.

2- Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ? Non Oui.

3- Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ? Non Oui.

4- Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin ? Non Oui.

ANNEXE 2

EVALUATION DE LA STEATOPATHIE HEPATIQUE PAR LE FIBROSCAN CHEZ LES DIABETIQUES TYPE 2, EN AFRIQUE NOIRE,

LIEU DE RECRUTEMENT : ……

DOSSIER NUMERO : …….

1- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

AGE_____ (en années). SEXE_____ (1. Masculin 2. Féminin)

ETHNIE……

(1. Akan et apparentés, 2. mande et apparentés, 3. Gour et apparentés, 4. Autre (préciser)

PROFESSION____

Profession : 1. employé secteur public, 2. Employé secteur privé, 3. Ménagère 4. Retraité, 5. Sans emploi, 6. Élève / étudiant.

RACE_____

2- DONNEES CLINIQUES

2-1- **ANTECEDENTS / TERRAIN**

O= NON ; 1= OUI ; 2= NE SAIT PAS

SI OUI DEPUIS :

HTA_____ ; GROSSESSE_____

DYSLIPIDEMIE / CHOLESTEROL_____ ; HEPATOPATHIE_____ SI OUI PRECISER_____

MALADIE DE WILSON_____ ; NUTRITION PARENTERALE TOTALE_____
PERTE DE POIDS RAPIDE_____ ; CHIRURGIE ETENDUE DU GRELE_____
CHIRURGIE BARIATRIQUE_____ ; LIPODYSTROPHIE_____
SYNDROME DE REYE____. __ ;
MALADIE HEREDITAIRE DU METABOLISME_____ _
VIH_____ ; HEPATITE B_____ ;
HEPATITE DELTA_____ ; HEPATITE C_____ ;
INSULINO-RESISTANCE :_____
HYPOTHYROIDIE_____ ; HEPATOPATHIE FAMILIALE_____

COMPLICATION DIABETIQUE ASSOCIEE……
1.Rétinopathies 2. Néphropathies 3. Neuropathies

2-2- **TRAITEMENTS ANTERIEURS**

TAMOXIFENE_____ ; ANTI-ANDROGENES_____
AMIODARONE_____ ; VALPROATE_____
ARV_____ ; HORMONOTHERAPIE_____
METHOTREXATE_____ ; INHIBITEURS CALCIQUES_____ ;
AUTRES_____

2-3- **MODE DE VIE**

0= NON ; 1= OUI ;
ALCOOL_____ ; SI OUI QUANTIFIER_____DUREE

D'INTOXICATION
1 : >5 ans ; 2 : Entre 2- 5 ans ; 3 : Entre 2- 1 an ; 3 : <1 an
TABAC_____ ; SI OUI QUANTIFIER_____
DUREE D'INTOXICATION_____
1 : >5 ans ; 2 : Entre 2- 5 ans ; 3 : Entre 2- 1 an ; 3 : <1 an

ACTIVITE PHYSIQUE_____ 0= NON ; 1= OUI ; SI OUI QUANTIFIER EN HEURE PAR SEMAINE_____

1 : < 2H30 ; 2 : ≥2H30

TRADITHERAPIE_____ 0= NON ; 1= OUI

2-4- CONSTANTES

POIDS(kg)_____ ; TAILLE (cm)_____

TOUR DE TAILLE(cm)_____ ; TA (mm Hg) _____

TOUR DE BRAS(cm)_____ ; IMC_____

3- PARACLINIQUE

3-1- BIOCHIMIE/HEMATOLOGIE

HB (g/dl) _____ PLAQUETTES (10^3 /mm^3) _____VGM (FL)_____

BILIRUBINE TOTALE (mg/l) _____ ; BILIRUBINE CONJUGUEE (mg/L) _____

ALT(UI/L) _____; AST (UI/L) _____;

GGT (UI/L) _____; CHOLESTROL TOTAL (g/l) _____;

TRIGLYCERIDE (g/L) _____HDL (g/l) _____;

LDL (g/l) _____VLDL (g/l) _____ ;

ACIDE URIQUE (g/l) _____GLYCEMIE A JEUN (g /L) _____ ;

LIPIDEMIE (g/L) _____ ; PAL (UI /L) _____

ALBUMINE(g/L) _____ ; HB GLYQUEE (%)_____

3-2- VIROLOGIE

Ag HBs _____ ; AC antiHBC TOTAUX _____

Ac anti HVC _____ ; SRV_____

o. négatif ; 1. positif ; 2. non disponible

3-3- **FIBROSE / STEATOSE**

FIBROSCAN (KPA) _____; CAP (DB/M) _____

NOMBRE DE MESURES VALIDES_____ ; TAUX DE SUCCES_____

IQR/MED FIBROSCAN (%) _____; IQR CAP_____

TYPE DE SONDE_____ Sonde M=1 ; Sonde XL=2

3-4- **ECHOGRAPHIE ABDOMINALE**

O= NON ; 1= OUI ;

CIRRHOSE_____ ; STEATOSE_____ ; FOIE DE FIBROSE_____

ASPECT GRANITE_____ ; FOIE NORMAL_____ ;

AUTRE ANOMALIE DU FOIE_____ ;

SI OUI, DECRIRE_____

4- THERAPEUTIQUE DU DIABETE

O= NON ; 1= OUI ;

TRAITEMENT_____ ;

SINON DELAI DE SUIVI (en semaine) _____

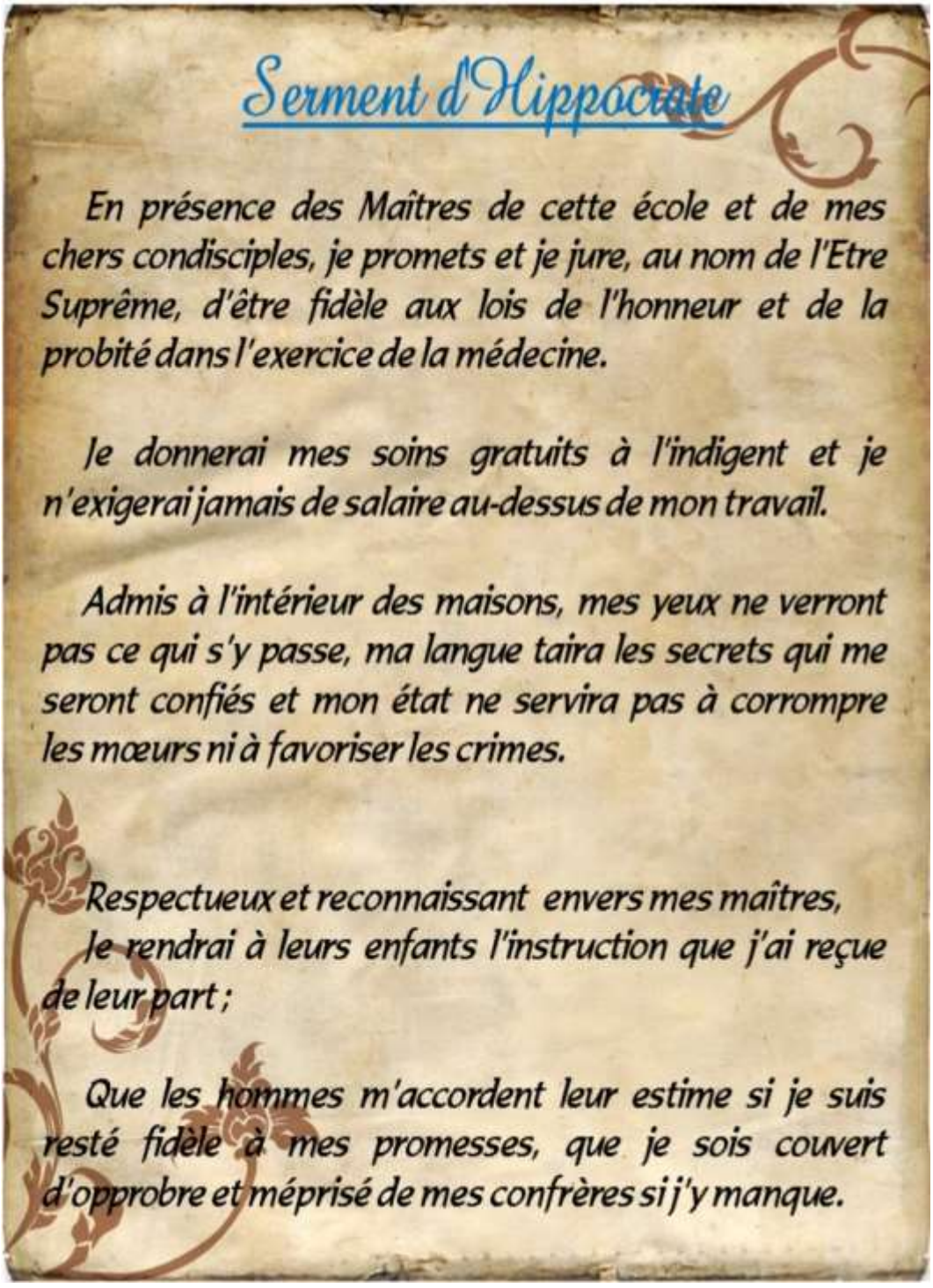
Si oui

BIGUANIDES ; _____ ; SULFAMIDES_____ ; GLINIDES_____

GLITAZONES : _____

INHIBITEUR D'ALPHAGLUCONISIDASE ; _____ ;

INSULINE : _____ ; PIOGLITAZONE : _____ ;



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école et de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres,
Je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part ;

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

LU ET APPROUVE,

Le Président du jury

Professeur

LU ET APPROUVE,

Le Doyen de l'UFR des sciences médicales d'Abidjan

Professeur KOUASSI M'BENGUE Alphonsine

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Félix Houphouët Boigny

Abidjan-Cocody (Côte d'Ivoire)

Professeur **BALLO ZIE**

Par délibération, l'UFR Sciences Médicales d'Abidjan déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

RESUME

Introduction : En Côte d'Ivoire, l'évaluation de la stéatopathie métabolique par le Fibroscan avec le CAP est une nouvelle approche d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique ; très efficace.

Objectifs : Evaluer la stéatose hépatique Métabolique par le fibroscan avec le CAP chez les sujets diabétiques de type 2 à Abidjan en 2021.

Matériels et méthodes : Nous avons fait une étude bi-centrique transversale analytique. Les données ont été recueillies à partir de dossiers médicaux allant de la période du 01 Février 2021 au 31 Août 2021 soit sur une durée de 7 mois.

Résultats : Nous avons colligé 52 patients dont 40 à l'institut national de santé publique à Adjamé soit (76, 9%).L'âge moyen des patients est à 51± 11,0 ans avec des extrêmes de 28 ans et 71 ans. Les patients avaient une hypertension artérielle dans 59,6% des cas, une insulino-resistance dans 53,8% des cas et une complication du diabète dans 48,1% des cas. L'ethnie la plus représentée dans notre série était les Akan et apparentées (34,6%) suivie de Mandé et apparentées (26,9 %). Le mode de vie de notre population est caractérisé par la prise de traitement traditionnel dans 59,6% de cas et une activité physique dans 32,7 %. Notre population d'étude a en moyenne 1,3 ± 0,5 année d'exposition à l'alcool, et environ une moyenne d'une année d'exposition au tabac. La consommation moyenne d'alcool est de 12.7± 5.2 g/jrs et d'environ 4,0 ± 1,0 paquet année pour les fumeurs de tabac. La moyenne du taux des transaminases et des GGT était respectivement de 41,3 ± 14,4 UI/l et de 43,5 ± 11,1UI/L Parmi nos patients, 53,8% avait une stéatopathie hépatique métabolique dépistée par le fibroscan associé au CAP. Plus de la moitié des patients (57,6%) avait une stéatopathie hépatique métabolique supérieure ou égale à S1. Une fibrose significative a été retrouvée chez environ 49,1% de nos patients, et une cirrhose chez 5,8%.

Conclusion : Notre étude a retrouvé une prévalence de 53.8% de la stéatopathie hépatique dépistée par le fibroscan /CAP dans la population diabétique à Abidjan avec 48,1 % de fibrose hépatique significative.

Mots clés : Stéatopathie, fibroscan, fibrose, CAP, insulino-resistance, GGT, transaminases, cirrhose, IMC,

ABSTRACT

Introduction: In Côte d'Ivoire, assessment of Non-alcoholic fatty liver disease using Fibroscan with CAP is a new, highly effective approach to non-invasive assessment of liver fibrosis.

Goals: Assessing Non-alcoholic fatty liver disease using fibroscan with CAP in subjects with
type 2 diabetes subjects to Abidjan in 2021.

Materials and methods: We conducted a bi-centric cross-sectional analytical study. Data were collected from medical records from 01 February 2021 to 31 August 2021, i.e. over a period of 7 months.

Results: We enrolled 52 patients, 40 of whom (76.9%) were at the National Institute of Public Health in Adjamé, with an average age of 51±11.0 years, ranging from 28 to 71 years. The patients had arterial hypertension in 59.6% of cases, insulin resistance in 53.8% of cases and a complication of diabetes in 48.1% of cases. The ethnic group most represented in our series was Akan and related (34.6%), followed by Mandé and related (26.9%). The lifestyle of our population was characterised by the use of traditional treatments in 59.6% of cases and physical activity in 32.7%. Our study population had an average of 1.3 ± 0.5 years' exposure to alcohol, and an average of about one year's exposure to tobacco. The average alcohol consumption was 12.7 ± 5.2 g/d and about 4.0 ± 1.0 pack-years for tobacco smokers. The mean transaminase and GGT levels were 41.3 ± 14.4 IU/l and 43.5 ± 11.1 IU/l respectively. 53.8% of our patients had Non-alcoholic fatty liver disease detected by fibroscan combined with CAP. More than half the patients (57.6%) had Non-alcoholic fatty liver disease equal to or greater than S1. Significant fibrosis was found in approximately 49.1% of our patients, and cirrhosis in 5.8%.

Conclusion: Our study found a 53.8% prevalence of Non-alcoholic fatty liver disease detected by fibroscan/CAP in the diabetes population in Abidjan, with 48.1% having significant liver fibrosis.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, fibroscan, fibrosis, CAP, insulin resistance, GGT, transaminases, cirrhosis, BMI