



THESE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur D'état en Sciences Médicales

Soutenue à la faculté de médecine de Tlemcen

Par

Dr BouabdAllah Kahouadji Nesrine

Maitre - Assistante en Médecine interne

Le 19 mai 2025

Prévalence de l'atteinte hépatique chez le patient diabétique

Directeur de thèse :

Professeur Lounici Ali Faculté de médecine de Tlemcen

Jury :

Président du Jury :

Professeur TEBAIBIA Amar Faculté de médecine d'Alger

Membres du Jury:

Professeur Khelil Nour ELhouda..... Faculté de médecine de Tlemcen

Professeur Afredj Nawel Faculté de médecine d'Alger

Professeur BRIKCI NIGASSA NAWAL Faculté de médecine de Tlemcen

Année Universitaire : 2024-2025

Je commence par exprimer ma gratitude envers Dieu, le Tout-Puissant et Miséricordieux, qui m’a accordé la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à adresser ma gratitude envers le valeureux **Professeur Lounici Ali**, mon directeur de thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son accompagnement constant, je vous suis profondément reconnaissante pour le rôle central dans l’accomplissement ce travail.

A Monsieur le **Professeur Tebaibia Amar**, un éminent de la médecine interne algérienne et source d’inspiration dynamique. Je souhaite vous adresser mes plus vifs remerciements pour vos précieux conseils et pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'expertiser ma thèse et d'en présider la soutenance.

A Madame le **Professeur Khelil NourElhouda**, endocrinologue de renom, je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre collaboration précieuse, pour votre soutien constant et pour l'attention portée à la lecture de ce travail et les remarques enrichissantes que vous me partagerez.

A Madame le Professeur **Afredj Nawel**, hépato-Gastro-Entérologue de grande renommée, reconnue pour son expertise et son engagement dans le domaine de l’hépatologie, je souhaite vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté d’évaluer mon travail, et pour les observations constructives que vous formulerez lors de cette soutenance.

À Madame le Professeur **BRIKCI NIGASSA NAWAL**, spécialiste en biophysique médicale, je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour l'aide précieuse que vous m'avez contribué à la réalisation des bilans des patients. Je vous remercie également d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Les remarques et observations que vous partagerez seront d'une grande contribution à son amélioration.

Mes sincères remerciements s'adressent au **Professeur Henaoui Latefa**, éminente spécialiste en épidémiologie clinique, je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre précieuse et riche contribution à l'analyse statistique, une étape cruciale qui n'aurait pu être accomplie sans votre expertise.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à **Dr Bouali Sarah**, pharmacienne spécialiste en hématologie, ainsi qu'à **Mlle Bouzidi Ibtissem**, biologiste au sein du service de biochimie, pour leur soutien et leur collaboration

De sincères remerciements s'adressent au **Professeur Maxime Ronot** de l'Université de Paris et le **Docteur Dib Esma** radiologue libéral d'Alger, de m'avoir initiée à l'élastographie Shear Wave, et appris les premiers pas de sa réalisation.

A l'ensemble du personnel médical, paramédical et administratif du service de médecine interne du CHU de Tlemcen.

À Monsieur Guenad Abdennour, interne dévoué qui n'a cessé de fournir des efforts remarquables et qui m'a grandement aidé. J'ai beaucoup appris grâce vous.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de ce projet de thèse.

Sans oublier l'ensemble des patients et leurs parents, qui ont bien voulu accepter de participer à cette étude.

Dédicaces

A mon très cher « père » hors pair, tu es ma source d'inspiration, mon idole et mon pacemaker. Ta rigueur et ton perfectionnisme ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, tu es l'exemple type de l'enseignant engagé avec dévouement et persévérance, tu m'as fait aimer ce métier depuis mon jeune âge, et grâce à DIEU j'ai pu l'atteindre et le marier avec mon autre destin de conviction, celui d'être « médecin ». Merci papa pour tous tes sacrifices pour nous

A la plus chère des mamans « ma maman », tous les mots et toutes les invocations que je pourrai t'adresser ne suffiront et ne seront à la hauteur de ce que tu as fait pour moi. Ce travail et ces lignes que j'écris à cet instant n'auront vu le jour sans ton aide inestimable, Merci maman, que Dieu te garde pour nous.

A mon mari « Kamel », ton soutien, ton aide, ton engagement et ta grande patience dans l'accomplissement de ce travail de thèse, ont été mon essence, dont je dépendais à chaque instant, particulièrement dans les moments les plus durs, un Merci infini !

A la mémoire de ma belle-mère « Zakia » partie tôt, une grande école dans mon parcours de vie, ainsi qu'à la mémoire de mon beau-père « Boumediène » parti aussi trop tôt, dont les témoignages de tous ceux qui t'ont connu ont creusé en moi un amour envers une personne que je n'ai malheureusement jamais connu, tes enfants et tes petits enfants sont ta fierté, je vous adresse à tous deux mes plus sincères remerciements.

A mes enfants, ma source de bonheur et ma principale motivation, cette thèse est le reflet de la détermination nourris au sein de notre famille, je vous dédie ce travail.

A mon Maître le Professeur KENDOUCI TANI Mohamed Seghir, pour sa formation spécialisée de qualité, ses encouragements et sa sagesse.

A mes deux frères Zakaria et Elhadi, merci pour votre soutien inébranlable.

A mes belles sœurs Kamila et Téma et tous les membres de ma belle-famille « Kahouadji », des remerciements chaleureux vous sont adressés pour votre soutien et encouragement.

A mes belles sœurs Imène et Sarah, mes neveux ainsi que tous les membres de ma famille, je vous adresse à chacun un remerciement colossal pour votre encouragement perpétuel.

A mes ami(e)s Lwiza, Fadia, Wafa, Samia, Amel, Esmâ , Doha, Hadi et Nabil, merci pour vos encouragements tout au long de ce chemin

A toute ma famille et tous mes amis je dédie affectueusement ce travail...

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

AGL : Acides Gras Libres

ALAT : Alanine Amino Transferase

ALD : Alcohol-associated liver disease

ALEH : The Latin American Association for the Study of the Live

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANS : Agence Nationale du Sang

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AOS : Apnée Obstructive Du Sommeil

APRI : ASAT to Platelet Ratio Index

ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse

ARN : Acides RiboNucléiques

ASAT : Aspartate Amino Transferase

ATP : Adult Treatment Program

ATT : Attenuation coefficient measurement

AUC : Area Under the Curve

AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteristic

AVC : Accident Vasculaire cérébral

BAAT : BMI AGE ALAT TRIGLYCERIDES

BARD : BMI AST/ALT Ratio, Diabetes

BBD : Bloc de Branche droit

BBG : Bloc de Branche gauche

BMI : Body Mass Index

BRI : Body Roundness Index

CAP : Controlled Attenuation Parameter

CDC : Centers for Disease Control

CHC : Carcinome Hepato Cellulaire

ChT : Cholestérol Total

CIDEB : cell death inducing DFFA like effector B

CKD-EPI : Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration

CRN : Clinical Research Network

CRP : Protéine C-Réactive

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DN : Douleur Neuropathique

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

DTA : Dysfonctionnement du Tissu Adipeux

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EASL : European Association for the Study of Liver

EASO : European Association for The Study of Obesity

ECG : Électrocardiogramme

ELF : Enhanced Liver Fibrosis

EPA : EicosaPentaenoic Acid

ERM : Elastographie par Résonance Magnétique

ESC : European Society Of Cardiology

ET : Ecart Type

FAST : FibroScan-AST

FDA : Food and Drug Administration

FDR : Facteurs de Risque

FDRCM : Facteurs de Risque CardioMétaboliques

FDRCV : Facteurs de Risque Cardio Vasculaires

FFA : Free Fatty Acid

FIB4 : Index for Liver Fibrosis 4

FLI : Fatty Liver Index

FNI : Fibrotic NASH Index

GAJ : Glycémie à Jeun

GAR : GGT Albumine Ratio

GBD : Global Burden of Disease

GCKR : Glucokinase Regulator

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

GLP : Glucagon-Like Peptide

HAS : Haute Autorité de Santé.

HDL : High-Density Lipoprotein

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

HOMA : Homeostasis Model Assessment

HOMAIR : HOMA Insulin Resistance.

HPCS : Hypertension Portale Cliniquement Significative.

HRI : Hepatic Resistance Index.

HSI : Hepatic Steatosis Index.

HTA : Hypertension Artérielle.

HTP : Hypertension Portale.

HVG : Hypertrophie du Ventricule Gauche

IAP : Indice Athérogène Plasmatique

IC : Intervalle de Confiance.

IDF : International Diabetes Federation.

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

INR : International Normalized Ratio (test de coagulation).

IPS : Insuffisance Portale Spécifique.

IQR/M : Interquartile Range / Médiane

IR : Insulino-Résistance.

IRC : Insuffisance Rénale Chronique.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

LAP : Lipid Accumulation Product

LFS : Liver Fat Score.

LITMUS : Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatosis.

LSM : Liver Stiffness Measurement

MAFLD : Metabolic-Associated Fatty Liver Disease.

MASH : Metabolic Associated Steatohepatitis.

MASLD : Metabolic Associated Steatosis Liver Disease.

MCV : Maladies CardioVasculaires

MENA : Middle East and North Africa

MetALD : Metabolic Alcohol-Associated Liver Disease

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.

NAS: NAFLD Activity Score

NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis.

NCEP : National Cholesterol Education Program

NFS : Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score.

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NIT=TNI : Non-Invasive Tests

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAL : Phosphatases Alcalines

PAS : Pression Artérielle Systolique

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PDFF : Proton Density Fat Fraction

PLC : Primary Liver Cancer

QIBA : Quantitative Imaging Biomarkers Alliance

QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

ROI : Region of Interest

RSNA : Radiological Society of North America

SAF score : Stéatose Activité Fibrose score

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SN : Sensibilité

SP : Spécificité

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique

SRU : Society of Radiologists in Ultrasound

SWE : Shear Wave Elastography

SWM : Shear Wave Measurement

TAHINA : Transition Epidémiologique Et Impact Sur La Santé En Afrique Du Nord

TC : Total Cholesterol

TE: Transient Elastography

TG : Triglycérides

TIMP : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases

TMAVA : acide N,N,N-Triméthyl-5-Aminoalérique

TRT : Traitement

TSH : Thyroid Stimulating Hormone.

TYG : Index triglycérides-glucose

VAI : Visceral Adiposity Index

VCTE : Vibration-Controlled Transient Elastography

VGM : Volume Globulaire Moyen

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

VO : Varices Oesophagiennes

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. MAFLD et MASLD les points communs /différences (5,7).....	3
Tableau 2. Prévalence mondiale et régionale de la MASH dans la population générale (+20 ans). (24).....	13
Tableau 3 :Prévalence de la MASLD chez les patients DT2 par année, région, taille de l'échantillon, méthode d'échantillonnage, diagnostic Méthodes, définition de la consommation excessive d'alcool, âge, IMC, durée du diabète de type II (28)	16
Tableau 4. Principaux facteurs de risque de la MASLD (111)	36
Tableau 5. Les composantes du syndrome métabolique.....	37
Tableau 7. Quantification histologique : pourcentage d'hépatocyte contenant des vacuoles de stéatose.....	50
Tableau 8. Non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS).....	53
Tableau 9. SLD due à des étiologies autres que MASLD, MetALD ou ALD.....	54
Tableau 10. Seuils diagnostic de la fibrose hépatique par TE (178).....	60
Tableau 11. Les recommandations des seuils de rigidité hépatique obtenus par ARFI (188).....	64
Tableau 12. Points Cutoff pour 2D-SWE.....	65
Tableau 13. Aperçu des principaux tests non invasifs (TNI) et des modalités d'imagerie pour le diagnostic de la MASLD (191).....	67
Tableau 14. Le Score SAF.....	68
Tableau 15. Stades de la cirrhose hépatique METAVIR F4.....	68
Tableau 16. Facteurs associés à un risque plus élevé de survenue du CHC dans la MASLD.....	71
Tableau 17. Traitement antidiabétique et MASLD (EASD 2024) (240,241)	81

Tableau 18. Traitement antidiabétique et cirrhose hépatique.....	81
Tableau 19. Définition et classification de l'HTA chez les sujets adultes (>16 ans) (249)	95
Tableau 20. interprétation du VAI en dysfonctionnement du tissu adipeux.	101
Tableau 21. Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âges.....	107
Tableau 22. Paramètres anthropométriques.	108
Tableau 23. L'augmentation du périmètre abdominal selon le sexe.	109
Tableau 24. Moyennes du BRI en fonction des classes du BMI.	109
Tableau 25. Facteurs de risque cardiométaboliques.	110
Tableau 26. Les grades de l'hypertension artérielle chez les patients hypertendus.	110
Tableau 28. La variabilité des chiffres de TA.	111
<i>Tableau 27. La répartition de l'IMC en population générale et selon le sexe</i>	111
Tableau 29. Les taux moyens des paramètres du bilan lipidique.....	112
Tableau 30. La fréquence et type d'anomalie du bilan lipidique.....	112
Tableau 31. Les caractéristiques moyennes de l'âge du diabète, la variabilité de la GAJ et de l'HbA1c.....	113
Tableau 32. La répartition des patients selon le début du diabète.	113
Tableau 33. Les perturbations de la GAJ et de l'HbA1c.	114
Tableau 34. Catégories du risque cardiovasculaire selon le Score2 diabète et le Score2_OP.	114
Tableau 35. Score2 diabète et Score2_OP variabilités.....	114
Tableau 36. Les perturbations du bilan hépatique.....	115

Tableau 37. Les résultats de la biologie hépatique.	115
Tableau 38. Les données de l'hémogramme.	116
Tableau 39. Les valeurs moyenne de la creat, ferritinémie et TSH.	116
Tableau 40. La fréquence d'anomalie de la ferritinémie et de la TSH.	116
Tableau 41. Les complications micro et macro vasculaires.	118
Tableau 42. La prise médicamenteuse antidiabétique.	120
Tableau 43. Traitement anti HTA.	121
Tableau 44. Le traitement hypolipémiant et antiagrégant.	122
Tableau 45. Résultats des score FLI et HSI.	123
Tableau 46. Résultats du score NAFLD-LFS.	123
Tableau 47. Les moyennes des scores de diagnostic de la MASLD.	124
Tableau 48. Les résultats des différents scores de la fibrose hépatique.	124
Tableau 49. Les moyennes des scores de diagnostic de la fibrose au cours de la MASLD.	126
Tableau 50. Les résultats de l'élastométrie par SWM.	128
Tableau 51. Les moyennes des résultats de l'élastographie, de la VC et du IQR/M.	129
Tableau 52. Les moyennes des mesures de la flèche hépatique, splénique et tronc porte.	130
Tableau 53. Les moyennes des scores diagnostiques de l'insulinorésistance.	130
Tableau 54. Les résultats des scores HOMA 1, HOMA2IR, QUIKI, TYG, TG/HDL.	131
Tableau 55. Comparaison de la prévalence de la stéatose selon les différentes méthodes diagnostique.	132

Tableau 56. Répartition de la stéatose en fonction des classes de l'IMC.....	133
Tableau 57. La corrélation entre le sexe, les tranches d'âge et la stéatose.....	150
Tableau 58. Corrélation syndrome métabolique et stéatose.....	151
Tableau 59. La corrélation entre le tour de taille, BMI et MASLD.....	151
Tableau 60. Corrélation entre BRI et MASLD.	152
Tableau 61. BRI et MASLD. Aire sous la courbe.....	152
Tableau 62. Corrélation entre profil glucidique et MASLD.	153
Tableau 63. Corrélation entre HTA et stéatose.	154
Tableau 64. Corrélation HDL, LDL, TG et stéatose hépatique.	154
Tableau 65. Corrélation Ch résiduel, ChT/HDLc et MASLD.	155
Tableau 66. Corrélation Risque cardio vasculaire et MASLD.	156
Tableau 67. Paramètres de la biologie hépatique et MASLD.....	157
Tableau 68. Corrélations des indices d'insulinorésistance et MASLD.	157
Tableau 69. Corrélations entre le IAP et le VAI et la MASLD.....	158
Tableau 70. Corrélations entre le LAP et la MASLD.	159
Tableau 71. Marqueurs de risque de survenue de MASLD selon les scores diagnostiques.	160
Tableau 72. Scores diagnostiques de la MASLD et stéatose échographique. Aire sous la courbe.	161
Tableau 73. Corrélations entre les complications du diabète et la MASLD.....	163

Tableau 74. Analyse comparative entre les deux groupes de fibrose et les différents facteurs étudiés par tableaux croisés.	165
Tableau 75. Corrélation bivariée élasticité et âge du patient.	167
Tableau 76. Régression logistique pour les facteurs de survenu d'une fibrose hépatique.	168
Tableau 77. Corrélations scores de fibrose hépatique et élastométrie.	169
Tableau 78. Scores de Fibrose hépatique et élasticité par SWM - Aire sous la courbe.	171
Tableau 79. Facteurs de survenue de MASLD retenus en régression logistique.	176
Tableau 80: Scores diagnostiques de la MASLD en régression logistique	177
Tableau 81. Facteurs de survenue de la fibrose retenus en régression logistique.	178
Tableau 82. Prévalence mondiale et régionale de la NAFLD/MASLD chez les patients atteints de diabète de type 2 en 2019.....	186
Tableau 83. Prévalence de la NAFLD/MASLD chez les DT2 diagnostiquée par échographie (279).....	187
Tableau 84. Prévalence de la NAFLD/MASLD obèse, non obèse en population générale.....	188
Tableau 85. Prévalence de la NAFLD/MASLD obèse, non obèse population diabétique type 2.	189
Tableau 86. Moyennes BRI et MASLD.....	190
Tableau 87. Cutoff BRI et sexe.	190
Tableau 88. Valeurs seuils et AUC des scores de fibrose hépatique, comparaison.....	204
Figure 1. Organigramme du SLD et de ses sous-catégories.	5
Figure 2. Chronologie résumant l'évolution des connaissances sur la stéatose hépatique.	7

Figure 3. Critères diagnostiques MASLD.	8
Figure 4. Prévalence de la NAFLD selon les données régionales mondiales collectées de 1990 à 2019.....	10
Figure 5 : Prévalence estimée de la NAFLD/MASL à l'aide des données GBD dans la région MENA.....	11
Figure 6 : L'épidémiologie mondiale de la NAFLD/MASLD et de la NASH/MASH chez les patients atteints de diabète de type 2(28).....	13
Figure 7 : Estimation de la prévalence mondiale et régionale de la NAFLD chez les patients atteints de DT2 au cours de la période 1990-2021 (28).....	14
Figure 8 : Estimation de la prévalence de la NAFLD/MASLD chez les patients atteints de DT2 à l'aide des données GBD data dans la région MENA.....	17
Figure 9. Génétique moléculaire de la NASH (41,42).....	22
Figure 10. Sources et mécanismes potentiels de l'accumulation de graisse hépatique.....	24
Figure 11. Histoire naturelle de la NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), prévalence et incidence.	33
Figure 12. Histoire naturelle des stéatoses hépatiques métaboliques NAFLD (108).....	34
Figure 13. Calculatrice HOMA2 téléchargée à partir du site de l'université d'Oxford.....	38
Figure 14. Stratégie proposée pour l'évaluation non invasive du risque de fibrose avancée et des conséquences hépatiques chez les personnes présentant des facteurs de risque métaboliques. ...	41
Figure 15. Dépistage, diagnostic et évaluation de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique.	42
Figure 16. Approche semi-quantitative pour l'évaluation de la stéatose hépatique.	44
Figure 17. Mesure du rapport d'intensité de signal mesuré dans des ROI entre le foie et le cortex rénal.....	45

Figure 18. Classification de la stéatose selon Brunt.	51
Figure 19 : Modifications histologiques de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH).....	52
Figure 20. Élastographie transitoire.....	60
Figure 21. Elastographie bidimensionnelle.....	61
Figure 22. Les deux types du SWE : POINT et 2D.	62
Figure 23. Facteurs influençant la rigidité hépatique.....	63
Figure 24. Dépistage, diagnostic et évaluation de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique.	70
Figure 25. La prise en charge multidisciplinaire de la MASLD (202)	73
Figure 26. les recommandations de l'EASD 2024 sur la modification du style de vie.....	74
Figure 27: Effets de la chirurgie métabolique/ bariatrique dans la MASH.....	77
Figure 28. Traitement Metformine.....	78
Figure 29. Inhibiteurs DPP4 et MASH.	80
Figure 30. Nouvelles recommandations du TRT de la MASLD.....	82
Figure 31. Resmetirom et NASH.....	83
Figure 32: Catégories de tension artérielle ESC 2024 (250)	96
Figure 34. Classification IMC selon l'OMS.....	97
Figure 33. Cibles thérapeutiques selon le niveau de risque.	98
Figure 35. Traduction clinique de l'index de pression systolique à la cheville (IPS).....	99

Figure 36 : stades de l'insuffisance rénale.....	100
Figure 37. Évaluation du risque cardiovasculaire global, ESC 2021. .	Erreur ! Signet non défini.
Figure 38. Niveaux de risque en Europe et en Afrique du Nord. ESC 2021. ..	Erreur ! Signet non défini.
Figure 39. Distribution de la variable âge dans l'échantillon.	108
Figure 40. répartition des patients selon la présence ou l'absence de fibrose.	127
Figure 41. Répartition des patients selon les stades de fibrose.....	128
Figure 42. Résultats de l'échographie en fonction du BMI et du sexe.....	133
Figure 43. Résultats du FLI en fonction du BMI et du sexe.	134
Figure 44. Résultats du HSI en fonction du BMI et du sexe.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 45. Les caractéristiques de la stéatose en fonction de l'âge du diabète.	137
Figure 46. La prévalence du Sd Métabolique au cours de la stéatose	137
Figure 47. La prévalence de la stéatose en présence et absence du Sd métabolique.....	138
Figure 48. La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon IDF	136
Figure 49. La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon ATP.....	136
Figure 50. Les résultats de la stéatose selon le profil glucidique.....	138
Figure 51. La prévalence du déséquilibre glycémique chez le sujet avec stéatose.....	139
Figure 52. Prévalence de la stéatose au cours de l'HTA.	139
Figure 53. Prévalence de la stéatose selon les grades de l'HTA.	140
Figure 54. Résultats de la MASLD selon le profil lipidique.	141

Figure 55. MASLD et perturbation du bilan hépatique.	142
Figure 56. Les perturbations du bilan hépatique au cours de la stéatose.	142
Figure 57. La survenue de la stéatose et le risque cardiovasculaire.	143
Figure 58. La prévalence du RCV chez les patients avec stéatose hépatique.	144
Figure 59. Les différents indices d'insulinorésistance et la survenue de la stéatose.	144
Figure 60. IAP, VAI et survenu de stéatose hépatique.	145
Figure 61. Prise de Statines et survenue de Stéatose.	146
Figure 62. Prise de Metformine et Stéatose.	146
Figure 63. La prévalence de la stéatose en présence des complications micro et macro vasculaires.	147
Figure 64. Les complications micro et macro vasculaires au cours de la stéatose.	148
Figure 65. Prévalence de l'hépatomégalie au cours de la stéatose.	143
Figure 66: Moyennes BRI selon les tranches BMI.	Erreur ! Signet non défini.
Figure 67. BRI et MASLD : courbe AUROC.	152
Figure 68. BRI selon le sexe et MASLD, courbes AUROC.	153
Figure 69. Cholestérol résiduel et MASLD. Courbe AUROC.	155
Figure 70. Rapport cholestérol/ HDL et MASLD. Courbe AUROC.	156
Figure 71. LAP et MASLD. Courbe AUROC.	160
Figure 72. NAFLD_LFS et MASLD. Courbe AUROC.	162
Figure 73. FLI et MASLD. Courbe AUROC.	162

Figure 74. HSI et MASLD. Courbe AUROC.	162
Figure 75. Scores de dg de la MASLD. Comparaison des courbes ROC.....	162
Figure 76. TGO et fibrose avancée. Courbe AUROC.....	169
Figure 77. Plaquettes et fibrose avancée. Courbe AUROC.	169
Figure 78. FIB4 et élastométrie. Courbe AUROC.....	172
Figure 79. APRI et élastométrie. Courbe AUROC.	172
Figure 80. eLIFT et élastométrie. Courbe AUROC.....	173
Figure 81. FNI et élastométrie. Courbe AUROC.....	173
Figure 82. KING et élastométrie. Courbe AUROC.	173
Figure 83. Comparaison des courbes ROC des différents scores de fibrose hépatique.....	173
Figure 84. Les taux mondiaux de NAFLD augmentent au fil du temps. (256).	180
Figure 85. Comparaison des courbes ROC et paramètres métaboliques pour le dg de la MASLD.	191
Figure 86. Graphique en forêt du facteur de risque HDL pour la NAFLD.....	195
Figure 87. Graphique en forêt du facteur de risque LDL pour la NAFLD.	195
Figure 88. Graphique en forêt du facteur de risque des triglycérides pour la NAFLD.	195
Figure 89. Analyse de courbes ROC des paramètres lipidiques.	197

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
Dédicaces	iii
LISTE DES ABREVIATIONS	v
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	xiii
TABLE DES MATIERES.....	xxiii
DEFINITIONS, GENERALITES.....	1
1. Généralités	1
2. Définitions.....	4
ASPECTS THEORIQUES	6
3. Historique de la stéatose hépatique et nouvelle nomenclature	6
4. Epidémiologie.....	10
4.1. Généralités	10
4.2. Population générale.....	10
4.3. Population diabétique.....	13
4.4. MASLD et coût économique	18
5. Pathogénie.....	21
5.1. Génétique	21
5.2. CAUSES DE L'ACCUMULATION DE LIPIDES	22

5.3.	RÉSISTANCE À L'INSULINE	26
5.4.	Lésion hépatocellulaire	27
5.5.	ANTIOXYDANTS	27
5.6.	Fer	28
5.7.	LEPTINE	28
5.8.	ADIPONECTINE	29
5.9.	RÉSISTINE.....	30
5.10.	INCRETINES	30
5.11.	LE MICROBIOME INTESTINAL	30
5.12.	ACIDES BILIAIRES.....	31
5.13.	Autres facteurs	31
6.	Histoire naturelle de la NAFLD.....	32
7.	FDR de la MASLD	35
7.1.	Insulinorésistance.....	37
8.	Dépistage.....	39
8.1.	Dépistage de la stéatose	39
8.2.	Dépistage de la fibrose hépatique	40
9.	Diagnostic de la MASLD.....	42
9.1.	Circonstances de découverte.....	42

9.2.	Diagnostic positif.....	43
9.3.	Diagnostic différentiel :	54
9.4.	Diagnostic de sévérité.....	54
10.	DÉPISTAGE CIBLÉ DE LA FIBROSE AVANCÉE.....	69
11.	Évolution et complications	70
11.1.	Sur le plan hépatique.....	70
11.2.	Evaluation des complications extra-hépatiques (194)	71
12.	Prise en charge thérapeutique	72
12.1.	Modification du mode de vie	73
12.2.	Chirurgie bariatrique.....	76
12.3.	Traitement anti diabétique :	78
12.4.	Traitement spécifique de la MASH	Erreur ! Signet non défini.
12.5.	Autres thérapeutiques.....	83
	PROBLEMATIQUE	84
	MATERIELS ET METHODES	88
13.	Type de l'étude.....	88
14.	Population de l'étude	88
15.	Lieu de l'étude	89
16.	Période de l'étude	89

17.	Taille de l'échantillon	89
18.	Recueil et source des données.....	89
19.	Protocole de l'étude	90
19.1.	Première étape :.....	90
19.2.	Deuxième étape : échographie et élastographie.....	91
19.3.	Troisième étape	93
20.	Définitions des paramètres de l'étude.....	94
21.	Plan d'Analyse Statistique : Méthodologies	103
21.1.	Analyses descriptives :.....	103
21.2.	Analyses bivariées	103
21.3.	Analyse multivariée	104
21.4.	Application de la courbe ROC et Interprétation	104
21.5.	Indice de Youden.....	105
Résultats : Etude descriptive.....		Erreur ! Signet non défini.
22.	Description de la population	107
23.	Données anthropométriques.....	108
24.	Facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques	110
24.1.	HTA, obésité, syndrome métabolique et tabac	110
24.2.	Dyslipidémie.....	112

25.	Caractéristiques du diabète	113
26.	Evaluation du risque cardio-vasculaire	114
27.	La biologie hépatique.....	114
28.	Hemogramme.....	115
29.	Autres données biochimiques	116
.30	Bilan de retentissement	117
31.	Prise médicamenteuse	119
31.1.	Antidiabétiques	120
31.2.	Antihypertenseurs	Erreur ! Signet non défini.
31.3.	Hypolipémiants et anti agrégants plaquettaires	121
31.4.	Autres thérapeutiques.....	122
31.5.	Causes médicamenteuses secondaires de la stéatose :	122
32.	Scores Clinicobiologiques de la MASLD.....	122
32.1.	Scores diagnostic de la MASLD.....	122
32.2.	Scores de fibrose hépatique	124
32.3.	Scores d'insulinorésistance	127
33.	Les résultats de l'échographie hépatique	Erreur ! Signet non défini.
34.	Les résultats de l'élasticité hépatique par le Shear Wave Measurment (SWM)	127
35.	La mesure de la vitesse des ondes de cisaillement (VC)	128

36.	Les autres mesures de l'échographie	130
37.	Particularités de la MASLD.....	131
37.1.	Prévalence de la stéatose selon la méthode diagnostic	132
37.2.	Caractéristiques de la stéatose selon L'IMC, le sexe et en fonction de la méthode diagnostic.....	132
37.3.	Particularités de la MASLD selon l'âge du diabète.....	137
37.4.	Les caractéristiques de la stéatose selon le profil métabolique.....	137
37.5.	Stéatose hépatique et profil glucidique	138
37.6.	Stéatose hépatique et HTA.....	139
37.7.	Stéatose hépatique et profil lipidique.....	141
37.8.	Stéatose et biologie hépatique.....	142
37.9.	Stéatose hépatique et risque cardiovasculaire.....	143
37.10.	Stéatose et insulino-résistance.....	144
37.11.	Les indices d'adiposité et stéatose hépatique.....	145
37.12.	Stéatose et prise médicamenteuse.....	145
37.13.	Les inhibiteurs SGLT2, analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP4	147
37.14.	Les complications du diabète et stéatose hépatique.....	147
37.15.	MASLD et hépatomégalie	Erreur ! Signet non défini.
	ETUDE ANALYTIQUE : analyse bivariée	149
38.	Etude des FDR et des marqueurs de risque de la stéatose	150

38.1.	Paramètres socio démographiques sexe et Classes d'âge	150
38.2.	Syndrome métabolique	151
38.3.	Paramètres anthropométriques.....	151
38.4.	Corrélation profil glucidique et MASLD.....	153
38.5.	Corrélation HTA et MASLD.....	153
38.6.	Profil lipidique et MASLD	154
38.7.	Corrélation MASLD et RCV	156
38.8.	Corrélation MASLD et paramètres biologiques hépatiques	156
38.9.	Corrélation insulino-résistance et MASLD.....	157
38.10.	Marqueurs d'adiposité et MASLD.....	158
38.11.	Scores clinicobiologiques de dg de la MASLD	160
38.12.	Scores de la stéatose hépatique et courbes ROC	161
38.13.	MASLD et complications du diabète.....	163
39.	Etude des FDR et des marqueurs de risque de survenue de la fibrose hépatique.....	165
39.1.	Correspondance entre les stades de fibrose évaluée en kPa et par vitesse des ondes de cisaillement	165
39.2.	Etude de corrélation entre le degré de fibrose et différents paramètres.....	165
39.3.	Diagnostic de fibrose et transaminases	168
39.4.	Corrélations entre les différents scores de la fibrose hépatique et les résultats de l'élastométrie par SWM.....	169

39.5.	Scores de la fibrose hépatique et courbes ROC	171
	ETUDE ANALYTIQUE : analyse bivariée	175
40.	Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de MASLD :.....	176
41.	Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de la fibrose hépatique	178
	Discussion.....	179
41.1.	Méthodes diagnostic de la stéatose métabolique	181
41.2.	Prévalence de la NAFLD/MASLD et DT2.....	185
41.3.	MASLD et : BMI, BRI, et syndrome métabolique.....	187
41.4.	MASLD et HTA.....	192
41.5.	MASLD, dyslipidémie et profil lipidique.....	193
41.6.	MASLD et cytolysse	197
41.7.	Fibrose hépatique chez le DT2 : prévalence, méthodes diagnostic, et FDR.....	199
41.8.	Facteurs prédictifs de survenue de la MASLD et de la fibrose	207
42.	Limites et avantages de l'étude.....	209
42.1.	Limites de l'étude	209
42.2.	Avantages de l'étude	209
	Conclusions et perspectives	211
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	213
	ANNEXE 1 : fiche exploration.....	247

Annexe 2 : Normes des paramètres biologiques..... 259

Résumé..... **Erreur ! Signet non défini.**

DEFINITIONS, GENERALITES

1. Généralités

Le foie est un organe qui joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique. Au-delà des complications micro et macrovasculaires du diabète, le patient diabétique de type 2 présente plus fréquemment certaines complications hépatiques avec, en premier lieu, la stéatose hépatique.

La maladie hépatique stéatosique (SLD : steatotic liver disease) est la maladie hépatique la plus courante dans le monde et l'une des principales causes de morbidité et de mortalité liées au foie (1), Le stade de fibrose est le déterminant le plus important des complications et de la mortalité en cas de SLD (2).

La SLD est caractérisée par une accumulation excessive de graisse hépatique, associée à une résistance à l'insuline (IR), et définie par la présence d'une stéatose dans > 5 % des hépatocytes selon l'analyse histologique ou par une fraction grasseuse à densité protonique > 5,6 % évaluée par spectroscopie de résonance magnétique protonique (1 H-MRS) ou imagerie par résonance magnétique sélective quantitative graisse/eau (IRM) (3).

Le terme médical stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) a été inventé en 1986 pour désigner une maladie qui est depuis devenue le trouble hépatique le plus répandu (4). En 2020, Eslam et al. ont proposé le nouveau terme « stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MAFLD) », diagnostiquée chez les adultes atteints de stéatose hépatique en cas de surpoids ou d'obésité, ou en présence de diabète de type 2 ou d'au moins deux anomalies de risque métabolique (5,6). En juin 2023, une déclaration de consensus Delphi multi-sociétés sur une nouvelle nomenclature des maladies du foie gras a été publiée, introduisant le terme maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) et supprimant effectivement le terme NAFLD (7).

Le diagnostic positif de MASLD est donc basé sur des critères d'inclusion et non sur des critères d'exclusion comme c'est le cas avec les NAFLD (5).

CHAPITRE I. DEFINITION, GENERALITES

Les termes MAFLD et MASLD ont plus de points communs que de différences et sont plus appropriés pour cette affection (5,7) (**Tableau 1**).

CHAPITRE I. DEFINITION, GENERALITES

Tableau 1. MAFLD et MASLD les points communs /différences (5,7)

	MAFLD	MASLD
Critères diagnostiques positifs (c'est-à-dire qui définissent ce qu'est la maladie plutôt que ce qu'elle n'est pas)	Oui	Oui
Attribue la condition à son étiologie	Oui	Oui
Critères	<p>Stéatose hépatique détectée soit par des techniques d'imagerie, des biomarqueurs/scores sanguins, ou des antécédents hépatiques, plus :</p> <p>(1) Surpoids ou obésité.</p> <p>(2) Diabète sucré de type 2 ou ;</p> <p>(3) Présence de ≥ 2 anomalies du risque métabolique. Les anomalies du risque métabolique comprennent :</p> <p>(1) Tour de taille $\geq 102/88$ cm chez les hommes et les femmes caucasiens (ou $\geq 90/80$ cm chez les hommes et les femmes asiatiques).</p> <p>(2) Tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement médicamenteux spécifique.</p> <p>(3) Triglycérides plasmatiques ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) ou traitement médicamenteux spécifique.</p> <p>(4) Cholestérol HDL plasmatique < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) pour les hommes et < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) pour les femmes ou traitement médicamenteux spécifique.</p> <p>(5) Prédiabète (c.-à-d. glycémie à jeun $100-125$ mg/dL [$5,6-6,9$ mmol/L], ou taux de glucose post-charge 2 heures $140-199$ mg/dL [$7,8-11,0$ mmol], ou HbA1c $5,7\%-6,4\%$).</p> <p>(6) HOMA-IR $\geq 2,5$.</p> <p>(7) Taux plasmatique de hs-CRP > 2 mg/L.</p>	<p>Stéatose hépatique détectée par imagerie ou biopsie, plus au moins 1 des 5 suivants :</p> <p>(1) IMC ≥ 25 kg/m² (≥ 23 kg/m² chez les Asiatiques) ou tour de taille > 94 cm chez les hommes, > 80 cm chez les femmes, ou ajusté en fonction de l'origine ethnique.</p> <p>(2) Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L) ou glycémie post-charge 2 heures ≥ 140 mg/dL ($\geq 7,8$ mmol/L) ou HbA1c $\geq 5,7\%$ ou traitement médicamenteux spécifique.</p> <p>(3) Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement médicamenteux spécifique.</p> <p>(4) Triglycérides plasmatiques ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) ou traitement médicamenteux spécifique.</p> <p>(5) Cholestérol HDL plasmatique < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) pour les hommes et < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) pour les femmes ou traitement médicamenteux spécifique.</p>
Présence d'autres maladies hépatiques concomitantes	D'autres maladies hépatiques concomitantes conservent leur propre terme.	Appartient à un groupe distinct (c.-à-d. MetALD ou autre étiologie combinée).

2. Définitions

- **SLD** : « **Steatotic Liver Disease** », outre la MASLD, la SLD comprend également la MASLD, avec consommation modérée (augmentée) d'alcool (MetALD), la maladie hépatique liée à l'alcool (ALD), les étiologies spécifiques de la SLD (par exemple, les maladies monogéniques induites par les médicaments) et la SLD cryptogénique (8), **(Figure 1)** (8).
- **MASLD** « **Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease** » (anciennement NAFLD, MAFLD) : Les patients atteints de MASLD seule ont une stéatose hépatique (> 5% de stéatose hépatique) avec au moins un facteur de risque de dysfonctionnement cardiométabolique tel que le diabète, la dyslipidémie ou l'obésité, à aucune autre cause discernable et une consommation d'alcool minimale ou nulle (c'est-à-dire, < 20 g par jour pour les femmes et < 30 g par jour pour les hommes) (9).
- **MASH** « **Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis** » (anciennement NASH) : en 1980, Ludwig et al. ont signalé une affection hépatique imitant l'hépatite alcoolique qui peut évoluer vers une cirrhose chez les personnes qui ne consomment pas une quantité importante d'alcool. Les patients étaient modérément obèses et beaucoup souffraient de maladies liées à l'obésité, comme le diabète sucré. Le terme de stéatohépatite non alcoolique a été inventé pour cette affection hépatique(10). Les patients atteints de MASH présentent des signes histologiques de stéatose, d'inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes, avec ou sans fibrose (9) . C'est la manifestation la plus agressive des « maladies du foie gras d'origine non- alcoolique », elle met en jeu le pronostic vital du patient, contrairement à la stéatose pure (sans inflammation) où le pronostic hépatique est moins péjoratif que celui de la NASH (11) . Environ 7 à 30 % développent une stéatohépatite non alcoolique (NASH), qui dans au moins un tiers des cas évoluent vers une fibrose avancée ou une cirrhose voire à un carcinome hépatocellulaire (12).
- **Cirrhose MASH** : Les patients atteints de cirrhose MASH ont une cirrhose avec des signes histologiques actuels ou antérieurs de MASH ou des antécédents de MASLD (9).

La stéatose peut avoir régressé chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée, et l'absence de stéatose à la biopsie hépatique ne doit pas a priori être exclue (1).

- **MetALD**: les patients présentant une stéatose hépatique, au moins un facteur de risque métabolique et des antécédents de consommation modérée (mais pas excessive) d'alcool souffrent d'une maladie hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique et à l'alcool (MetALD). Cette catégorie reconnaît que la maladie hépatique stéatosique peut impliquer une combinaison de dysfonctionnement métabolique et d'alcool. Les quantités modérées d'alcool sont définies comme étant de 20 à 50 g par jour (140 à 350 g par semaine) pour les femmes et de 30 à 60 g par jour (210 à 420 g par semaine) pour les hommes (13) . Cette fourchette de consommation d'alcool définit un spectre entre les maladies à prédominance de MASLD et les maladies à prédominance d'alcool (9).
- **ALD** : stéatose hépatique avec consommation d'alcool > 50 g/jour pour les femmes et > 60 g/jour pour les hommes (8).

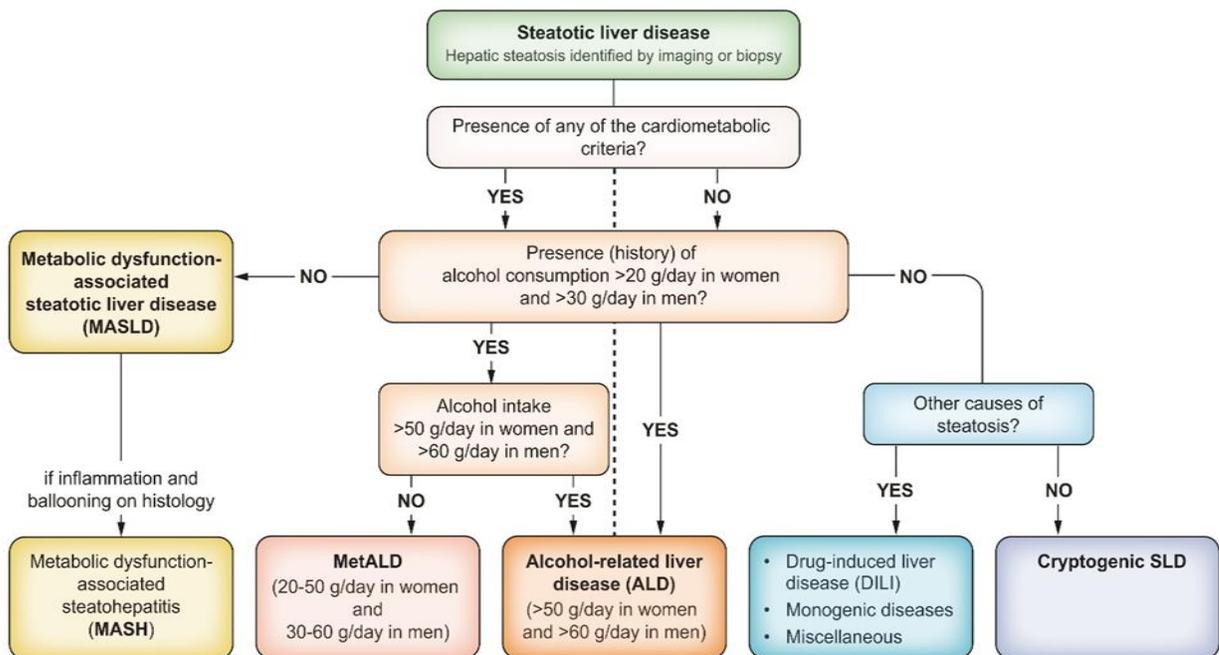


Figure 1. Organigramme du SLD et de ses sous-catégories (8)

ASPECTS THEORIQUES

3. Historique de la stéatose hépatique et nouvelle nomenclature

Les études historiques et contemporaines ont décrit la stéatose hépatique comme une entité clinicopathologique hétérogène et complexe liée à un dysfonctionnement métabolique. Il est plausible que la controverse concernant la progression vers la fibrose hépatique ou la cirrhose (14) et l'association historique de la stéatose hépatique avec l'alcool ait entraîné un décalage entre les premiers rapports et l'acceptation de la gravité potentielle de la NAFLD.

Le terme « non alcoolique » ne reflétait pas avec précision l'étiologie de la maladie, et notamment, le terme « gras » a été considéré comme stigmatisant par certains. De plus, certaines personnes présentant des facteurs de risque de NAFLD, comme le diabète de type 2, consomment plus d'alcool que les seuils relativement stricts utilisés pour définir la nature non alcoolique de la maladie, non reconnus par la nomenclature (15). En effet, il est reconnu maintenant qu'il existe des processus biologiques qui se chevauchent.

Le terme de stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MAFLD) a récemment été proposé par un groupe d'experts internationaux dans l'espoir qu'un nom et une définition alternatifs apporteront une clarté diagnostique (16).

Cela a été résumé par Eslam et al. (5) en 2020 et a conduit à la proposition d'utiliser le terme de stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MAFLD), qui inclut les patients atteints de stéatose hépatique, quelle que soit la quantité et le mode de consommation d'alcool, sous cette terminologie.

La MAFLD n'est pas simplement un retour aux descriptions historiques de la stéatose hépatique, mais une acceptation de la nécessité d'une reconnaissance clinicopathologique plus large de la base métabolique et des facteurs de risque de la stéatose hépatique tels qu'observés depuis près de deux siècles (16). **(Figure 2)**.

CHAPITRE II. ASPECTS THEORIQUES

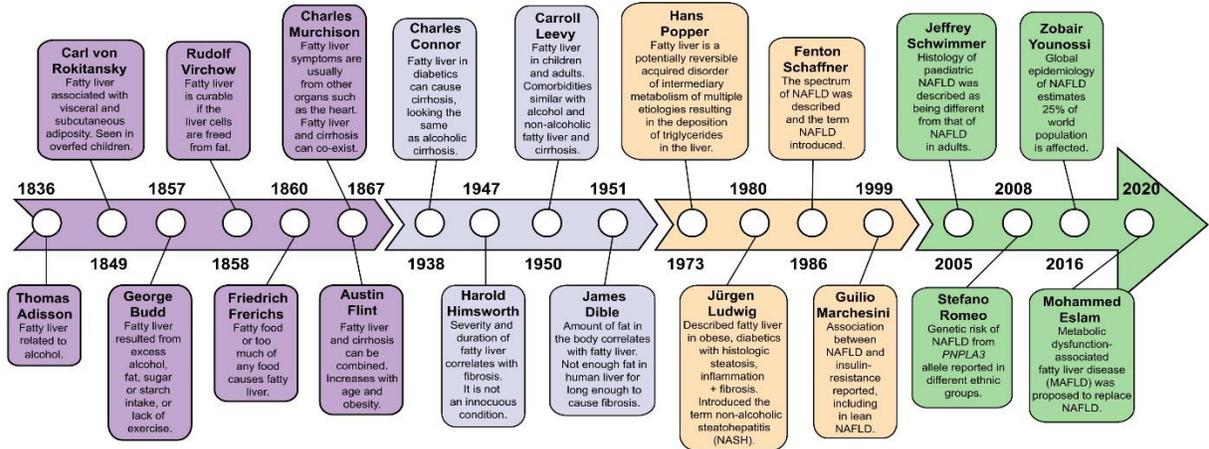


Figure 2. Chronologie résumant l'évolution des connaissances sur la stéatose hépatique (16)

Bien que la MAFLD ait été acceptée par certains, des inquiétudes ont été soulevées concernant le mélange des étiologies, l'utilisation continue du terme « gras » considéré comme stigmatisant par beaucoup, et la restriction de la population à ceux qui présentent 2 facteurs de risque métaboliques et l'autorisation d'une consommation d'alcool. (5,17,18).

Ces préoccupations ont conduit à un effort multipartite sous les auspices (AASLD) et de (EASL) en collaboration avec (ALEH) avec l'engagement de professionnels universitaires afin de résoudre ces préoccupations et développer un consensus sur un changement de nomenclature et des critères de diagnostic de la maladie.

La définition d'exclusion de NAFLD est passé d'un diagnostic « négatif » à un diagnostic positif MASLD (Figure 3) (7).

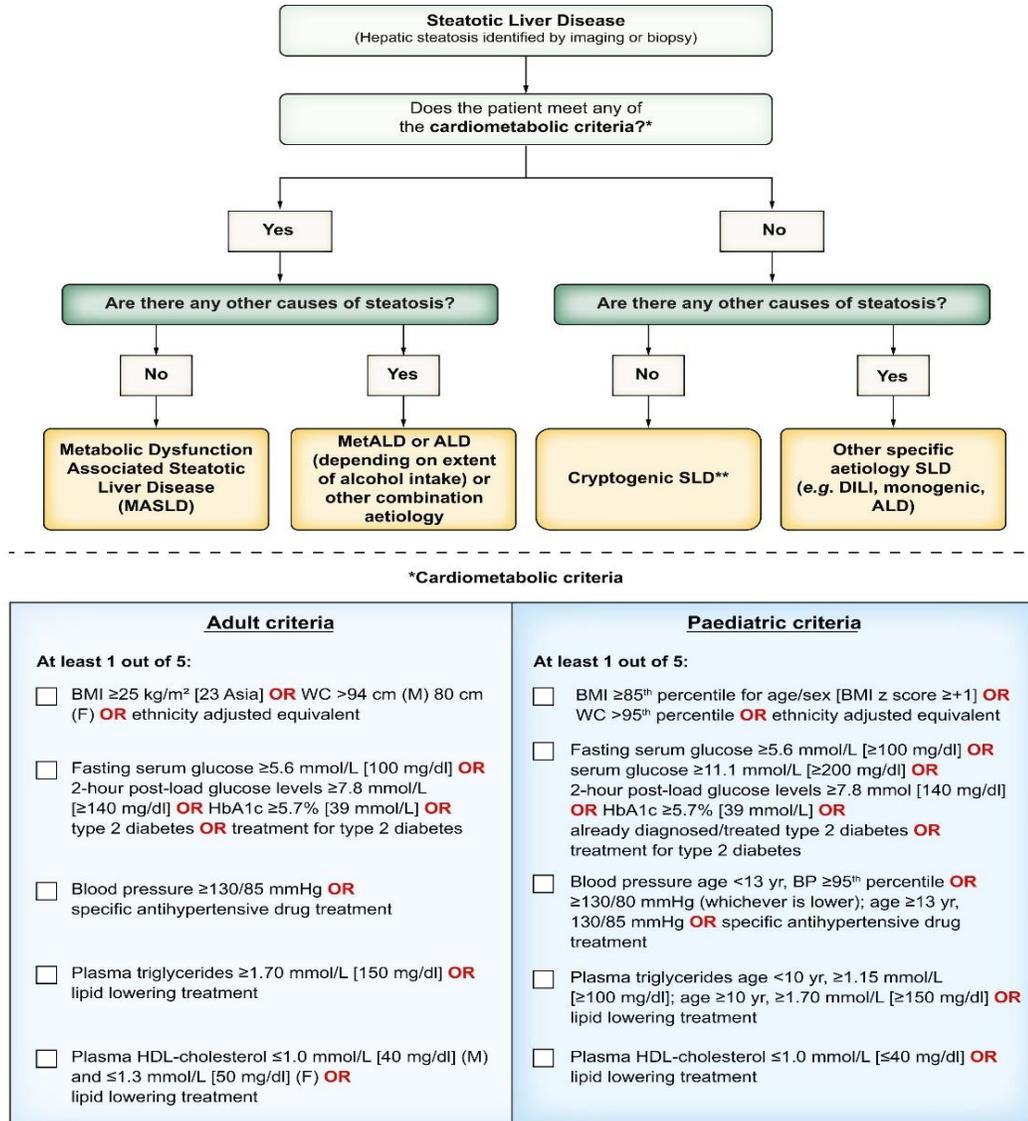


Figure 3. Critères diagnostiques MASLD (7)

Passer d'une définition basée sur l'exclusion de toute autre maladie hépatique à une définition basée sur des FDRCM spécifiques, principalement (MASLD) (Figure 3) comporte des limites potentielles. Tout d'abord, le dysfonctionnement métabolique clé sous-jacent au MASLD est la résistance à l'insuline, et les facteurs de risque métaboliques sélectionnés ne prédisent pas de manière égale la résistance à l'insuline, car, par exemple, la pression artérielle diastolique et le HDL-C ne sont que faiblement associés à la résistance à l'insuline(19). Deuxièmement, une résistance à l'insuline et une stéatose peuvent être présentes en l'absence de FDRCM. Le terme

« MASLD possible » peut être envisagé en attendant des tests supplémentaires (ex : HOMAIR et tests de tolérance au glucose par voie orale) en cas d'incertitude et si le clinicien soupçonne fortement un dysfonctionnement métabolique malgré l'absence de FDRCV, de tels cas, ainsi que les cas cryptogéniques qui manifestent par la suite les FDRCM, peuvent être rebaptisés MASLD (7).

Une considération clé est la préservation des données existantes sur l'histoire naturelle, les biomarqueurs et les essais cliniques dans le cadre de ces changements.

Pour aborder l'impact de la définition affinée, une analyse du consortium européen LITMUS a été réalisée, qui a démontré que 98 % de la cohorte de registre existante de patients atteints de NAFLD répondraient aux nouveaux critères de MASLD (20). Conceptuellement, les patients avec la définition précédente (NAFLD) peuvent désormais être considérés comme entièrement couverts par les catégories de MASLD et de MASLD possible.

L'introduction d'une sous-catégorie MetALD distincte où les facteurs de risque métaboliques et associés à l'alcool coexistent se situe en dehors de MASLD/NAFLD et constitue une opportunité de générer de nouvelles connaissances pour ce groupe commun de patients. De plus, le maintien du terme et de la définition clinique de stéatohépatite garantit la conservation et la validité des données antérieures des essais cliniques et des études de découverte de biomarqueurs des patients atteints de NASH afin qu'elles soient généralisables aux individus classés comme MASLD ou MASH sous la nouvelle nomenclature, sans entraver l'efficacité de la recherche (7).

Les données historiques décrivent les caractéristiques de la stéatose hépatique et de la fibrose associées au métabolisme depuis plus de 150 ans. La hausse des facteurs de risque métaboliques constitue un avertissement d'une cascade potentielle de MASLD de MASH, de cirrhose et de CHC, sous la forme d'une épidémie silencieuse mais prévisible. Il est donc nécessaire d'améliorer la compréhension et la gestion globale des caractéristiques métaboliques (16).

4. Epidémiologie

4.1. Généralités

La MASLD est observée dans le monde entier avec une prévalence estimée à 30 % dans la population générale et une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes (40 contre 26 %) (11) (21–24), De plus, la prévalence varie selon la région géographique et la méthode de diagnostic. Dans une méta-analyse de 92 études portant sur le dépistage par échographie, la prévalence la plus élevée de la MASLD était en Amérique du Sud (44 %), tandis que la prévalence la plus faible était en Europe occidentale (25 %) (24) Dans une étude portant sur plus de 4 000 adultes aux États-Unis, la prévalence de la stéatose hépatique était de 57 %, sur la base d'une élastographie transitoire contrôlée par vibration (VCTE) utilisant des paramètres d'atténuation contrôlés(23).

4.2. Population générale

4.2.1. Prévalence mondiale

Durant l'enquête de 1990-2019, la mise en commun d'une méta-analytique (25) a donné une prévalence mondiale globale de 30,05 % (IC à 95 % : 27,88-32,33 %) (Figure 4).

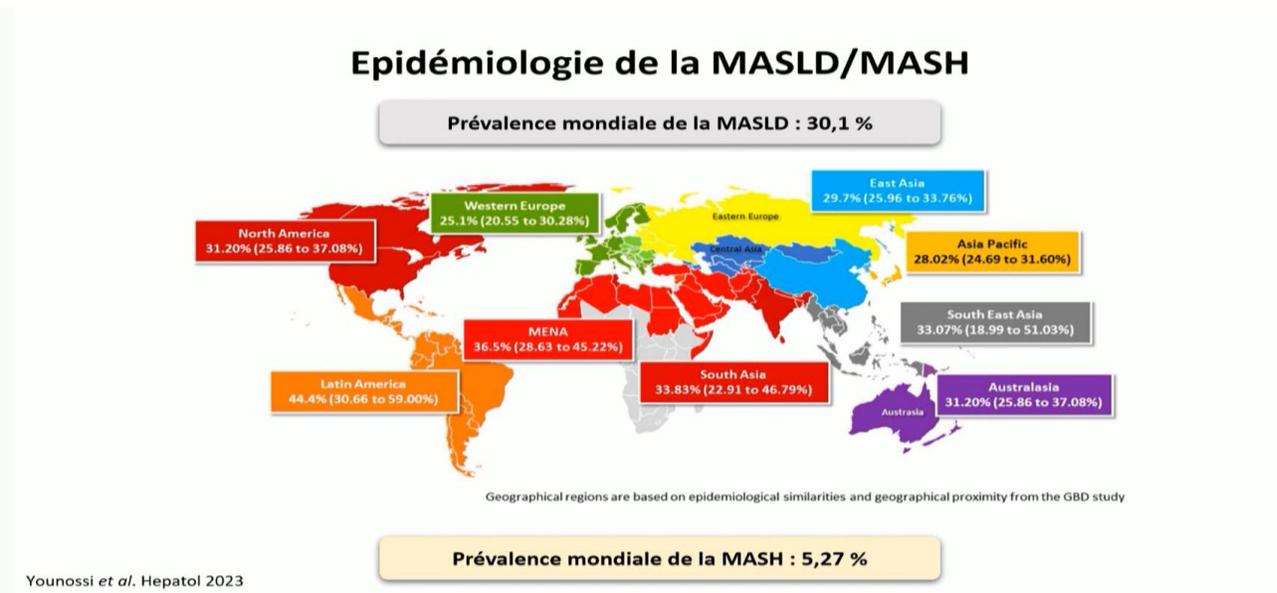


Figure 4. Prévalence de la NAFLD selon les données régionales mondiales collectées de 1990 à 2019

Selon la cohorte Française CONSTANCES réalisée entre 2012 et 2018 sur un échantillon de 102 344 sujets, la prévalence de la NAFLD selon l'indice FLI > 60 était de 18,2 %. Elle était sensiblement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (25,8 % contre 11,4 %), et augmentait avec l'âge selon le sexe, de 4 % chez les femmes âgées de 18 à 27 ans à 44,2 % chez les hommes âgés de 68 à 78 ans. (26).

4.2.2. Prévalence de la MAFLD/MASLD dans la population générale de la région moyen orient et nord Afrique (MENA)

Une méta-analyse portant sur un total de 22 895 sujets sur une base de recherche de 1990 et 2023 l'analyse groupée a révélé que le taux de prévalence de la NAFLD/ MASLD étaient de 39,43 % (Figure 5). La prévalence de la NAFLD/MASLD est passée de 35,4 % entre 2008–2016 à 46,2 % entre 2017–2020. L'âge étant un facteur de risque de NAFLD/MASLD, les patients de 44 ans et plus présentaient une prévalence de NAFLD/ MASLD plus élevée que ceux de moins de 44 ans (42,42 % contre 36,55 %). Le nombre le plus élevé de cas de NAFLD/MASLD a été observé en Égypte (25,71millions) (27).

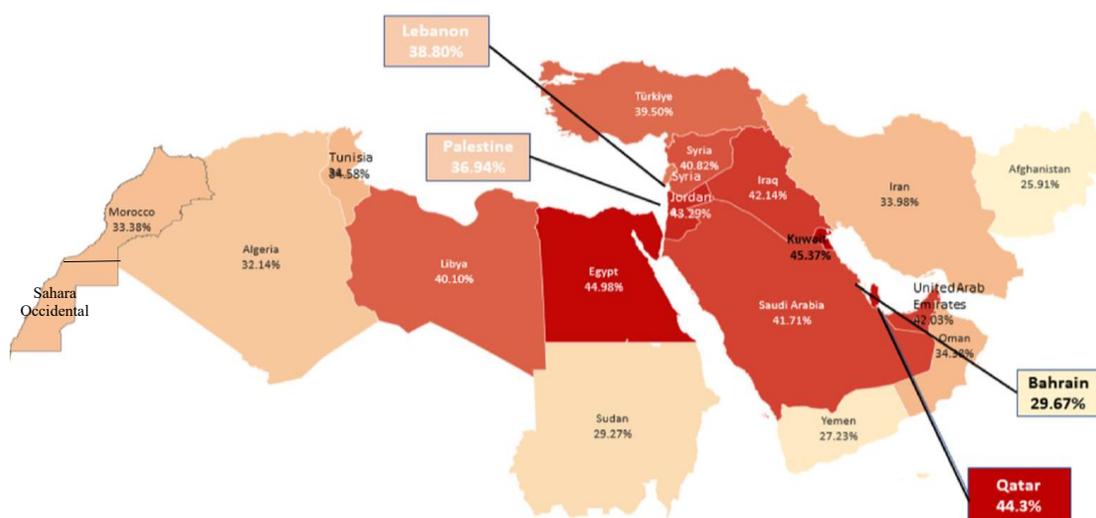


Figure 5 : Prévalence estimée de la NAFLD/MASL à l'aide des données GBD dans la région MENA (27) .

4.2.3. Incidence

L'incidence groupée de la MAFLD a augmenté numériquement de +58,0 %, passant de 37,41 pour 1 000 patients années (PA) (IC à 95 %) en 1994-2006 à 59,11 pour 1 000 au cours de l'année d'enquête 2010-2014. (24).

Sur une méta-analyse incluant 1.201.807 personnes l'incidence mondiale de la MAFLD s'élevait à 4 613 pour 100 000 personnes années. Le taux d'incidence a plus que triplé entre 2000 et 2015. L'incidence de la MAFLD était plus élevée chez les hommes et chez les personnes en surpoids ou obèses (21).

Sur une autre revue systématique et méta-analyse d'un échantillon de population de 1 030 160 personnes de 17 pays l'incidence globale de la MAFLD a été estimée à 46,9 cas pour 1 000 personnes-années(22).

Dans la méta-analyse de Riazi et al (22) l'incidence globale était de 46,9 cas pour 1 000 A/P ; 70,8 cas pour 1 000 A/P chez les hommes et 29,6 cas pour 1 000 A/P chez les femmes.

4.2.4. MASH

La prévalence mondiale de la MASH est estimée à 5,27 %, toutefois, cette estimation doit être interprétée avec prudence, car le diagnostic de MASH repose actuellement sur la biopsie hépatique, une méthode invasive qui ne peut être systématiquement appliquée à la population générale. La prévalence régionale de la MASH la plus élevée se situe en Amérique latine [7,11%] dont des données suggèrent que les risques d'effets indésirables liés à la NAFLD/MASLD peuvent s'expliquer en partie par une surconsommation d'aliments riches en sucre (fructose), suivie de la région MENA [5,85 %] (24), cette région connaît l'une des croissances démographiques les plus rapides, une urbanisation rapide, une activité physique inadéquate et des changements dans les habitudes alimentaires, tous ces facteurs ont entraîné une augmentation des taux du DT2 qui est la force motrice de la charge croissante de la MASLD dans la région (27)

Tableau 2. Prévalence mondiale et régionale de la MASH dans la population générale (+20 ans). (24)

Prévalence de la MASH (%) (SE)	
Mondial	5,27 (2,63)
Amérique du Nord et Australasie	5,00 (2,50)
Asie-Pacifique	4,49 (2,24)
Europe de l'Ouest	4.02 (2.01)
Asie du Sud-Est	5.30 (2.65)
Asie de l'Est	4,76 (2,38)
Asie du Sud	5,42 (2,71)
L'Amérique latine	7.11 (3.55)
Afrique du Nord et Moyen-Orient	5,85 (2,93)

4.3. Population diabétique

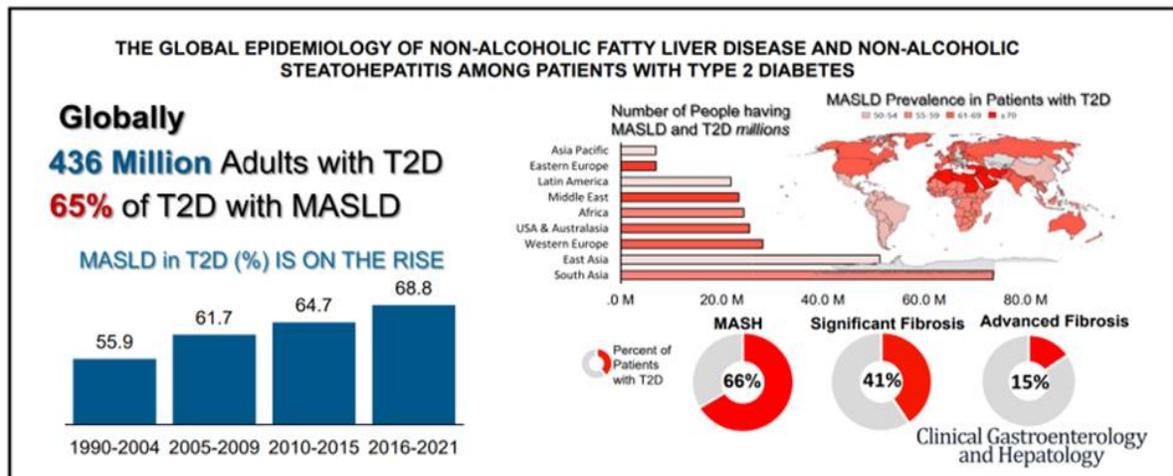


Figure 6 : L'épidémiologie mondiale de la NAFLD/MASLD et de la NASH/MASH chez les patients atteints de diabète de type 2 (28)

4.3.1. Prévalence mondiale de la MASLD chez les DT2

La prévalence de la MASLD connaît une augmentation rapide chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Selon une méta-analyse menée par Younossi Z et al., couvrant la période 1990-2021, la prévalence globale de la NAFLD/MASLD dans cette population est estimée à 65,33 % (IC à 95 % : 62,35 %-68 ,18 %).

L'analyse supplémentaire met en évidence une augmentation significative de la prévalence globale, passant de 55,86 % entre 1990 et 2004 à 68,81 % entre 2016 et 2021, soit une hausse de 23,2 % (Figure 7). (28).

L'estimation des taux de prévalence régionale a révélé des valeurs particulièrement élevées, atteignant 80,62 % en Europe de l'Est et 53,10 % en Afrique (Figure 7, Tableau 3). Les comparaisons univariées par paires ont montré que l'Europe de l'Est, le Moyen-Orient, l'Europe de l'Ouest, les États-Unis et l'Australasie ont des taux de prévalence plus élevés que l'Amérique latine (28).

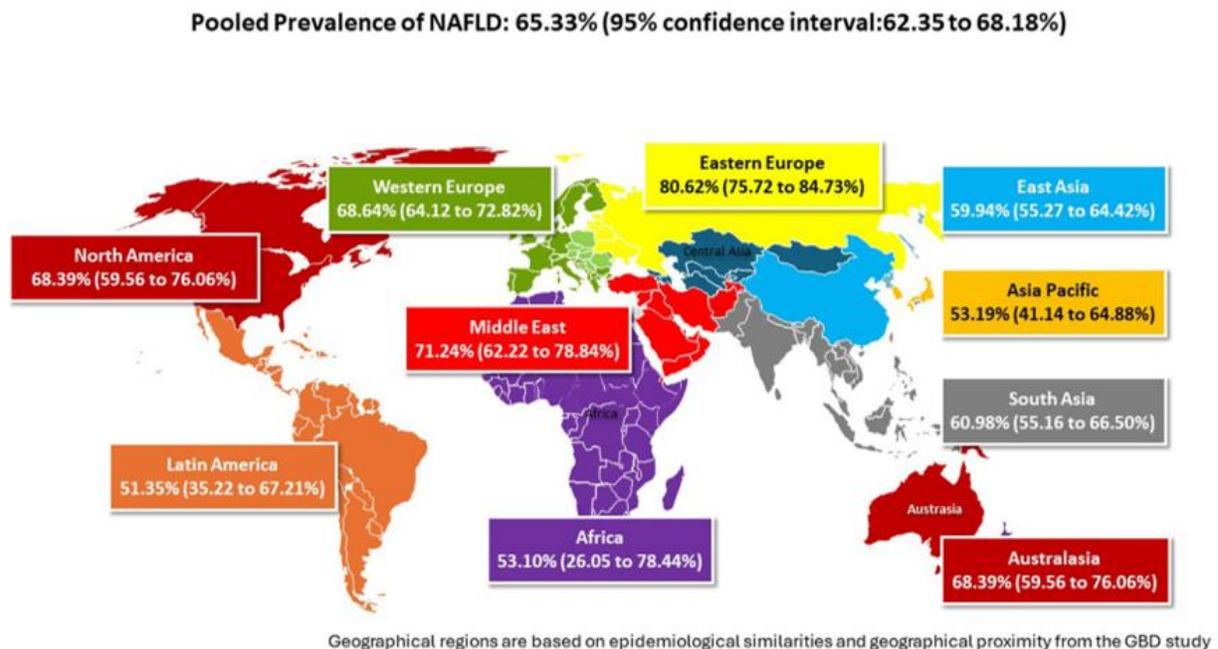


Figure 7 : Estimation de la prévalence mondiale et régionale de la NAFLD chez les patients atteints de DT2 au cours de la période 1990-2021 (28)

CHAPITRE II. ASPECTS THEORIQUES

Selon la cohorte Française Constances, la prévalence de la NAFLD/MASLD a atteint 62,4 % (IC à 95 % 60,864,1) chez les sujets diabétiques, 79,1 % (IC à 95 % 78,379,8) chez les sujets obèses et 51,6 % (IC à 95 % 50,652,5) chez les sujets présentant une alanine aminotransférase (ALAT) élevée. En considérant la combinaison de l'obésité, du diabète et/ou d'une ALAT élevée comme facteurs de risque, le taux de NAFLD est passé de 5 % chez les patients n'ayant aucun facteur de risque à 96,9 % chez ceux présentant les 3 facteurs de risque (26).

En Algérie, deux travaux de thèse nous permettent de connaître cette prévalence le 1^{er} de Zemmouchi.Sh en 2023 portant sur 190 diabétiques la prévalence était estimée à 77,3% (29) , et le 2^{ème} de Sik Arezki 2024 portant sur 157 diabétiques retrouvant 64% de stéatose hépatique (30).

CHAPITRE II. ASPECTS THEORIQUES

Tableau 3 : Prévalence de la MASLD chez les patients DT2 par année, région, taille de l'échantillon, méthode d'échantillonnage, diagnostic Méthodes, définition de la consommation excessive d'alcool, âge, IMC, durée du diabète de type II (28)

Moderator	Studies, n	Total patients (range)	Prevalence, % (95% CI)	I ²
Total	123	2,241,753 (55-2,007,775)	65.33 (62.35-68.18)	99.67
Survey year ^a				
1990-2004	5	3112 (100-2,103)	55.86 (42.38-68.53)	97.03
2005-2009	22	47,307 (55-38,880)	61.69 (56.05-67.03)	97.72
2010-2015	51	2,168,028 (56-2,007,775)	64.67 (60.11-68.98)	99.75
2016-2021	45	23,306 (59-4,120)	68.81 (63.41-73.74)	98.54
Region				
Eastern Europe	13	4470 (101-679)	80.62 (75.72-84.73)	93.02
Middle East	16	3514 (55-490)	71.24 (62.22-78.84)	96.36
Western Europe	20	54,984 (56-38,880)	68.64 (64.12-72.82)	98.29
USA & Australasia	12	126,842 (59-121,513)	68.39 (59.56-76.06)	98.76
South Asia	24	5670 (100-557)	60.98 (55.16-66.50)	94.40
East Asia	17	24,039 (212-4,120)	59.94 (55.27-64.42)	98.00
Asia-Pacific	11	2,020,739 (66-2,007,775)	53.19 (41.14-64.88)	99.74
Africa	4	445 (80-168)	53.10 (26.05-78.44)	96.62
Latin America	6	1050 (78-400)	51.35 (35.22-67.21)	95.86
Sample size				
<100	20	1637 (55-100)	65.36 (57.46-72.50)	89.62
100-499	71	18,171 (101-490)	65.79 (61.65-69.69)	96.68
500	32	2,221,945 (520-2,007,775)	64.37 (59.10-69.32)	99.88
Sampling method				
Non-random	112	2,229,843 (55-2,007,775)	65.49 (62.27-68.58)	99.70
Random	10	10,693 (67-4,120)	64.23 (57.46-70.48)	97.41
Diagnostic method				
VCTE/CAP	26	10,728 (59-1,799)	73.69 (67.39-79.14)	97.80
USG	78	50,283 (55-5,507)	62.85 (59.31-66.26)	98.33
MRI	10	1364 (95-234)	65.26 (60.50-69.73)	68.29
Serum biomarkers	8	2,178,941 (101-2,007,775)	65.19 (50.22-77.67)	99.98
CT	1	437 (437-437)	25.17 (21.32-29.45)	0.00
MASLD by CAP according to different cutoff values				
222-249	14	4589 (59-679)	80.64 (75.27-85.08)	94.43
250-274	6	2886 (66-744)	68.96 (63.64-73.83)	87.73
275-302	4	765 (79-400)	45.82 (27.05-65.85)	96.05
Excessive alcohol consumption				
Screened but not specific	17	3603 (56-454)	62.83 (54.93-70.11)	95.07
Standard	99	2,236,692 (55-2,007,775)	66.22 (62.87-69.42)	99.74
More than standard	7	1458 (96-382)	58.15 (47.69-67.92)	93.21
Mean age, y				
<60	68	2,055,122 (55-2,007,775)	64.59 (60.46-68.51)	99.38
≥60	51	186,134 (56-121,513)	66.52 (61.88-70.86)	99.48
Mean BMI (kg/m ²)				
<25	12	19,811 (96-5507)	57.24 (47.44-66.51)	99.35
25-29.9	59	2,045,333 (56-2,007,775)	60.74 (56.83-64.52)	99.09
≥30	39	52,543 (55-38,880)	72.73 (67.68-77.25)	98.54
Mean duration of DM				
<10 y	22	18,183 (74-4120)	57.24 (47.44-66.51)	99.35
≥10 y	7	1794 (120-490)	60.74 (56.83-64.52)	99.09
JBI quality score				
6	16	3032 (59-400)	57.84 (48.27-66.86)	96.01
7	32	11,775 (55-1,928)	62.19 (55.61-68.35)	97.83
≥8	75	2,226,946 (56-2,007,775)	68.04 (64.65-71.26)	99.74

4.3.2. Prévalence de la NAFLD/MASLD dans la population diabétique de la région moyen orient et nord Afrique (MENA)

L'analyse groupée de 16 articles portant sur un total de 3581 patients atteints de DT2 sur une base de recherche de 1990 et 2023 a révélé que les taux de prévalence de la NAFLD/MASLD est de 68,71 % dans la région MENA (27) (**Figure 8**) et selon un modèle prédictif a montré que la prévalence de la NAFLD/MASLD chez les patients atteints de DT2 dépassait 77,0 % dans 5 pays : Qatar (77,9 %), Oman (77,7 %), Maroc (77,4 %), Irak (77,0 %) et Palestine (77,0 %) (27).

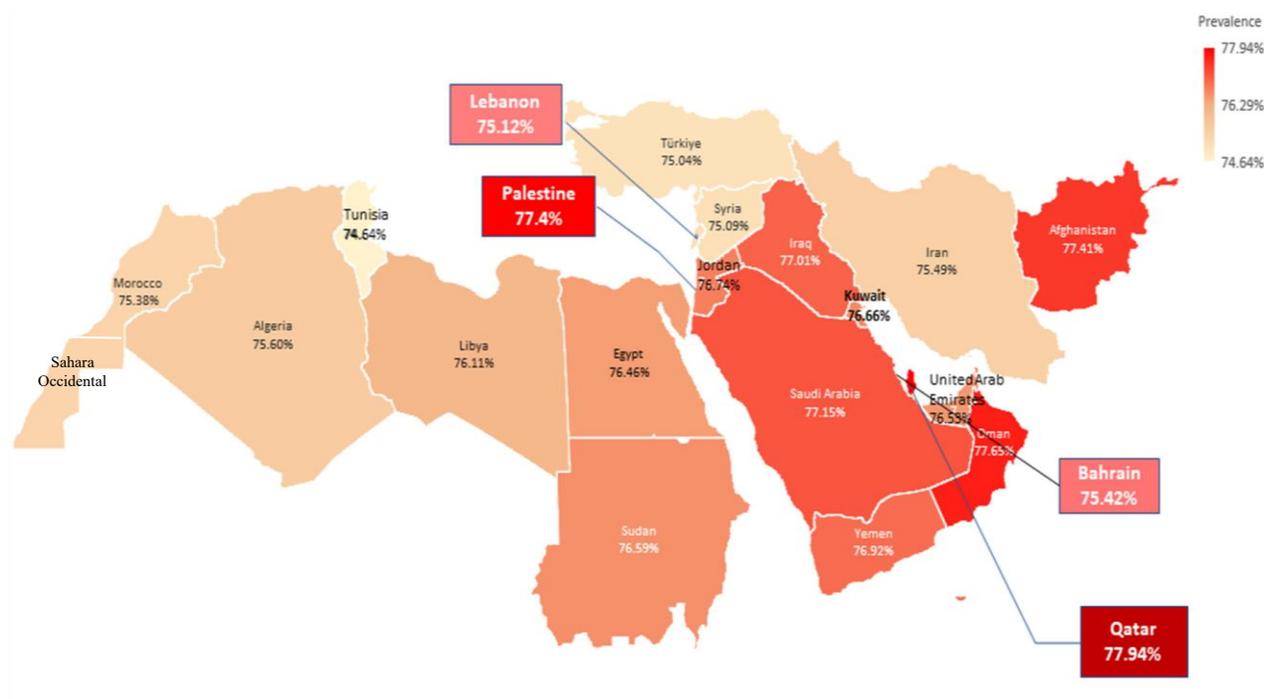


Figure 8 : Estimation de la prévalence de la NAFLD/MASLD chez les patients atteints de DT2 à l'aide des données GBD data dans la région MENA (27)

4.3.3. Incidence

Les données regroupées de 14 études ont montré une incidence plus élevée de NAFLD avec DT2 par rapport à l'absence de diabète sucré (6 509,5 contre 4 404,2, $p = 0,096$), mais la taille de l'échantillon du groupe avec diabète sucré était relativement petite ($n = 5\ 651$; non diabétiques 187 825, 14 études). (21).

4.3.4. MASH/ fibrose

La prévalence de la NASH parmi la population DT2 NAFLD/MASLD était de 66,44 %(28).

De plus, la prévalence groupée de la fibrose significative (F2) et de la fibrose avancée (F3) était respectivement de 40,78 % et de 15,49. La prévalence la plus élevée de NASH et de fibrose significative et avancée chez les DT2 a été observée dans la région d'Asie (69,39) (28).

Dans le travail de thèse de Zemmouchi.Sh 2023 portant sur 190 diabétiques la prévalence de la NASH était estimée à 40% des cas. Une fibrose significative ou avancée a été plus présente chez les DT2 que chez les non diabétiques : 31% vs 18,9%, $p=0,04$ (29).

Dans la cohorte Française, la fibrose hépatique défini par l'index Forns était 3x plus présente dans la population diabétique (7,6%) par rapport à la population générale (2,6%) et quand on regarde la proportion de fibrose / population générale un patient sur deux est un diabétique(26).

Parmi les patients atteints de NAFLD/MASLD et de DT2, la prévalence de la fibrose significative (LSM 7,0–8,2) et de la fibrose avancée (LSM 8,7-10,6) était respectivement de 27,89 % et de 19,46 %(28).

4.4. MASLD et coût économique

Le poids économique important des complications coûteuses (maladies cardiovasculaires, maladies vasculaires périphériques, cancers) et des facteurs de risque associés au syndrome métabolique et des comorbidités (notamment la dépression) met en évidence la nécessité d'interventions précoces pour prévenir l'apparition et la progression du syndrome métabolique. Des estimations des coûts fournies dans l'étude de Chong K (31) **Figure 8°** peuvent soutenir la réalisation d'analyses économiques visant à identifier les interventions les plus rentables pour ces patients.

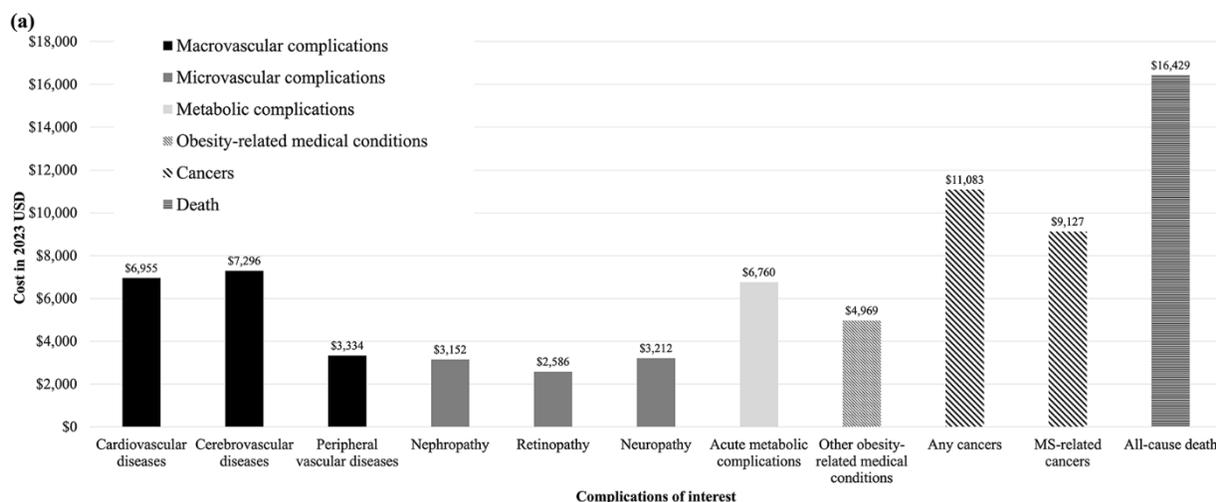


Figure 8° : Charge économique longitudinale des complications incidentes parmi les populations atteintes du syndrome métabolique (31)

La NAFLD représente également un poids économique significatif, la dépense moyenne parmi les 14 437 patients NAFLD inclus dans l'étude Constance était de 1 860 € par patient (32).

Aux États-Unis, plus de 64 millions de personnes devraient être atteintes de NAFLD, avec des coûts médicaux directs annuels d'environ 103 milliards de dollars (1 613 dollars par patient). Dans les pays Europe-4 (Allemagne, France, Italie et Royaume-Uni), il y a environ 52 millions de personnes atteintes de NAFLD, avec un coût annuel d'environ 35 milliards d'euros (de 354 à 1 163 euros par patient). Les coûts sont les plus élevés chez les patients âgés de 45 à 65 ans(33).

Les coûts médicaux et sociétaux annuels actuels de la NAFLD sont estimés à 292 milliards de dollars aux États-Unis(33). Le coût prévu des soins aux patients devrait augmenter de 18 % entre 2000 et 2035 et la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de NAFLD est décrite comme en déclin (34,35).

En ne prenant aux USA que les personnes atteintes de NAFLD et DT2 ce qui a été estimé à 18,2 millions de personnes, dont 6,4 millions de NASH. Les coûts sur vingt ans de la NAFLD chez ces patients s'élevaient à 55,8 milliards de dollars. Au cours des 20 prochaines années, la NASH associée au diabète de type 2 (DT2) sera responsable de 65 000 transplantations, de 1,37 million de décès d'origine cardiovasculaire et de 812 000 décès d'origine hépatique(36).

CHAPITRE II. ASPECTS THEORIQUES

Une récente étude Espagnole (37) révèle que le coût le plus élevé était associé aux patients atteints de MASH concomitante et de DT2, chez lesquels le coût total annuel par sujet était de 4 295,65 €, supérieurs que ceux constatés dans la population MASH sans DT2 (3 203,91 €)

À des fins de comparaison, le CDC (Centers for Disease Control) aux Etats-Unis rapporte que les coûts liés aux accidents vasculaires cérébraux sont estimés à 56,2 milliards de dollars entre 2019 et 2020. (38).

5. Pathogénie

La pathogénèse de la MASLD n'a pas été complètement élucidée. La théorie la plus largement acceptée implique la résistance à l'insuline comme mécanisme clé conduisant à la stéatose hépatique, et peut-être aussi à la stéatohépatite. D'autres ont suggéré qu'un « deuxième coup », où de nombreux facteurs parallèles provenant de l'intestin et/ou du tissu adipeux peuvent favoriser l'inflammation hépatique. Le stress du réticulum endoplasmique et les réseaux de signalisation associés, les (adipo)cytokines et l'immunité innée apparaissent comme des voies centrales régulant les caractéristiques clés de la MASH. (39)

5.1. Génétique

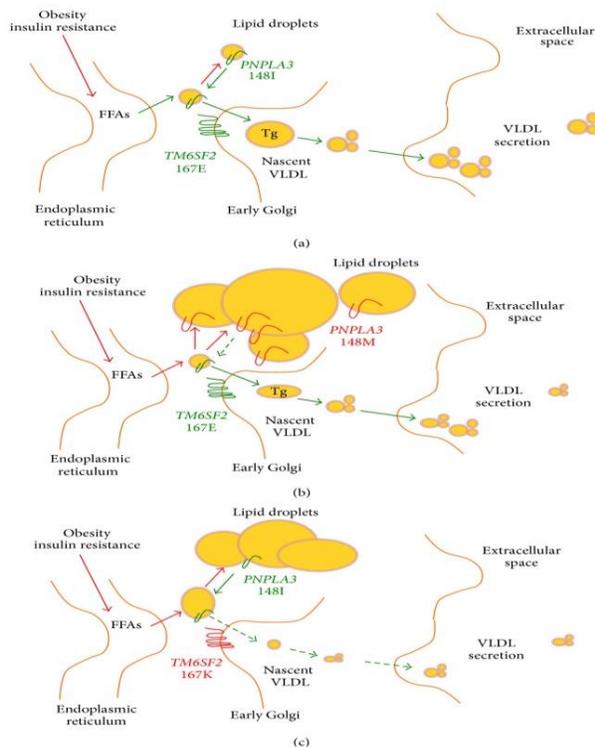
5.1.1. Facteurs de risque

Des études sur des jumeaux ont démontré une forte composante héréditaire (environ 50 %) à la fois dans la teneur en graisse hépatique et dans la fibrose hépatique(40). Au moins quatre variantes génétiques responsables du codage des protéines régulatrices du métabolisme lipidique hépatique sont associées au développement et à la progression de la MASLD, notamment, la variante I148M PNPLA3 a été identifiée comme le principal déterminant génétique commun de la NAFLD, le gène I148M et les variants du gène E167K, impliqués dans le remodelage des gouttelettes lipidiques et la sécrétion de lipoprotéines de très faible densité. Il a également été démontré que les variantes ayant une taille d'effet modérée dans TM6SF2, MBOAT7 et GCKR ont également une contribution significative (41,42) (**Figure 9**).

5.1.2. Facteurs de protection

Des études d'association pangénomique ont identifié des variantes génétiques de perte de fonction à effets protecteurs contre les maladies hépatiques, notamment la MASH et la cirrhose(43,44).

Le gène CIDEB code pour une protéine en gouttelettes lipidiques liée au stockage des graisses dans les cellules hépatiques. Ainsi, une variante qui code pour une protéine inactive peut empêcher l'accumulation de graisses dans les cellules hépatiques



(a) La NAFLD est caractérisée par l'accumulation de graisse hépatique dans des gouttelettes lipidiques résultant d'un déséquilibre entre l'acquisition et la sécrétion de triglycérides. Les FFA (Free Fatty Acid) stockés sous forme de triglycérides au cours de la stéatose hépatique proviennent d'une lipolyse périphérique liée à la résistance à l'insuline du tissu adipeux, suivie d'une lipogenèse de novo induite par une hyperinsulinémie et d'une prise alimentaire excessive. Dans le foie, les FFA peuvent être catabolisés par β -oxydation et réestérification en triglycérides et stockés sous forme de

(b) Le variant PNPLA3 I148M est fixé à la surface des gouttelettes lipidiques, réduisant la dégradation des triglycérides conduisant à une rétention lipidique dans la gouttelette lipidique hépatocytaire.

(c) Le variant TM6SF2 E167K réduit la sécrétion de triglycérides via les VLDL, conduisant à une rétention hépatocellulaire des lipides.

Figure 9. Génétique moléculaire de la NASH (41,42)

5.2. Causes de l'accumulation de lipides

La stéatose hépatique est une manifestation de l'accumulation excessive de lipides toxiques dans le foie, notamment de triglycérides, d'acides gras libres (AGL), de céramides et de cholestérol libre(45).

Elle peut résulter d'une importation excessive d'AGL à partir du tissu adipeux, d'une diminution de l'exportation hépatique d'AGL (secondaire à une synthèse ou une sécrétion réduite de lipoprotéines de très basse densité [VLDL]) ou d'une altération de la bêta-oxydation des AGL.

CHAPITRE II. ASPECTS THEORIQUES

Les principales sources de triglycérides proviennent des acides gras stockés dans le tissu adipeux et des acides gras nouvellement produits dans le foie par lipogénèse de novo(46).

Le concept de lipotoxicité a été proposé comme l'un des facteurs conduisant à la MASH, qui provoque une dysrégulation du métabolisme lipidique hépatique et, par conséquent, des lésions hépatocellulaires.

Une lipotoxicité accrue entraîne des lésions hépatocytaires importantes via le stress du réticulum endoplasmique (RE), l'activation des vésicules inflammatoires et la mort cellulaire (47) **(Figure10)**.

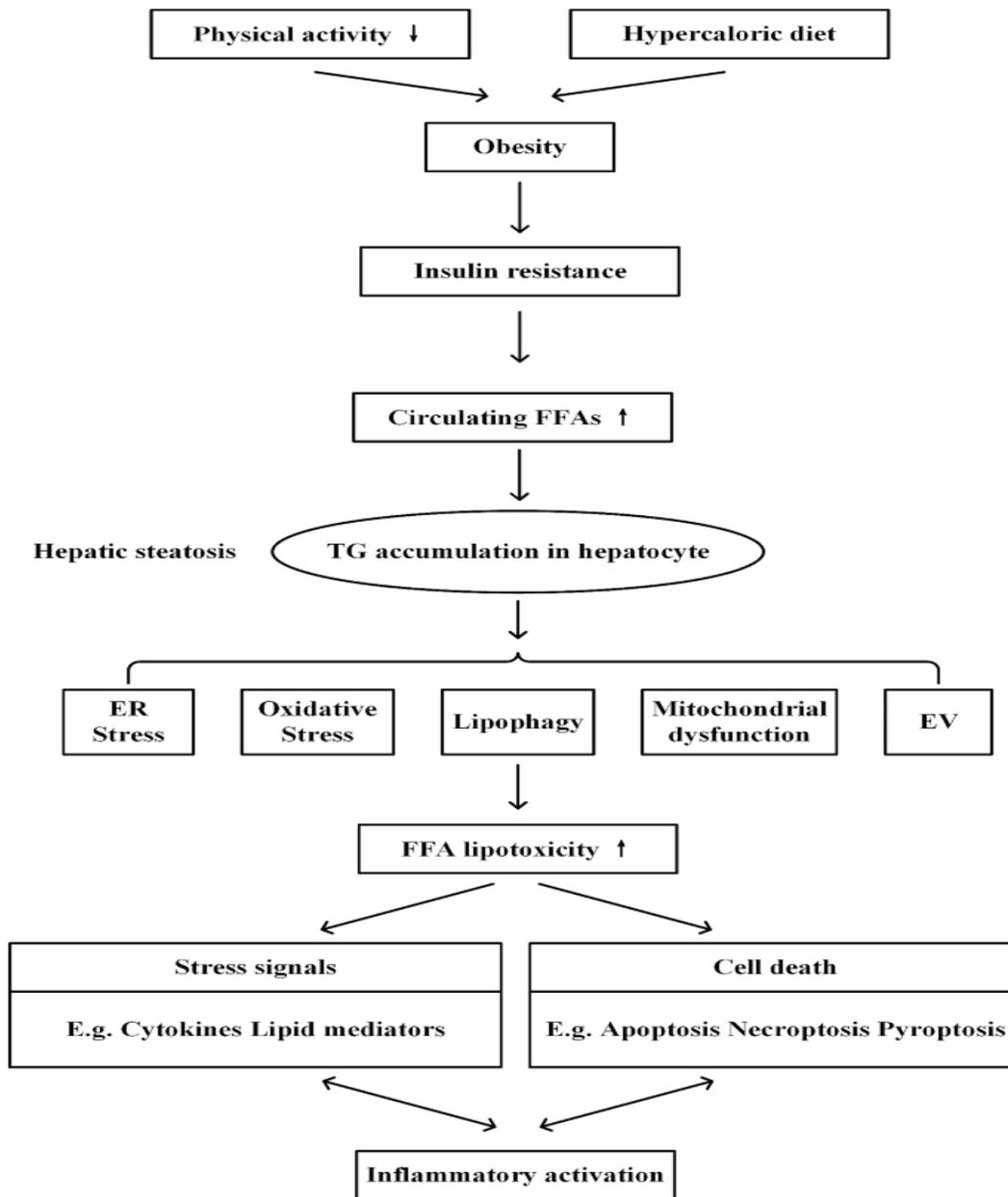


Figure 10. Sources et mécanismes potentiels de l'accumulation de graisse hépatique (47)

5.2.1. L'importation excessive d'acides gras libres

Peut résulter soit d'un apport accru de triglycérides au foie, soit d'une conversion excessive de glucides et de protéines en triglycérides.

5.2.2. Une synthèse et une sécrétion altérées de VLDL

Peuvent résulter d'une abêtalipoprotéïnémie, d'une malnutrition protéique ou d'une carence en choline. Les patients atteints de MASH peuvent présenter un défaut de sécrétion postprandiale d'Apo B, entraînant une accumulation de triglycérides (48). De plus, un défaut de lipidation de l'Apo B peut être un mécanisme clé dans la MASLD induite par les médicaments, comme observé avec l'amiodarone et la tétracycline(49).

5.2.3. Effet thérapeutique

Le traitement de l'hypertriglycéridémie par l'acide eicosapentaénoïque (EPA) réduit la stéatose, le stress oxydatif, l'inflammation et la progression de la fibrose dans un modèle animal MASH induit par un régime pauvre en méthionine et en choline (MCD) (50).

Dans l'essai de 96 semaines Pioglitazone versus Vitamine E versus Placebo les patients qui ont présenté une résolution du MASH observée à la biopsie ont également présenté une diminution significative des taux de triglycérides (-21,1 mg/dL contre -2,3 mg/dL), mais pas d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, notamment les taux de LDL et de cholestérol non HDL.(51).

5.2.4. Une altération de la bêta-oxydation d'AGL

Une altération de la bêta-oxydation des acides gras libres en adénosine triphosphate (ATP) peut être observée en cas de carence en vitamine B5, de consommation excessive d'alcool ou de carence en coenzyme A (comme cela peut se produire avec l'acide valproïque ou l'utilisation chronique d'aspirine). La capacité à récupérer d'une déplétion hépatique en ATP est gravement altérée chez les patients atteints de MASH lié à l'obésité (52). L'adiponectine, une hormone dérivée des graisses, semble jouer un rôle essentiel dans l'amélioration de l'oxydation des acides gras et la diminution de la synthèse des acides gras (53).

5.2.5. Les micro-ARN (MiRNA)

Il s'agit de petits ARN non codants qui modulent la fonction des gènes et sont impliqués dans les processus cellulaires, notamment la prolifération cellulaire, l'inflammation et l'apoptose. Les altérations de l'activité des MiRNA entraînent des lésions hépatocellulaires, l'apoptose et la fibrose portale (54). Dans la MASLD, des MiRNA spécifiques semblent réguler les gènes impliqués dans la biosynthèse des acides gras. L'antagonisme de MiRNA spécifiques entraîne une diminution de la synthèse des acides gras et une augmentation de l'oxydation hépatique des acides gras (55).

5.3. RÉSISTANCE À L'INSULINE

L'obésité et le diabète de type 2 : deux pathologies associées à une résistance périphérique à l'insuline, sont fréquemment observés chez les patients atteints de MASLD. Une résistance à l'insuline a également été observée chez les patients atteints de MASH qui ne sont pas en surpoids et chez ceux qui ont une tolérance normale au glucose (56–59). Malgré cette forte association, tous les patients atteints de MASH ne présentent pas de résistance à l'insuline. Cela suggère que le MASH pourrait être un syndrome hétérogène ayant plus d'une cause.

La résistance à l'action de l'insuline entraîne des modifications importantes du métabolisme lipidique. Il s'agit notamment d'une lipolyse périphérique accrue, d'une synthèse accrue des triglycérides (60) et d'une augmentation de l'absorption hépatique des acides gras.

La résistance périphérique à l'insuline, l'augmentation de l'oxydation bêta des acides gras et le stress oxydatif hépatique sont présents à la fois dans la stéatose hépatique et la NASH, mais la NASH seule est associée à des défauts structurels mitochondriaux(61).Des taux d'AGL significativement plus élevés ont été observés chez les patients atteints de MASLD et de diabète sucré de type 2, par rapport aux diabétiques de type 2 sans MASLD (62).

5.4. Lésion hépatocellulaire

Les acides gras libres (AGL) sont des inducteurs de plusieurs lipoxgénases microsomales du cytochrome p-450, capables de produire des espèces de radicaux libres d'oxygène hépatotoxiques (63). La microscopie électronique des hépatocytes de patients atteints de MASLD a démontré que des anomalies structurelles mitochondriales importantes étaient présentes chez les patients atteints de MASH, mais pas chez ceux atteints de stéatose hépatique simple (61). Ces chercheurs ont émis l'hypothèse qu'en l'absence de ces défauts mitochondriaux, la résistance périphérique à l'insuline ne conduirait qu'au développement d'une stéatose hépatique simple. D'autre part, il est possible que les anomalies structurelles mitochondriales soient simplement une conséquence d'une peroxydation lipidique accrue, car les produits de peroxydation lipidique altèrent à la fois l'ADN mitochondrial et la respiration mitochondriale (64,65). De plus, le diabète sucré de type 2 a été associé à un risque plus élevé de progression de la fibrose (66).

Les œstrogènes peuvent protéger contre la fibrogénèse chez les patients atteints de MASLD, car il a été constaté que les hommes ont un risque plus élevé de fibrose plus sévère que les femmes avant la ménopause, tandis que les femmes ménopausées ont une sévérité de fibrose hépatique similaire à celle des hommes (67).

5.5. ANTIOXYDANTS

La peroxydation lipidique et les radicaux libres de l'oxygène peuvent épuiser les enzymes antioxydantes telles que le glutathion, la vitamine E, le bêta-carotène et la vitamine C, rendant ainsi le foie sensible aux lésions oxydatives(68,69).

Une corrélation entre la gravité de la maladie et l'expression accrue des récepteurs piègeurs d'oxydation a été décrite (70).

Il existe des preuves indirectes soutenant le rôle des antioxydants dans la prévention des lésions hépatiques oxydatives. Le traitement à la vitamine E a normalisé les élévations des aminotransférases sériques chez les enfants atteints de stéatose hépatique (71). Dans un autre

rapport, un traitement combiné de six mois à base de vitamine E et de vitamine C a entraîné une amélioration histologique significative, tant en ce qui concerne les scores d'inflammation que de fibrose (72). Dans un troisième rapport, l'apport alimentaire en vitamines antioxydantes était significativement plus faible chez les patients atteints de MASH, par rapport aux témoins appariés en termes d'âge et d'indice de masse corporelle (48).

5.6. Fer

La résistance à l'insuline est associée à une augmentation des taux de fer hépatique(73) , et un meilleur contrôle glycémique est associé à une amélioration des concentrations de ferritine sérique et de fer hépatique (74).

L'augmentation de la concentration hépatique en fer parenchymateux dans le MASH semble être corrélée à la gravité de la fibrose (75,76).

Dans une cohorte non sélectionnée de 65 patients atteints de MASH, l'accumulation de fer n'était pas associée à une augmentation de la mortalité globale, de la mortalité liée au foie ou du développement d'une cirrhose(77). De plus, une étude prospective n'a pas démontré d'amélioration de la stéatose hépatique (sur la base de l'imagerie par résonance magnétique), des taux d'ALAT ou des indices de sensibilité à l'insuline chez les patients ayant subi une phlébotomie pendant six mois(78).

5.7. LEPTINE

La leptine est une hormone peptidique qui reflète à la fois les réserves énergétiques (principalement les graisses) et l'équilibre énergétique (perte ou maintien du poids). Elle est produite dans les cellules adipeuses, le placenta et, dans une moindre mesure, l'intestin (79)

La leptine exerce ses effets sur la prise alimentaire par l'intermédiaire de la forme hypothalamique de son récepteur OB-R. Des variants d'OB-R sont présents dans d'autres tissus, mais leur fonction est inconnue. Dans ce cas, un variant d'OB-R a été découvert dans des cellules

hépatiques humaines. L'exposition de ces cellules à la leptine, à des concentrations comparables à celles présentes chez les personnes obèses, a entraîné une atténuation de plusieurs activités induites par l'insuline, notamment la phosphorylation sur tyrosine du substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1), l'association de la protéine 2 liée au récepteur du facteur de croissance de la molécule adaptatrice avec l'IRS-1 et la régulation négative de la gluconéogenèse. En revanche, la leptine a augmenté l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase associée à l'IRS-1. Ces études in vitro suggèrent que la leptine module l'activité de l'insuline chez les personnes obèses. (80)

La leptine peut contribuer au développement de la fibrose dans le MASH. La leptine induit une déphosphorylation du substrat 1 du récepteur de l'insuline, ce qui rend les hépatocytes plus résistants à l'insuline(81).

D'autre part, aucune relation entre les taux de leptine et le stade de fibrose (après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels) n'a été trouvée dans une étude portant sur 88 patients atteints de MASLD (82).

5.8. ADIPONECTINE

L'adiponectine, une cytokine dérivée des adipocytes, réduit les taux d'acides gras libres dans le sang, associée à une amélioration des profils lipidiques, à une meilleure gestion de la glycémie et à une réduction de l'inflammation chez les patients diabétiques (83) , secrétée exclusivement par le tissu adipeux qui produit des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique, améliorant à la fois la clairance lipidique du plasma et la bêta-oxydation des acides gras dans le muscle. Elle a également des effets anti-inflammatoires directs, supprimant la production de facteur de nécrose tumorale alpha dans le foie (53). Dans un rapport, de faibles taux sériques d'adiponectine étaient corrélés à la présence de MASLD, de fibrose hépatique et à la gravité du syndrome métabolique et les taux plasmatiques d'adiponectine étaient significativement associés à la sensibilité hépatique à l'insuline (84). De plus, l'administration de pioglitazone a augmenté les taux d'adiponectine, ce qui a été corrélé à des améliorations de la stéatose hépatique, de la nécro-inflammation et de la fibrose (84,85).

5.9. RÉSISTINE

La résistine est une protéine dérivée du tissu adipeux qui pourrait jouer un rôle physiologique important dans le développement de la résistance à l'insuline. La surexpression de la résistine dans un modèle de souris a entraîné une intolérance au glucose, une hyperinsulinémie et une altération de la suppression des taux d'acides gras libres (FFA) (86).

5.10. INCRETINES

Il a été démontré que les agonistes du récepteur du GLP-1 améliorent le métabolisme du glucose et des lipides, réduisent la teneur en graisses hépatiques et améliorent les enzymes hépatiques (87,88). L'expression du récepteur GLP1 est incertaine dans l'hépatocyte (89), l'effet sur la MASLD est médié par la perte de poids (90)

5.11. LE MICROBIOTE INTESTINAL

Les micro-organismes intestinaux ont été impliqués comme une source potentielle de lésions oxydatives hépatotoxiques, et il a été démontré que les changements dans le microbiome jouent un rôle dans la lipotoxicité et la pathogenèse de la MASLD. Dans un rapport, une prolifération bactérienne de l'intestin grêle a été observée beaucoup plus souvent chez les patients atteints de MASH que chez les témoins (91).

Les altérations de la composition en macronutriments semblent affecter la composition de la flore intestinale, comme cela a été démontré dans les régimes riches en graisses saturées et en fructose (92). La dysbiose qui en résulte conduit à une cascade d'événements, notamment une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, une translocation bactérienne et l'activation de l'inflammation induite par les récepteurs hépatiques.

Il a également été démontré que les patients atteints de stéatose hépatique présentent des taux plasmatiques plus élevés d'un métabolite du microbe intestinal, l'acide N,N,N-triméthyl-5-

aminovalérique (TMAVA), qui réduit la synthèse de la carnitine et l'oxydation des acides gras hépatiques, favorisant ainsi la stéatose hépatique(93).

De plus, l'administration de probiotiques à des souris atteintes de MASLD a conduit à des améliorations de la stéatose, de l'hépatomégalie et de l'activité du facteur nucléaire kappa-bêta après quatre semaines de traitement (94).

L'exercice peut également avoir un impact sur le risque de MASLD en modifiant le biome intestinal. Un entraînement physique d'intensité modérée a inversé la dysbiose intestinale dans un petit essai qui a utilisé l'analyse de l'ARN ribosomique et la métatranscriptomique pour analyser la diversité microbienne et fonctionnelle(95).

5.12. ACIDES BILIAIRES

Les acides biliaires sont des acides carboxyliques dérivés du cholestérol, synthétisés dans le foie, qui facilitent l'absorption des lipides dans l'intestin grêle. Dans une analyse intermédiaire d'une large cohorte de patients atteints de MASH, l'acide obéticholique (25 mg par jour) a entraîné une amélioration plus importante de la fibrose hépatique par rapport au placebo (23 contre 12 pour cent) (96).

5.13. Autres facteurs

5.13.1.L'apnée obstructive du sommeil

Il a été suggéré que l'apnée obstructive du sommeil joue un rôle dans l'induction de l'inflammation dans le MASLD (97). Les patients atteints d'AOS ont trois fois plus de risques de développer une NASH que les patients sans AOS après contrôle des autres facteurs de confusion (98) . Ces données indiquent que l'AOS doit être considérée comme un facteur de risque indépendant de développement de la NASH.

5.13.2. Le cholestérol alimentaire

Peut également être un facteur indépendant dans le développement de l'inflammation hépatique(99).

5.13.3. Le récepteur bêta de l'hormone thyroïdienne

Une cible du métabolisme lipidique, pourrait également jouer un rôle dans la pathogenèse de la MASLD. Dans un essai portant sur 125 patients atteints de MASH confirmée par biopsie, le traitement par Resmétirom, un agoniste du récepteur bêta de l'hormone thyroïdienne, a entraîné une réduction plus importante de la graisse hépatique par rapport au placebo après 12 semaines (-33 contre -10 %) et à la semaine 36 (-37 contre -9 %) (100). À 52 semaines, le Resmétirom a amélioré les taux globaux de MASH et le stade de fibrose hépatique (101).

5.13.4. TSH

De plus, des études ont suggéré que des niveaux plus élevés de thyroestimuline (TSH), même dans la plage de référence, étaient associés au développement de MASLD, indépendamment d'autres facteurs métaboliques (102).

5.13.5. Hormones sexuelles

Dans une vaste étude de cohorte, un âge plus tardif à la ménarchie était associé à un risque plus faible de développer une MASLD (103). Le risque de fibrose sévère est élevé même chez les femmes ménopausées de poids normal présentant une MASLD comparé aux femmes préménopausées de poids normal atteintes de MASLD(104).

6. Histoire naturelle de la NAFLD

La NAFLD est une pathologie à progression lente dont l'histoire naturelle complète est mal élucidée car peu d'études de suivi de haute qualité ont été menées (105) , mais relativement bien

définie, bien qu'il existe une variabilité individuelle substantielle dans les trajectoires de la maladie (8) (Figure11).

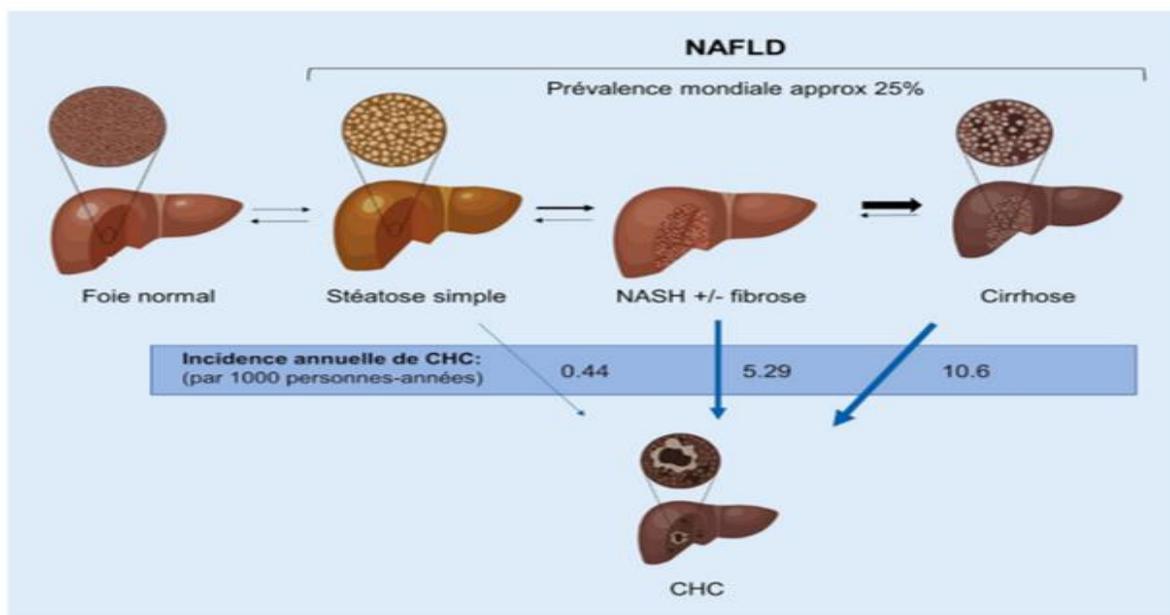


Figure 11. Histoire naturelle de la NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), prévalence et incidence (8)

Dans une récente cohorte prospective de suivi des biopsies hépatiques, 129 patients inclus entre 1988 à 1993 étaient reconvoqués à 2 reprises (13,7 et 9,3 années d'intervalles respectivement), 34 % avaient développé une fibrose avancée et 9,3% des patients une hépatopathie au stade terminal. Ces résultats suggèrent qu'en allongeant les périodes des biopsies de suivi pour permettre une évaluation précise de l'histoire naturelle, la NAFLD semble avoir un pire pronostic que ce qui a été rapporté précédemment. Dans cette étude le suivi moyen a été de 19,8 ans, et la progression vers la fibrose avec un stade ≥ 1 a été observée chez 61 % des patients (106).

Dans une méta-analyse de biopsies appariées ayant pour but de déterminer la différence de progression de la fibrose chez les patients avec une stéatose simple et ceux avec une stéatohépatite, des chercheurs ont analysé les biopsies de 411 patients collectées à un an d'intervalle. La durée moyenne de progression d'un stade de fibrose était de 7,1 années chez les

patients avec une MASH mais 14,3 années pour les sujets avec NAFL (107). La progression lente mais persistante de cette maladie a de fortes répercussions pour le clinicien car la maladie est réversible jusqu'à certains stades tardifs et les interventions pour inverser une telle fibrose avant d'atteindre un stade irréversible sont impératives (105).

Classiquement, la stéatose sans fibrose, présente chez environ 80 % des patients avec une MASLD, est associée à un bon pronostic hépatique. À l'inverse, la stéatohépatite, observée chez environ 20 % des patients atteints de MASLD, est associée à un risque accru de progression vers la fibrose, voire la cirrhose." (108) (Figure 12).

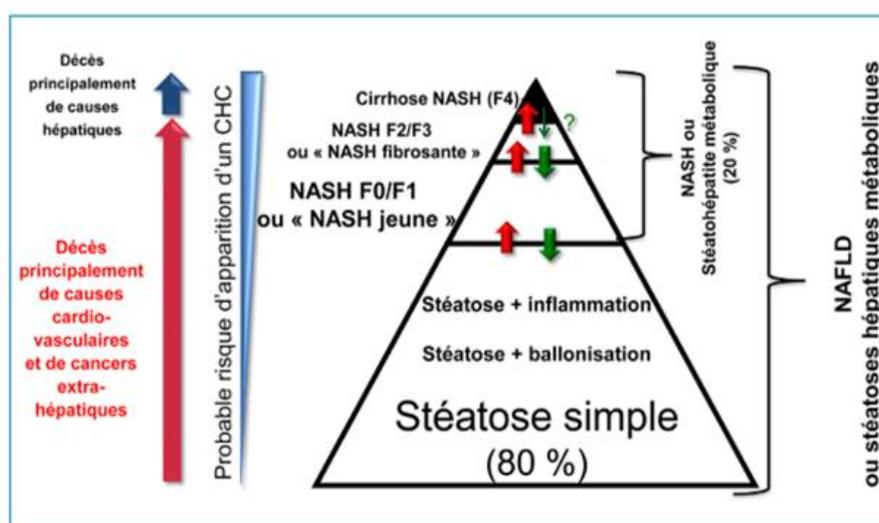


Figure 12. Histoire naturelle des stéatoses hépatiques métaboliques NAFLD (108)

Comme dans toute autre maladie du foie, les étiologies multiples de stéatose peuvent coexister chez le même individu et sont probablement associés à des variations dans l'histoire naturelle et les réponses thérapeutiques. Notamment, MASLD peut accélérer la progression de la maladie du foie chez les personnes atteintes d'ALD et d'hépatite B chronique, et induire de manière synergique le développement d'une cirrhose ou d'un CHC(109,110).

Le diabète de type 2 et l'obésité (en particulier abdominale) sont les maladies métaboliques avec le plus fort impact sur l'histoire naturelle du MASLD, y compris la progression vers une fibrose

avancée liée à MASLD/MASH, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire liés à la MASLD/MASH (8), ce qui a été retrouvé dans une récente cohorte prospective de suivi des biopsies hépatiques sur 129 patients (106) la présence d'un diabète de type 2 a été associée avec un risque élevé d'évolution vers une hépatopathie de stade terminal (33 % contre 8,5 %, $p=0,026$).

L'apparition du CHC au cours de la NAFLD survient dans 50 à 70 % des cas chez des patients cirrhotiques, mais aussi, dans 30 à 50 % des cas, à des stades plus précoces de la maladie (NASH, voire stéatose pure). Cependant, l'épidémiologie du CHC chez les patients non cirrhotiques n'est pas bien connue, compte tenu de l'hétérogénéité des études rapportées jusqu'à présent. Le développement d'outils non invasifs afin d'identifier les patients les plus à risque de développer cette complication et devant donc être dépistés est l'un des enjeux actuels (108).

La NAFLD/MASLD est une maladie très hétérogène, et il est étonnamment difficile de prédire la progression de la fibrose. Avec suffisamment de temps, la NAFLD semble avoir un pronostic plus sombre que celui rapporté précédemment, avec 16 % des patients avec un stade de fibrose < 3 développant une fibrose avancée et 9,3 % présentant des signes de maladie hépatique en phase terminale(106).

7. FDR de la MASLD

Une alimentation riche en énergie et un mode de vie sédentaire, ainsi que des conditions telles que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (DT2), sont des facteurs de risque majeurs de MAFLD (111), voir **Tableau 4**.

CHAPITRE II. ASPECTS THEORIQUES

Tableau 4. Principaux facteurs de risque de la MASLD (111)

Principaux facteurs de risque de stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique	
Terminologie	Définition
Obésité	Trouble métabolique endocrinien chronique caractérisé par une accumulation excessive de graisse corporelle et un surpoids. L'IMC est un indicateur important de l'obésité. Un IMC de 24,0 à 27,9 kg/m ² est considéré comme un surpoids et un IMC \geq 28 kg/m ² comme une obésité.
Obésité sarcopénique	Un état caractérisé par une perte de masse musculaire squelettique et un déclin fonctionnel, ainsi qu'un excès de graisse corporelle, que l'IMC peut sous-estimer ou mal diagnostiquer.
Diabète sucré de type 2	Le type de diabète le plus courant est caractérisé par une glycémie élevée causée par une hyperinsulinémie et une résistance à l'insuline. Les critères diagnostiques comprennent une glycémie à jeun \geq 7,0 mmol/L ou une glycémie postprandiale 2 heures \geq 11,1 mmol/L et une hémoglobine glyquée A1c \geq 6,5 %.
Syndrome métabolique	Un ensemble de conditions comprenant trois facteurs de risque cardiovasculaire métaboliques ou plus.

IMC, indice de masse corporelle.

Les patients atteints de MAFLD doivent être examinés et surveillés pour les composants du syndrome métabolique qui sont décrites dans le **Tableau 5**.

Tableau 5. Les composantes du syndrome métabolique.

Définitions des composantes du syndrome métabolique	
Composants	Définition
Surpoids/obésité	IMC $\geq 24,0 \text{ kg/m}^2$, ou tour de taille $\geq 90 \text{ cm}$ (homme) et $\geq 85 \text{ cm}$ (femme), ou teneur et pourcentage de graisse corporelle excessifs.
Pression artérielle	Pression artérielle $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ou traitement médicamenteux antihypertenseur.
Dysglycémie ou diabète sucré de type 2	Glycémie à jeun $\geq 6,1 \text{ mmol/L}$, ou glycémie plasmatique postprandiale 2 heures $\geq 7,8 \text{ mmol/L}$, ou HbA1c $\geq 5,7 \%$, ou antécédents de diabète sucré de type 2, ou HOMA-IR $\geq 2,5$.
TG plasmatique	TG plasmatique $\geq 1,70 \text{ mmol/L}$, ou traitement médicamenteux hypolipémiant.
Cholestérol HDL	Cholestérol HDL plasmatique $\leq 1,0 \text{ mmol/L}$ (homme) et $1,3 \text{ mmol/L}$ (femme), ou traitement médicamenteux hypolipidémiant.

IMC, indice de masse corporelle ; HOMA-IR, modèle d'homéostasie d'évaluation de la résistance à l'insuline ; HbA1c, hémoglobine A1c ; HDL, lipoprotéines de haute densité ; TG, triglycérides ; 1 mmHg = 0,133 kPa.

7.1. Insulinorésistance

L'insulinorésistance a été évaluée par les indices suivants : HOMA 1, HOMA2 IR, QUIKI, TYG.

7.1.1. HOMA 1

Est calculé selon la formule suivante (112) :

$$\text{HOMA-IR} = (\text{GAJ (mmol/l)} \times \text{Insulinémie (\mu U/l)}) / 22,5$$

HOMA-IR $> 2,4$ est diagnostique d'une insulinorésistance (113).

7.1.2. HOMA 2 IR

Le HOMA2 est une version améliorée qui permet d'évaluer la fonction des cellules bêta pancréatiques (HOMA_%B), la sensibilité à l'insuline (HOMA_%S) ainsi que

l'insulinorésistance (HOMA2-IR). Ce calcul a été réalisé à l'aide de la calculatrice HOMA2 , disponible en téléchargement sur le site de l'Université d'Oxford (**Figure 13**).

(<https://www.rdm.ox.ac.uk/about/our-clinical-facilities-and-units/DTU/software/homa>)

The screenshot shows a software window titled "HOMA2 Calculator". It has a "Fasting values" section with two rows of input fields. The first row is "Plasma glucose" with a value of 7.8 and a unit selector set to "mmol/l". The second row is "Insulin" with a value of 65 and a unit selector set to "pmol/l". Below these are three output fields: "%B" with 45.6, "%S" with 74.5, and "IR" with 1.3. At the bottom, there are four buttons: "Calculate", "Copy", "Print", and "Exit".

Figure 13. Calculatrice HOMA2 téléchargée à partir du site de l'université d'Oxford.

Calculatrice HOMA2 téléchargée à partir du site de l'université d'Oxford.

Des seuils distincts pour le HOMA2-IR ont été établis en fonction des différentes populations (114–116). Un HOMA2-IR supérieur à 1,8 est considéré comme le seuil indicatif d'insulinorésistance, tandis qu'un HOMA2-IR inférieur ou égal à 1,8 est défini comme le seuil pour l'insulino-sensibilité (114).

7.1.3. Quicki

Calculée selon la formule : $QUICKI = 1/[\log(I(0)) + \log(G(0))]$ (117)

QUICKI > 0,3 : indiquant une sensibilité normale à l'insuline.

QUICKI ≤ 0,3 : résistance à l'insuline.

7.1.4. Index triglycérides-glucose : TYG

Une alternative à utiliser dans la pratique clinique quotidienne pour l'évaluation de l'insulinorésistance. Il a été calculé avec la formule suivante :

$$\text{Index triglycérides-glucose} = \text{Ln} [\text{triglycérides à jeun (mg/dL)} \times \text{glycémie à jeun (mg/dL)/2}]$$

(118)

Plusieurs seuils existent dans la littérature tel le 4,65 dans l'étude de Simental (118) et de 4,5 dans l'étude de Salazar(119), dans notre étude il a été utilisé le seuil de 4,62 chez les hommes et de 4,47 chez les femmes (120).

7.1.5. RAPPORT TG HDL

Le ratio triglycérides/HDL (TG/HDL) est un indicateur couramment utilisé pour évaluer le risque de résistance à l'insuline et de maladies cardiovasculaires (121), un seuil de 3 a été utilisé pour définir l'insulinorésistance (122).

8. Dépistage

La MASLD est souvent silencieuse ce qui induit le plus souvent un diagnostic tardif.

8.1. Dépistage de la stéatose

Les recommandations récentes proposent des stratégies de dépistage du MASLD associé à une fibrose hépatique chez les individus présentant des facteurs de risque cardio-métaboliques (**Tableau 1**), des anomalies des enzymes hépatiques et/ou des signes radiologiques de stéatose hépatique.

La présence de stéatose dans la population générale n'est pas associée à une augmentation cliniquement significative du risque d'effets indésirables liés au foie, ce qui plaide fortement contre le dépistage systématique de la stéatose hépatique (SLD) à l'échelle de la population(8).

L'élévation des enzymes hépatiques, en particulier des aminotransférases, est associée à une augmentation de la mortalité liée au foie. Un individu est considéré comme présentant des enzymes hépatiques dépassées lorsque le taux d'alanine aminotransférase (ALT) 33 U/L chez les hommes et 25 U/L chez les femmes (123,124). Cependant, des patients atteints de MASLD peuvent avoir des taux normaux d'aminotransférases tout en présentant une stéatohépatite sévère, susceptible d'évoluer vers une fibrose avancée ou une cirrhose.

8.2. Dépistage de la fibrose hépatique

Nous ne procédons pas au dépistage de la fibrose hépatique avancée liée à la MASLD dans la population générale (13). Cependant, une question se pose : faut-il procéder au dépistage des personnes qui présentent un risque accru de fibrose hépatique avancée en raison d'une affection associée, comme le diabète de type 2 ou un autre facteur de risque métabolique, déjà sus cités dans le chapitre FDR.

Selon les lignes directrices de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (13) le dépistage de la fibrose avancée dans les groupes à haut risque suivants est recommandé chez :

- Parents au premier degré de patients atteints de cirrhose(125).
- Personnes obèses présentant au moins une comorbidité liée à l'obésité (par exemple, dyslipidémie) (126).
- Personnes ayant une consommation d'alcool modérée ou élevée (c'est-à-dire qu'une consommation modérée d'alcool a été définie comme étant de 20 à 50 g par jour pour les femmes et de 30 à 60 g par jour pour les hommes).
- Patients atteints de diabète sucré de type 2 (127,128).

Il est recommandé de suivre une approche progressive en plusieurs étapes selon les recommandations de l'EASL, EASD, EASO. (8) (Figure 14).

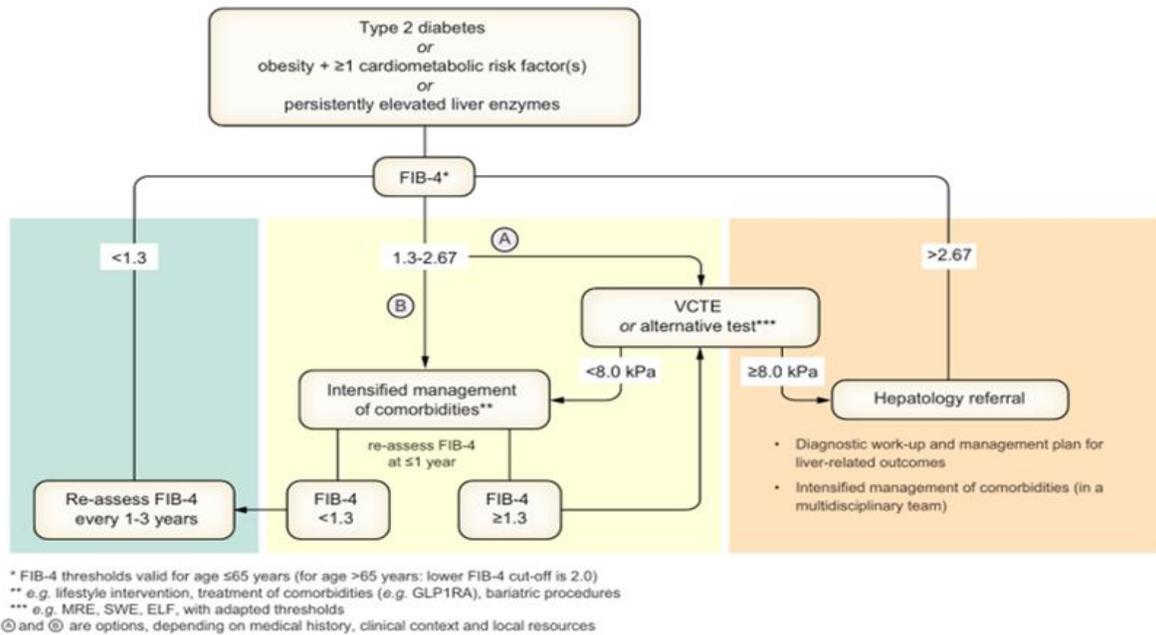


Figure 14. Stratégie proposée pour l'évaluation non invasive du risque de fibrose avancée et des conséquences hépatiques chez les personnes présentant des facteurs de risque métaboliques.

Un nouvel algorithme de dépistage de la fibrose hépatique a été proposé par la Société chinoise d'hépatologie, mentionné sur la (Figure 15) (129).

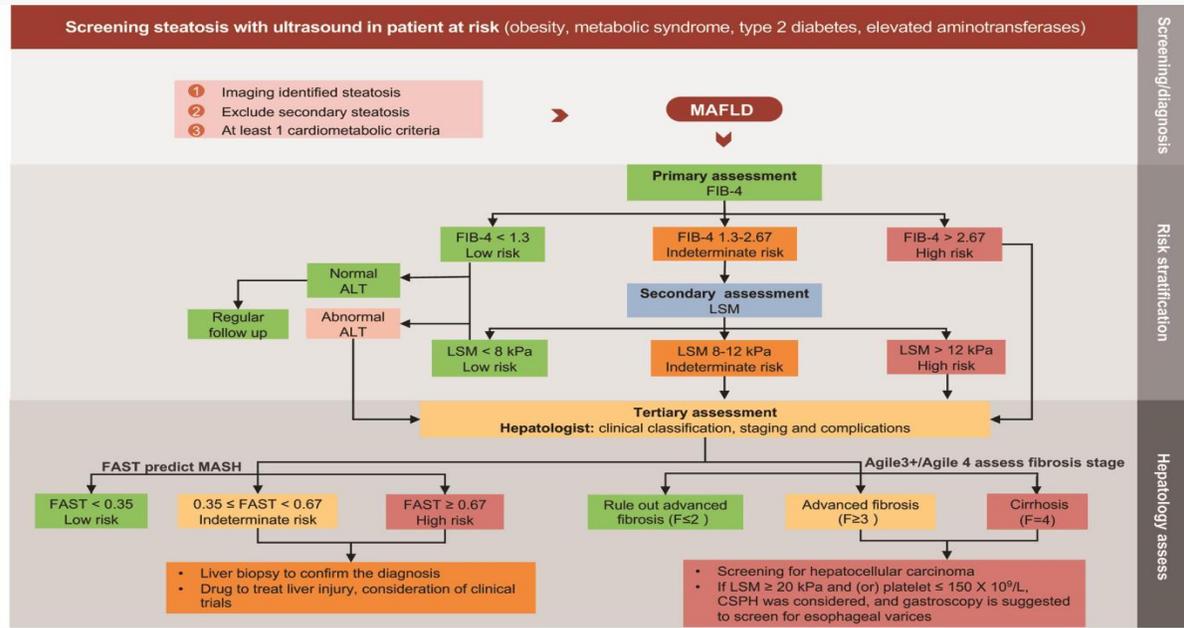


Figure 15. Dépistage, diagnostic et évaluation de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique.

9. Diagnostic de la MASLD

9.1. Circonstances de découverte

La majorité des patients atteints de MASLD sont asymptomatiques, parfois avec une hépatomégalie liée à la stéatose. En cas de MASH, certains rapportent fatigue, malaise général ou gêne de l'hypochondre droit. Les formes asymptomatiques sont souvent découvertes fortuitement, lors d'examens biologiques, d'imagerie ou de complications. La cytolysé hépatique, modérée (<5x N) et prédominant sur les ALAT, peut s'accompagner d'un rapport ASAT/ALAT >1, suggérant une cirrhose. Un taux normal de transaminases n'exclut pas une forme sévère de NAFLD. En cas de cytolysé importante, d'autres causes d'hépatopathie doivent être éliminées.

L'hyperferritinémie observée est généralement inférieure à 1 000 µg/L, avec un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 45 %. Il est toutefois nécessaire d'éliminer les causes secondaires d'hyperferritinémie, telles que l'alcoolisme chronique, le syndrome inflammatoire,

l'hyperthyroïdie, les cancers, les hémopathies, l'hémolyse ou encore la myolyse. Par ailleurs, une ferritine sérique supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale chez les patients atteints de MASLD a été associée à un risque accru de stéato-hépatite et de fibrose avancée. (130).

9.2. Diagnostic positif

Une MASLD peut être suspectée chez les patients qui remplissent l'un des critères suivants (131) :

- Stéatose hépatique à l'imagerie.
- Élévation inexplicée des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT] et aspartate aminotransférase [AST]).
- Deux ou plusieurs facteurs de risque métaboliques (par exemple, obésité, dyslipidémie, diabète de type 2 pré- ou établi, hypertension).
- Parent au premier degré d'un patient atteint de cirrhose MASLD.

La fréquence de cette pathologie nécessite de disposer d'outil de diagnostic et de quantification simple.

9.2.1. Méthodes d'imagerie

9.2.1.1. Échographie

9.2.1.1.1. Approche semi quantitative

Le diagnostic échographique est basé sur l'augmentation de l'absorption et de la réflexion ultrasonore engendrée par la surcharge stéatosique. L'aspect hyperéchogène est un marqueur de la stéatose qui peut être apprécié visuellement en le comparant à l'échogénicité du cortex rénal.

Toutefois, elle présente plusieurs problèmes qui limitent son rôle dans la pratique clinique :

- Cette mesure n'est pas quantitative et ne peut donc pas être utilisée pour la surveillance de l'évolution de la stéatose dans le temps ;

- L'accord inter observateur est mauvais, notamment pour la stéatose de faible abondance [10];
- La sensibilité est limitée pour le diagnostic de stéatose de faible abondance (s0 vs s1) [11];
- Elle ne peut être appliquée s'il existe une pathologie rénale associée.

En pratique, en réalisant une coupe échographique foie-rein, la stéatose est classée visuellement en 4 grades : absente, faible, modérée et sévère (**Figure 16**).

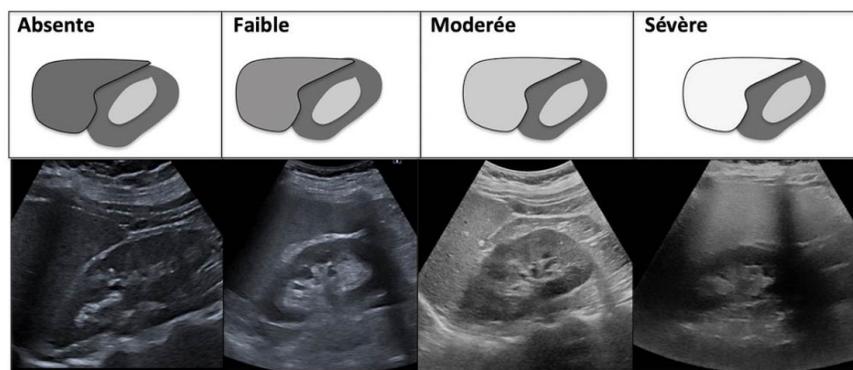


Figure 16. Approche semi-quantitative pour l'évaluation de la stéatose hépatique.

Sur une méta-analyse de 49 études, 4720 participants ont été inclus afin de fournir des tableaux croisés de l'échographie par rapport à l'histologie. La sensibilité globale était de 84,8 % et une spécificité de 93,6%, de l'échographie pour la détection de la stéatose hépatique modérée à sévère, par rapport à l'histologie (étalon-or). La sensibilité et la spécificité de l'échographie étaient similaires à celles d'autres techniques d'imagerie (c.-à-d., tomодensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) (132).

L'étude menée par Fernando Bril et al a montré que la sensibilité optimale de l'échographie hépatique a été atteinte à une teneur en graisse hépatique $\geq 12,5$ %, ce qui suggère qu'en dessous de ce seuil, l'échographie hépatique est moins sensible(133).

Les limites de L'échographie : hyperéchogénicité hépatique peut être retrouvée dans d'autres surcharges hépatiques telles que la fibrose (mais l'hyperéchogénicité est souvent plus modérée et il existe des signes associés de fibrose) ou la glycogénose (mais ce type de maladie est rare) (134).

9.2.1.1.2. Approche quantitative

La méthode peut être sensibilisée en utilisant la mesure de l'index hépatorénal (hepato-renal index, HRI). Elle consiste à positionner 2 régions d'intérêt (region of interest – ROI) un rapport d'intensité de signal mesuré par des ROI placées, à la même profondeur, sur le foie et sur le cortex rénal (**Figure17**).

Les valeurs seuils de ce rapport hépatorénal pour affirmer l'existence d'une stéatose supérieure à 10 % (grade histologique) varient de 1,23 à 1,49 suivant les études (134).

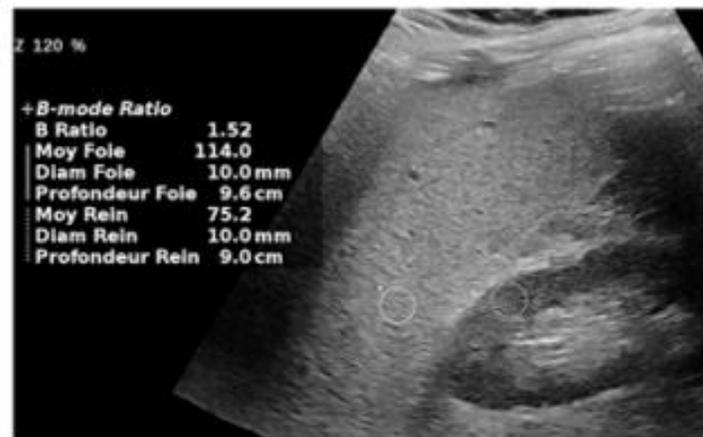


Figure 17. Mesure du rapport d'intensité de signal mesuré dans des ROI entre le foie et le cortex rénal.

9.2.1.2. Mesure du coefficient d'atténuation (ATT)

La mesure du coefficient d'atténuation (ATT) est une méthode de mesure non invasive et quantitative de la graisse hépatique utilisée dans la pratique clinique. La valeur de l'ATT est significativement associée au grade de stéatose histologique(135).

Un $ATT \geq 0,665$ a montré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 90 % dans le diagnostic de la stéatose modérée à sévère(136).

Des valeurs médianes de l'ATT pour les grades de stéatose S0, S1, S2 et S3 étaient de 0,55, 0,63, 0,69 et 0,85 dB/cm/MHz, respectivement(137).

La précision diagnostique de l'ATT pour le grade de stéatose histologique est équivalente au paramètre d'atténuation contrôlé (CAP), et l'ATT a un taux d'échec de mesure inférieur à celui du CAP car l'ATT peut être mesuré sur une image en mode B avec l'emplacement exact de la région d'intérêt.

9.2.1.3. Mesure du paramètre d'atténuation contrôlé (CAP)

Mesure le degré d'atténuation échographique de la stéatose, de façon concomitante que l'élasticité hépatique en utilisant la sonde M ou XL du Fibroscan. Les résultats sont exprimés en décibels par mètre (dB/m) avec des valeurs comprises entre 100 et 400 dB/m. Une méta-analyse récente(138), le CAP avait une bonne performance (AUROC : 0,82) pour la détection de la stéatose ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de NAFLD (n=1 277) par la sonde M ou XL. Le seuil de détection de la stéatose hépatique rapporté dans la littérature varie de 222 décibels par mètre (dB/m) dans une cohorte de patients atteints d'hépatite C chronique à 294 dB/m dans une méta-analyse de patients atteints de MASLD(139). Des valeurs de $CAP > 275$ dB/m ont une sensibilité et une valeur prédictive élevées ($> 90\%$) pour la détection d'une stéatose $\geq 5\%$ (140).

9.2.1.4. Scanner

La densité du tissu graisseux est inférieure à celle du foie sain. Ainsi, une surcharge stéatosique peut être diagnostiquée au scanner, mais elle doit déjà être importante. On considère ainsi que le scanner est capable de diagnostiquer des surcharges supérieures à 30 % (quantification histologique) (141).

Cette technique ne peut être utilisée comme outil de quantification ou de suivi car elle est à la fois imprécise et irradiante. Une exception est son utilisation systématique lors du bilan scanner corps entier d'un potentiel donneur vivant (134).

9.2.1.5. IRM

9.2.1.5.1. SpectroMR (SRM)

La plus performante pour une quantification exacte et certaine de la stéatose (142) . Le module multivoxel à 3T est l'idéal. L'utilisation de la spectroMR n'est pas de pratique quotidienne pour la quantification de la stéatose(134).

9.2.1.5.2. Méthodes multiécho

Sont devenues le nouveau standard pour la quantification de la stéatose hépatique. Il est important d'avoir des temps d'écho (TE) adaptés au champ magnétique. Ainsi, le premier TE en opposition de phase est de 2,4 ms à 1.5T et de 1,2 ms à 3T. Il est important de se rappeler que la présence de fer interfère avec la mesure de la stéatose et qu'en cas de forte surcharge, les mesures ne sont plus fiables. Il est donc indispensable de ne pas regarder que le pourcentage de stéatose fourni par le logiciel, mais vérifier que :

- Les TE de la séquence sont corrects ;
- Les images en phase et en opposition de phase sont logiques avec une chute de signal sur l'opposition de phase qui est l'écho le plus précoce, donc cette chute ne peut s'expliquer par la présence de fer(134).

9.2.1.5.3. L'IRM PDFF (proton density fat fraction)

Le « PDFF » est défini comme le rapport de la densité des protons mobiles des triglycérides et de la densité totale des protons des triglycérides mobiles et de l'eau mobile. L'IRMPDFF est un biomarqueur d'imagerie qui permet une évaluation quantitative précise, répétable et reproductible de la graisse hépatique sur l'ensemble du foie(143).

Dans une étude où quarante-sept patients ayant subi une biopsie hépatique et une IRM par les deux méthodes PDFF et SMR pour une évaluation de la stéatohépatite non alcoolique (MASH) : L'IRM-PDFF et la MRS avaient une très forte corrélation ($P < 0,001$), ainsi qu'une très forte corrélation avec les deux méthodes histopathologiques réalisées (intelligence artificielle et le pathologiste) $P < 0,001$ (144).

9.2.2. Scores clinicobiologiques

Afin d'identifier des approches plus simples et plus rentables pour diagnostiquer la NAFLD, plusieurs scores basés sur des paramètres biochimiques et cliniques facilement mesurables, tels que l'indice de stéatose hépatique (FLI) (145), l'indice de stéatose hépatique (HSI)(146), le produit d'accumulation lipidique (LAP)(147) et le score de graisse hépatique NAFLD (LFS)(148), ont été développés.

9.2.2.1. FLI (Fatty Liver Index)

C'est un outil non invasif utilisé pour détecter d'un excès de graisse dans le foie, il se compose de (TG, IMC, TT et GGT).

$$\text{FLI} = \frac{(e^{0,953 \times \log e(\text{TG})} + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \log e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{TT} - 15,745)}{(1 + e^{0,953 \times \log e(\text{TG})} + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \log e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{TT} - 15,745)} \times 100$$

Interprétation :

- $\text{FLI} < 30$: absence de stéatose hépatique (SN = 87%).
- $30 \leq \text{FLI} < 60$: non concluant.
- $\text{FLI} \geq 60$: présence de stéatose hépatique (SP = 86%).

9.2.2.2. HSI (Hepatic Steatosis Index)

C'est un indice simple composé de tests de laboratoire standard et de paramètres anthropométriques (ASAT, ALAT, IMC, DT2, Sexe).

$$\text{HSI} = 8 \times \text{ALAT/ASAT} + \text{IMC} (+ 2 \text{ si DT2}, + 2 \text{ si femme})$$

Interprétation :

- HSI < 30 : exclusion de la NAFLD (sensibilité de 93,1%).
- HSI > 36 : présence de la NAFLD (spécificité de 92,4).

9.2.2.3. LAP (Lipid Accumulation Product)

Le LAP, développé comme marqueur du risque, s'est également révélé être un prédicteur simple et raisonnablement précis de la stéatose hépatique échographique (149). Le score est composé d'un paramètre anthropométrique (Tour de taille) et du taux des triglycérides (TG).

$$\text{Homme : LAP} = [\text{TT (cm)} - 65] [\text{TG (mmol/l)}]$$

$$\text{Femme : LAP} = [\text{TT (cm)} - 58] [\text{TG (mmol/l)}]$$

Des valeurs croissantes de LAP sont associées à des degrés croissants de stéatose hépatique.

9.2.2.4. NAFLD-LFS

Il s'agit d'un outil de prédiction non invasif qui reflète la teneur en graisse du foie en cas de la NAFLD. Il se compose de (syndrome métabolique, DT2, Insulinémie, ASAT et ALAT) et calculé par la formule :

$$\text{LFS} = -2,89 + [1,18 \times \text{MetS (Oui : 1, Non : 0)}] + [0,45 \times \text{diabète sucré (Oui : 2, Non : 0)}] + [0,15 \times \text{insuline}] + [0,04 \times \text{AST}] - [0,94 \times (\text{AST/ALT})]$$

Interprétation :

- NAFLD-LFS < -0,64 : exclusion de la NAFLD.
- NAFLD-LFS > -0,64 : présence de la NAFLD (sensibilité de 86 % et une spécificité de 71 %).

Le FLI était préférable dans le contexte de la population dite générale (IMC<25), tandis que le LFS a donné les meilleurs résultats dans le contexte à haut risque (DT2 , hypertriglycéridémie), le LAP a obtenu les meilleurs résultats chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie (150).

Les performances diagnostiques de ces tests sont difficilement comparables car ils ont été développés à partir d'examen de référence différents (grade histologique de stéatose, SRM ou échographie). De manière générale, la précision de ces scores est inférieure à celles des biomarqueurs d'imagerie(151).

9.2.2.5. Steatotest

D'autres scores Clinicobiologiques ont été proposés pour la détection de la stéatose, tel que Le Steatotest® nécessite le dosage de l' α 2-macroglobuline, de l'haptoglobine, de l'apolipoprotéine A1, de la bilirubine totale, de la γ -glutamyl-transpeptidase, de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol et de l'ALAT. Les paramètres sont ajustés sur l'âge, le sexe, le poids et la taille du patient.

9.2.3. Biopsie hépatique

L'histologie est une méthode semi-quantitative qui consiste à donner en pourcentage le rapport du nombre d'hépatocytes contenant des vacuoles de triglycéride par rapport au nombre d'hépatocytes totaux ; et ce sans tenir compte du nombre et de la taille des vacuoles (**Tableau 7, Figure 18**). Outre son caractère invasif non adapté à l'ampleur de l'affection et non répétable pour le suivi, est un échantillonnage hépatique très focal, alors que la distribution de graisse peut être très hétérogène chez certains patients.

Tableau 6. Quantification histologique : pourcentage d'hépatocyte contenant des vacuoles de stéatose.

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

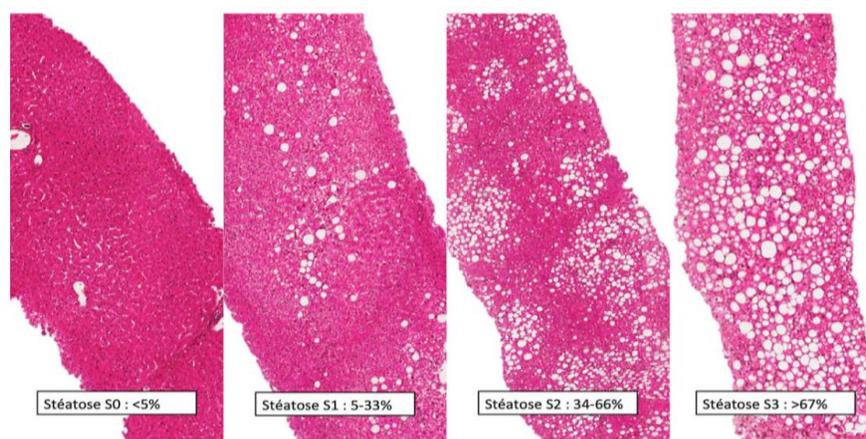


Figure 18. Classification de la stéatose selon Brunt.

La biopsie hépatique dans un but diagnostique est réservée généralement aux patients suspectés de MASLD si le diagnostic reste incertain malgré les tests de laboratoire et d'imagerie ou si une autre étiologie est suspectée, ou si les tests non invasifs de dépistage de la fibrose avancée ne sont pas concluants.

Les résultats histologiques des patients atteints de MASLD comprennent l'un des éléments suivants (152) :

- Stéatose seule.
- Stéatose avec inflammation lobulaire ou portale, sans ballonnement des hépatocytes.
- Stéatose avec ballonnement des hépatocytes mais sans inflammation.

L'histologie hépatique est aussi utilisée pour évaluer la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). Bien que les méthodes d'imagerie puissent détecter la stéatose, l'imagerie est moins fiable que l'histologie pour identifier la MASH (153,154).

Cependant son utilisation est limitée par le risque d'événements indésirables liés à la biopsie (par exemple, saignement), ses contrindications et le coût.

Le diagnostic histologique de MASH nécessite la présence d'une stéatose hépatique associée à une dégénérescence ballonnisante des hépatocytes et une inflammation lobulaire hépatique

(généralement dans la zone acineuse 3) (152). La fibrose n'est pas nécessaire au diagnostic de MASH mais peut être observée (**Figure 19**).

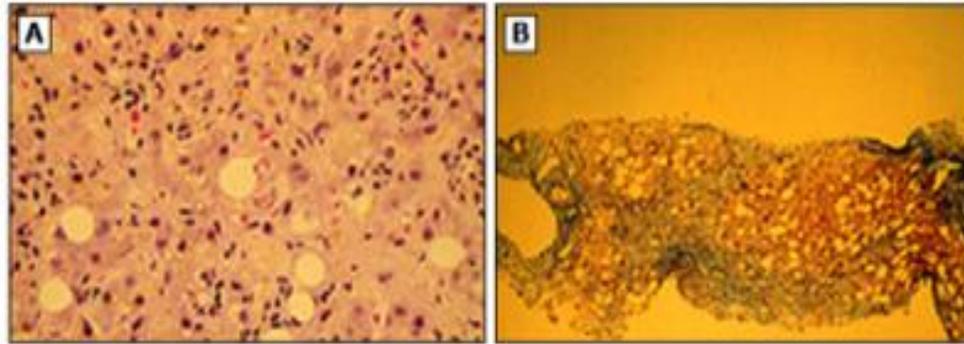


Figure 19 : Modifications histologiques de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH)

(A) L'hépatocyte au centre contient une grande vacuole de graisse et des brins éosinophiles profondément colorés d'hyaline cytoplasmique. De nombreux neutrophiles et cellules phagocytaires contenant un matériau pigmenté brun doré (composants biliaires et débris cellulaires) sont présents dans les sinusoides.

(B) MASH avec cirrhose. La coloration au trichrome montre des nodules en régénération avec de la graisse entourée de tissu fibreux.

Les résultats histologiques supplémentaires de la MASH comprennent (155–157) :

- Corps apoptotiques (acidophiles).
- Inflammation portale chronique légère.
- Dépôt de collagène périsinusoïdal pouvant entraîner une accentuation de la zone 3 selon un motif en « grillage à poules » (lié au dépôt de collagène et d'autres fibres de la matrice extracellulaire le long des sinusoides de la zone 3 et autour des hépatocytes).
- Fibrose portale sans fibrose périsinusoïdale ou péricellulaire.
- Corps de Mallory-Denk (anciennement appelés corps de Mallory ou corps hyalins de Mallory).
- Mégamitochondries.
- Noyaux glycogénés (vacuolisés) dans les hépatocytes périportaux (rarement observés dans la stéatohépatite associée à l'alcool).
- Lipogranulomes lobulaires.

- Cellules de Kupffer résistantes à la diastase PAS.
- Sidérose hépatique (généralement légère) impliquant les hépatocytes périportaux ou les cellules réticuloendothéliales panacineuses.
- La cirrhose, qui est un résultat final de la MASH et est généralement macronodulaire.

Le score d'activité de la NAFLD (NAS) est un score histologique validé qui est utilisé pour évaluer l'activité de la maladie chez les patients atteints de MASLD (158) (**Tableau 9**).

Tableau 7. Non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS).

Score d'activité de la stéatose hépatique non alcoolique (NAS)

Fonctionnalité	Points	Critères
A. Stéatose	0	<5%
	1	5 à 33%
	2	>33 à 66%
	3	>66%
B. Inflammation lobulaire	0	Aucun
	1	<2 foyers par champ 200X
	2	2 à 4 foyers par champ 200X
	3	>4 foyers par champ 200X
C. Ballonnisation hépatocytaire	0	Aucun
	1	Peu de cellules en ballonnement
	2	Nombreuses cellules/gonflement important

Dans l'étude originale qui a dérivé le NAS :

- Les scores de 0 à 2 : considérés comme non diagnostiques de MASH.
- Les scores de 3 à 4 : répartis de manière égale entre ceux considérés comme non diagnostiques, limites ou positifs pour MASH.
- Et les scores de 5 à 8 : largement considérés comme diagnostiques de MASH.

À mesure que la fibrose évolue vers la cirrhose, la stéatose et l'inflammation peuvent ne pas être identifiées de manière fiable. Cependant, les patients atteints de cirrhose et de facteurs de risque métaboliques ou d'un syndrome métabolique peuvent être classés comme ayant une cirrhose liée à la MASLD plutôt qu'une cirrhose cryptogénique (159,160).

9.3. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel de la MASLD comprend d'autres affections associées à la stéatose hépatique, en particulier chez les patients adultes qui ne présentent pas de facteurs de risque métaboliques (**Tableau 10**) (8).

Tableau 8. SLD due à des étiologies autres que MASLD, MetALD ou ALD (8)

Condition	Clinical/lab/histological findings	Diagnostic criteria
Hepatitis C virus-associated steatotic liver (genotype 3)	Low triglycerides, HCV genotype 3	HCV antibody with reflex testing HCV RNA and HCV genotype
Drug-induced liver disease (DILI)	Mostly microvesicular SLD	Investigate for drug intake: <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids • Tamoxifen • Amiodarone • Irinotecan • Methotrexate • Lomitapide • Valproate • 5-Fluorouracil Liver biopsy for confirmation
Hypobetalipoproteinaemia	Low triglycerides and cholesterol, fat malabsorption, vitamin A deficiency	ApoB level, genetic testing (<i>APOB</i> , <i>MTP</i> , <i>PCSK-9</i> , targeted panel sequencing)
Lipodystrophy	Accumulation of fat in the visceral area and in the muscle (generically inherited or induced by HAART therapy)	CT scan or MRI, targeted panel sequencing for congenital lipodystrophies, MRI
LAL deficiency (Wolman disease, cholesteryl ester storage disease-CESD)	Elevated LDL-C and triglycerides, low HDL-C, hypersplenism, advanced fibrosis in young age, predominately microvesicular steatosis	Enzyme assay, genetic testing (LIPA)
Pregnancy associated	HELLP syndrome Acute onset	Elevated liver enzymes and low platelets, haemolysis, SLD at abdominal ultrasound
Wilson disease	Younger age, neuropsychiatric symptoms, low ceruloplasmin	24-h urine copper excretion; quantitative copper on liver biopsy, genetic testing (<i>ATP7B</i>)
Nutrient deficiency/malnutrition	Parenteral nutrition, bypass surgeries, bariatric surgery, anorexia	Nutrient levels
Celiac disease	Diarrhoea, iron deficiency, vitamins deficiency	Tissue transglutaminase IgA, duodenal biopsy
Endocrine diseases	Hypothyroidism, PCOS, growth hormone (GH) deficiency, panhypopituitarism (primary or secondary)	TSH, FT4, FT3, endocrine testing
Other inherited metabolic conditions	Early age and severe onset, absence of triggering factors, systemic involvement, positive history of advanced disease in first degree relatives	Targeted panel sequencing, whole exome sequencing (WES)

ALD, alcohol-related liver disease; ApoB, apolipoprotein B; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; HCV, hepatitis C virus; HAART, highly active antiretroviral therapy; HELLP, haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets; LAL, lysosomal acid lipase; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; PCOS, polycystic ovary syndrome; SLD, steatotic liver disease; TSH, thyroid-stimulating hormone.

9.4. Diagnostic de sévérité

L'objectif de la stadification des patients atteints de MASLD est de déterminer la gravité de la fibrose qui est le facteur le plus important pour déterminer le stade de la maladie, évaluer le

pronostic du patient et prédire les réponses au traitement. Les patients seront évalués à l'aide de méthodes non invasives et la biopsie hépatique sera réservée à ceux dont les résultats ne sont pas concluants.

L'EASL (European Association for the Study of the Liver) recommande des combinaisons de tests sanguins ou des combinaisons de tests sanguins avec des techniques d'imagerie mesurant les propriétés mécaniques et/ou la teneur en graisse hépatique doivent être utilisés pour la détection de la fibrose car leur précision diagnostique est supérieure aux tests enzymatiques hépatiques standard (AST, ALT) (8).

9.4.1. TESTS SÉROLOGIQUES

9.4.1.1. Tests sanguins simples

Les scores suivants ont été décrits dans la littérature et ont été testés dans plusieurs études pour leur pouvoir prédictif de la fibrose :

9.4.1.1.1. Fib-4

FIB-4 = âge x AST/(numération plaquettaire x $\sqrt{\text{ALT}}$) (âge en années, ALT et AST en U/L et numération plaquettaire en 10^9 /L) (161,162)

Interprétation :

- Fib-4 <1,3 exclue la fibrose hépatique avec VPN de 94,7 % et une sensibilité de 74,3 %.
- 1,3 < Fib-4 < 2,67.
- Fib-4 > 2,67 : présence de cirrhose.

9.4.1.1.2. APRI

C'est un marqueur non invasif simple pour la prédiction de la fibrose avancée (une sensibilité de 90 %, une spécificité de 89 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 97 % avec une précision diagnostique (PD) de 90 %)(163). Il est calculé par la formule :

APRI = ASAT (UI/L) / Limite normale supérieure ASAT (UI/L) / Plaquettes (109/l) x 100
(164)

Interprétation et valeurs seuils (165,166)

- APRI < 0,5 : exclusion de fibrose (sensibilité de 90 %).
- $0,5 \leq \text{APRI} < 1,5$: Fibrose F1 F2 associée à un type du dommage au foie.
- APRI $\geq 1,5$: F3, Cirrhose.

9.4.1.1.3. NFS

Il combine six variables facilement disponibles (âge, IMC, hyperglycémie, numération plaquettaire, ALB et le rapport ASAT/ALAT) et est calculé par une formule :

NFS = -1,675 + 0,037 x Age (année) + 0,094 x IMC (kg/m²) + 1,13x diabète (oui=1, non=0) + 0,99 x ASAT/ALAT – 0,013 plaquettes (x10⁹/l) – 0,066 x albumine (g/l) (167)

Interprétation :

- NFS < -1,455 = absence de cirrhose.
- $-1,455 < \text{NFS} < 0,676$ = score indéterminé.
- NFS > 0,676 = présence de cirrhose.

9.4.1.1.4. eLIFT (Easy Liver Fibrosis Test)

eLIFT est la somme des valeurs attribuées pour l'âge, le sexe, l'AST, la GGT, la numération plaquettaire et le temps de Quick (%) : âge (années) : < 40 = 0, $\geq 40 = 3$; sexe : femme = 0, homme = 1 ; AST (UI/L) : < 35 = 0, 35-69 = 2, $\geq 70 = 4$; GGT (UI/L) : < 35 = 0, 35-89 = 1, $\geq 90 = 2$; numération plaquettaire (10⁹ /L) : $\geq 250 = 0$, 170-249 = 1, < 170 = 4 ; Temps de Quick (%) : $\geq 97 = 0$, 84-96 = 2, < 84 = 4. (168)

Interprétation (les valeurs seuils diffèrent selon les études) :

Dans l'étude Zongguo Yang et al (168)

- eLIFT > 8 prédit une inflammation \geq stade 2.
- eLIFT > 9 prédit une fibrose \geq stade 2.

Dans l'étude R. Tababi et al (163)

- Un eLIFT \leq 6,5 (sensibilité de 86 %, une spécificité de 89 %, une VPP de 97 % et une PD de 87 %).

9.4.1.1.5. FNI (Fibrotic Nash Index)

Le FNI est un score non invasif précis, simple et abordable qui peut être utilisé pour dépister la NASH fibrotique chez les personnes atteintes de dysmétabolisme dans les soins de santé primaires (169), calculé selon la formule :

$$\text{FNI} = e^x / (1 + e^x) \quad (\text{où } x = -10,33 + 2,54 * \ln(\text{AST}) + 3,86 * \ln(\text{HbA1c}) - 1,66 * \ln(\text{HDL mg/dL}))$$

Interprétation :

- FNI \leq 0,10 exclue la MASH (sensibilité \geq 89%, VPN 93%).
- FNI \geq 0,33 confirme une NASH (spécificité \geq 90%, VPP 57%).

9.4.1.1.6. BARD

Le score se calcule par addition de : AST/ALT \geq 0,8 (2 pts) ; un IMC \geq 28 (1pt) ; et diabète (1 point).

Interprétation(166) :

- Les scores BARD égaux à 0 ou 1 risque faible de fibrose avancée.
- Un score de BARD 2-4 : fibrose significative (VPN de 96 %).

9.4.1.1.7. L'indice de FORNS

$$\text{FORNS Index} = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{numération plaquettaire}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{âge}) - 0,014 \times (\text{cholestérol total})$$

Interprétation(26,170) :

- FORNS < 4,2 : probabilité de fibrose F0-F1 de 71,4% (exclue au moins une fibrose significative (\geq F2)).
- FORNS > 6,9 : probabilité de fibrose F2-F4 de 78,6%.

9.4.1.1.8. King

$$\text{King} = \text{âge} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR/numération plaquettaire (10}^9\text{/L)}$$

Interprétation :

- Un seuil de 7,93 a montré une sensibilité de 90,91 % et une spécificité de 73,99% (171).

9.4.1.1.9. AST/ALT

Le rapport AST/ALT est d'environ 0,8 chez les sujets normaux.

Un rapport AST/ALT>1= Fibrose avancée (172).

9.4.1.1.10. GAR

$$\text{GGT (UI/L)} / \text{albumine (g/L)}$$

Interprétation :

- La valeur GAR de > 1,28 a révélé une sensibilité de 72,73 % et une spécificité de 46,4 % (171).

9.4.1.2. Tests sanguins spécialisés

FibroTest, FibroSure et ActiTest : FibroTest et FibroSure sont des tests de propriétaires identiques commercialisés sous des noms différents en Europe et en Amérique, respectivement. Le FibroTest consiste à évaluer l'alpha-2-macroglobuline, l'alpha-2-globuline (haptoglobine), la gammaglobuline, l'apolipoprotéine A1, la GGT et la bilirubine totale(173). Il prend également en compte l'âge et le sexe du patient.

L'ActiTest est une modification du FibroTest qui intègre l'ALT et reflète à la fois la fibrose hépatique et l'activité nécro-inflammatoire.

Hepascore : L'Hepascore repose sur une combinaison de bilirubine, de GGT, d'acide hyaluronique, d'alpha-2-macroglobuline, d'âge et de sexe.

ELF : un biomarqueur sérique avancé, marquant des marqueurs spécifiques de la fibrose, tels que l'acide hyaluronique, le peptide amino-terminal du procollagène III (PIIINP) et l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases-1 (TIMP-1) Il est particulièrement utile lorsque les tests non invasifs initiaux, comme le FIB-4 ou le NAFLD Fibrosis Score, produisent des résultats incertains ou lorsqu'une stadification plus précise de la fibrose est requise (129). Ce test a démontré une performance diagnostique supérieure dans différentes populations, notamment celles atteintes de MASLD ou d'hépatite B chronique (174,175).

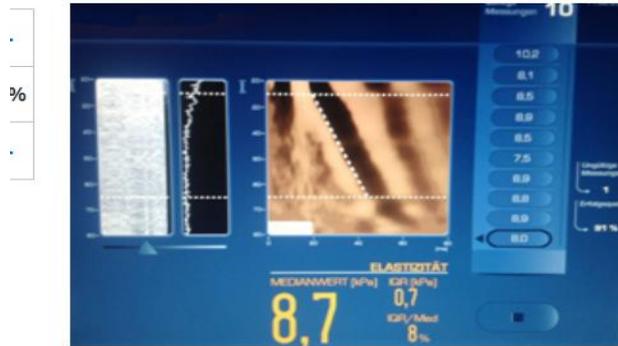
9.4.2. Les examens d'imagerie « élastométrie hépatique »

L'élastographie permet d'estimer la rigidité du foie en appliquant des ondes mécaniques et en mesurant leur vitesse de propagation à travers les tissus à l'aide de l'imagerie. Les options de modalité comprennent :

9.4.2.1. Élastographie transitoire (TE, Fibroscan®)

Une source de vibrations mécaniques est appliquée au tissu et les ondes de cisaillement créées par l'excitation sont mesurées à l'aide d'un détecteur à ultrasons (**Figure 20**). Au cours de

l'examen d'imagerie, l'opérateur de l'échographie doit acquérir au moins dix mesures valides avec un rapport IQR/M < 0,30. (176,177) L'élastographie transitoire n'offre pas de guidage par imagerie morphologique car le détecteur à ultrasons est unidimensionnel (1D), les seuils diagnostic sont représentés dans le (Tableau 10).



Élastographie transitoire montrant la mesure de la rigidité hépatique en kilopascals (kPa) sur le côté gauche de l'écran. Une image en mode A est affichée pour aider l'opérateur à sélectionner la zone de mesure. Sur le côté droit, les valeurs de 10 mesures sont affichées avec la valeur moyenne représentée en bas de l'écran.

Figure 20. Élastographie transitoire.

Tableau 9. Seuils diagnostic de la fibrose hépatique par TE (178)

Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD ou NASH)	2 à 8 kPa	F0 à F1	Est normal.
	8 à 12 kPa	F1 F2	Fibrose minime
	12 kPa et plus	F3 F4	Fibrose avancée , cirrhose.

Le score FibroScan-AST (FAST)

Est un score composite qui combine la mesure de la cardiopathie hépatique par VCTE avec les niveaux sériques d'aspartate aminotransférase (AST) pour évaluer le risque de fibrose avancée et de MASH. Selon une méta-analyse (44, 45), le score FAST a démontré une sensibilité et une spécificité globales de 89 % pour identifier le MASH fibrotique, avec une valeur prédictive négative (VPN) de 092% et VPP de 65% (179,180).

9.4.2.2. L'imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI)

C'est une technique basée sur les ultrasons qui, en évaluant la vitesse de propagation des ondes, permet d'évaluer la rigidité des tissus pour estimer la fibrose hépatique(181). Le détecteur à ultrasons est 1D.

Les performances diagnostiques de l'ARFI et du TE peuvent être comparables pour la détection de la fibrose hépatique à un stade précoce et tardif(182).

9.4.2.3. Élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelle

Le détecteur est constitué d'un réseau linéaire, l'élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelle (2D-SWE) offre une imagerie simultanée en temps réel du tissu cible (**Figure 21**).

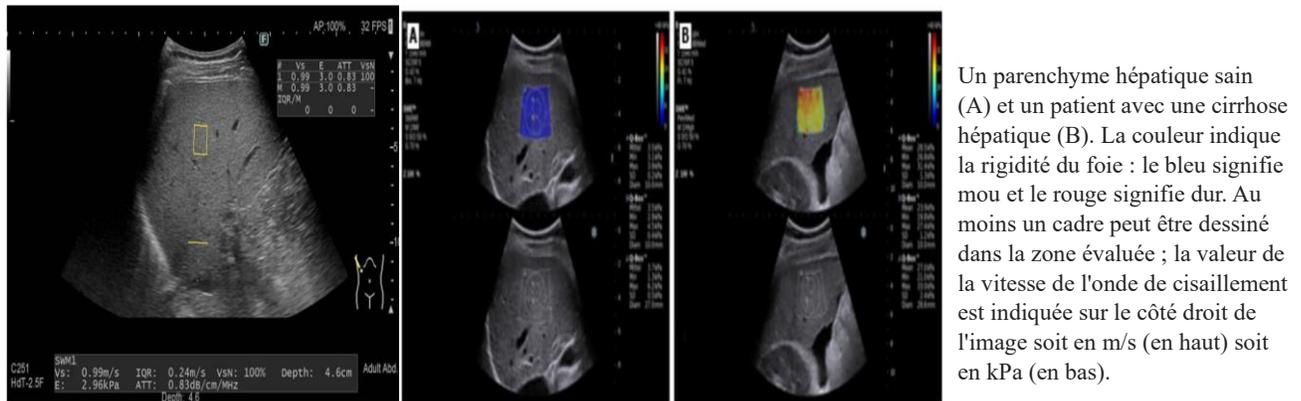


Figure 21. Elastographie bidimensionnelle.

Comme l'élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelle est intégrée aux mêmes échographes qui effectuent une échographie morphologique conventionnelle, les deux procédures peuvent être réalisées au cours de la même séance.

Le 2D-SWE permet de diagnostiquer avec précision la fibrose hépatique précoce chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique (183–185).

Les techniques ARFI-SWE sont soit des SWE ponctuels (pSWE), soit des SWE bidimensionnels (2D-SWE). (Figure 22).

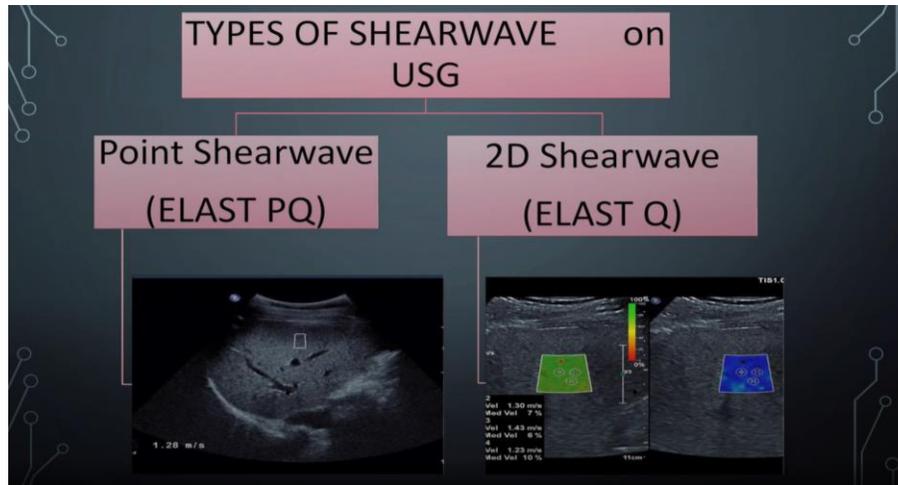


Figure 22. Les deux types du SWE : POINT et 2D.

Il est important de noter que la SWE mesure la rigidité et non la fibrose. Plusieurs facteurs augmentent la rigidité hépatique indépendamment de la fibrose hépatique. Ces facteurs sont : l'hépatite aiguë, les poussées de transaminases, les maladies hépatiques infiltrantes, la cholestase obstructive, la cardiopathie congestive et toute autre condition qui augmente le volume de sang dans le foie comme l'alimentation, l'exercice physique intense ou l'inspiration profonde (186,187) . (Voir Figure 23).

L'élasticité hépatique ne reflète pas que la fibrose hépatique

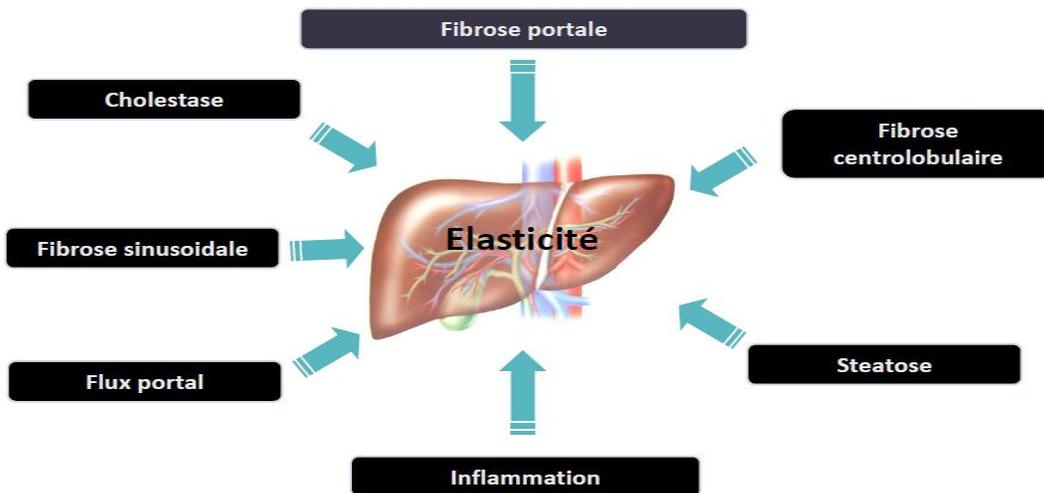


Figure 23. Facteurs influençant la rigidité hépatique (186,187)

Les valeurs de rigidité obtenues avec les techniques ARFI-SWE sont inférieures à celles obtenues avec VCTE, et la différence augmente à un niveau de rigidité plus élevé (187). De plus, différents systèmes US peuvent donner des valeurs différentes chez les mêmes sujets (187). Par conséquent, le même système US doit être utilisé pour le suivi. Ces différences ont été atténuées par les efforts du comité des biomarqueurs QIBA RSNA sur la vitesse des ondes de cisaillement (187). Comme pour le VCTE, une « règle des quatre » neutre du fournisseur (5-9-13-17-21 kPa) a été proposée pour l'évaluation du risque de gravité de la maladie hépatique avec les techniques ARFI-SWE (186,187).

- Des valeurs de rigidité allant jusqu'à 5 kPa (1,3 m/s) indiquent une forte probabilité d'absence de fibrose hépatique ;
- Les valeurs de rigidité inférieures à 9 kPa (1,7 m/s) excluent le diagnostic de "compensated advanced chronic liver disease" cACLD en l'absence d'autres signes cliniques connus, mais peuvent nécessiter des tests supplémentaires pour confirmation si des signes cliniques connus qui sont présents ;

- Les valeurs de rigidité ≥ 9 à ≤ 13 kPa (1,7–2,1 m/s) suggèrent une cACLD, mais nécessitent des tests supplémentaires pour confirmation ;
- Les valeurs de rigidité > 13 kPa (2,1 m/s) confirment une cACLD ;
- Les valeurs de rigidité > 17 kPa (2,4 m/s) suggèrent une « clinically significant portal hypertension » HPCS ;
- Les valeurs de rigidité > 21 kPa (2,6 m/s) indiquent une forte probabilité de HPCS.

Ces valeurs se rejoignent dans une autre publication (**Tableau 11**) (188).

Tableau 10. Les recommandations des seuils de rigidité hépatique obtenus par ARFI (188).

Liver Stiffness Value	Recommendation
≤ 5 kPa (1.3 m/sec)	High probability of being normal
< 9 kPa (1.7 m/sec)	In the absence of other known clinical signs, rules out cACLD. If there are known clinical signs, may need further test for confirmation
9–13 kPa (1.7–2.1 m/sec)	Suggestive of cACLD but need further test for confirmation
> 13 kPa (2.1 m/sec)	Rules in cACLD
> 17 kPa (2.4 m/sec)	Suggestive of CSPH

Note.—ARFI = acoustic radiation force impulse, cACLD = compensated advanced chronic liver disease, CSPH = clinically significant portal hypertension, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease.

Dans une autre méta-analyse de Herrmann (189) portant sur l'évaluation de la fibrose hépatique confirmée par biopsie à l'aide de l'élastographie bidimensionnelle, les points de coupure pour le 2D-SWM sont répertoriés dans le (**Tableau 12**).

Tableau 11. Points Cutoff pour 2D-SWE (189)

Stade de fibrose	Estimations de la coupure optimale (kPa)			
	Tout (n = 1134)	VHC (n = 379)	VHB (n = 400)	NAFLD (n = 156)
0, 1 contre 2	8.25	7.095	6.95	7.15
2 contre 3	9.15	9.15	8.15	9.15
3 contre 4	9.89	13.3	10.90	11.0

Le consensus de la « Society of Radiologists in Ultrasound » SRU a souligné que chez les patients atteints de MASLD, le seuil de cACLD peut être plus bas et qu'un suivi ou des tests supplémentaires chez ceux dont les valeurs sont comprises entre 7 et 9 kPa sont recommandés [23].

Une autre étude de Argalia et al (190) ayant confronté en une seule évaluation les données de la biopsie hépatique aux valeurs de l'élastométrie pSWE, les résultats étaient : la mesure médiane de la rigidité hépatique pour les stades de fibrose F0, F1, F2, F3 et F4 en utilisant le pSWE était respectivement de 4,2 (4,0-4,8) kPa, 4,7 (4,2-5,8) kPa, 5,1 (4,1-6,9) kPa, 8,5 (5,2-13,3) et 15,1 kPa. Les valeurs AUROC correspondantes de pSWE étaient respectivement de 0,717, 0,733, 0,908 et 1,000. Aucune association n'a été observée avec d'autres paramètres histologiques.

9.4.2.4. L'élastographie par résonance magnétique (ERM)

Peut également être réalisée pour mesurer la fibrose hépatique dans des centres disposant de la technologie et de l'expertise nécessaires. Contrairement à l'élastographie par ultrasons, l'ERM interroge l'ensemble du foie et ne se limite pas à un volume cible défini pour l'échantillonnage. Comme l'ERM est réalisée sur un scanner IRM conventionnel équipé de matériel et de logiciels supplémentaires, l'élastographie et l'imagerie morphologique peuvent être réalisées au cours de la même séance.

Avec l'IRM, les ondes mécaniques sont générées par un « pilote actif », généralement situé à l'extérieur de la salle d'examen. Les ondes de pression sont transmises par un tube à un « pilote passif » non métallique placé contre la paroi thoracique antérieure droite du patient, au-dessus du foie. Une membrane flexible à la surface du pilote passif conduit les vibrations dans le corps pour générer des ondes mécaniques qui se propagent. L'imagerie avec des séquences d'impulsions rapides mesure la vitesse des ondes de cisaillement à travers le foie et estime ainsi la rigidité des tissus.

Une méta-analyse incluant 12 études sur l'ERM a révélé les caractéristiques de test suivantes [145] :

- Détection de toute fibrose (stade de fibrose \geq F1) : seuil optimal de 3,45 kPa, sensibilité de 73 %, spécificité de 79 %.
- Détection d'une fibrose significative (\geq F2) : seuil optimal de 3,66 kPa, sensibilité de 79 %, spécificité de 81 %.
- Détection de la fibrose avancée (\geq F3) : seuil optimal de 4,11 kPa, sensibilité de 85 %, spécificité de 85 %.
- Détection de la cirrhose (F4) : seuil optimal de 4,71, sensibilité de 91 %, spécificité de 81 %.

9.4.3. Avantages et inconvénients des méthodes non invasives

Un résumé des différents tests est présenté sur le (Tableau 14), incluant leur utilisation prévue, leurs performances et leur limites (191).

Tableau 12. Aperçu des principaux tests non invasifs (TNI) et des modalités d'imagerie pour le diagnostic de la MASLD (191).

Test/Imaging modality	Recommended use	Performance	Limitations
Fibrosis-4 (FIB-4) Score	Initial screening for advanced fibrosis	High negative predictive value (NPV) for excluding advanced fibrosis; recommended for patients with metabolic risk factors.	Limited sensitivity for early-stage fibrosis; intermediate scores require further testing.
NAFLD Fibrosis Score (NFS)	Risk stratification for advanced fibrosis	Cost-effective, easy to calculate, high NPV for ruling out advanced fibrosis.	Limited accuracy in detecting early-stage fibrosis; further assessment often needed.
Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test	Staging of fibrosis, especially advanced stages	High sensitivity (80%) and specificity (90%) for advanced fibrosis.	Higher cost and limited availability, reduced specificity in low-prevalence settings, risk of false positives.
FibroSure (FibroTest)	Assessment of fibrosis and necro-inflammatory activity	High diagnostic accuracy for cirrhosis (AUC 0.92), moderate for advanced fibrosis (AUC 0.77).	Moderate sensitivity and specificity; influenced by acute inflammation and other factors; recommended for use with other modalities.
Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE)	Assessment of liver stiffness and steatosis	High sensitivity and specificity for advanced fibrosis (AUROC 0.85); can assess steatosis using CAP.	Limited accuracy in patients with obesity or ascites; accuracy affected by operator skill and other external factors.
Magnetic Resonance Elastography (MRE)	Gold standard for non-invasive liver fibrosis imaging	Superior accuracy across all fibrosis stages (AUROC 0.89), particularly effective in early-stage fibrosis and obese patients.	Higher cost and less accessibility; typically confined to specialized centers.
Shear-Wave Elastography (SWE)	Real-time liver stiffness assessment	Comparable accuracy to VCTE, especially effective in patients with obesity.	Lower sensitivity for early-stage fibrosis; not as widely adopted due to cost and availability challenges.
FAST Score (FibroScan-AST)	Identification of fibrotic MASH	High sensitivity (89%) and specificity (89%) for fibrotic MASH.	Moderate positive predictive value (PPV); influenced by factors affecting liver stiffness measurement.

9.4.4. Tests combinés

L'utilisation de plusieurs panels sérologiques ou la combinaison de panels sérologiques et d'imagerie peut améliorer la capacité à évaluer correctement le degré de fibrose d'un patient (192–194). De plus, il peut être possible d'améliorer les performances diagnostiques de ces panels s'ils sont utilisés en combinaison par étapes (193). Nous utilisons généralement une combinaison de tests sérologiques et d'élastographie tissulaire. Les tests spécifiques choisis dépendront de la disponibilité locale. Ainsi, il est probable qu'une combinaison de biomarqueurs sériques et d'élastographie améliorera la précision de la détection de la fibrose.

9.4.5. Ponction biopsie hépatique (PBH)

L'histopathologie est l'examen de référence pour évaluer l'activité inflammatoire et apprécier la fibrose de la MASH, cependant la PBH reste une technique invasive, et coûteuse. Le score SAF (195) (steatosis activity fibrosis) évalue les trois principales lésions : Stéatose, l'activité selon le

NAFLD Activity score (NAS) proposée par la NASH Clinical Research Network (NASH CRN) et la fibrose (Voir Tableau 14).

Tableau 13. Le Score SAF (195)

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

NB : Le grade d'activité A (allant de A0 à A4) est déterminé en additionnant les grades de ballonisation et d'inflammation, à l'exclusion de la stéatose, qui est cotée séparément.

Les Stades de la cirrhose sont classés selon Metavir F4 (Tableau 15).

Tableau 14. Stades de la cirrhose hépatique METAVIR F4.

Stade de Laennec de la cirrhose (METAVIR F4)

Stade Laennec	Critères
4A	Nodules entourés de fines cloisons fibreuses
4B	Nodules entourés de larges cloisons fibreuses
4C	Cloisons fibreuses très larges avec plus de la moitié de la biopsie constituée de micronodules

10. DÉPISTAGE CIBLÉ DE LA FIBROSE AVANCÉE

Un dépistage ciblé des populations à risque accru de maladie hépatique avancée est recommandé pour identifier et prendre en charge les personnes présentant une fibrose cliniquement significative (stade ≥ 2). L'identification précoce de ces patients à risque permet des interventions qui peuvent prévenir de futures complications hépatiques. Une évaluation minutieuse des antécédents familiaux est importante car les parents au premier degré des proposants atteints de cirrhose NASH a un risque 12 fois plus élevé de fibrose avancée (13).

Les lignes directrices de l'American Association for the Study of Liver Diseases soutiennent le dépistage de la fibrose avancée dans les groupes à haut risque suivants :

- Parents au premier degré de patients atteints de cirrhose(125).
- Personnes obèses présentant au moins une comorbidité liée à l'obésité (par exemple, dyslipidémie) (126).
- Personnes ayant une consommation d'alcool modérée ou élevée (c'est-à-dire qu'une consommation modérée d'alcool a été définie comme étant de 20 à 50 g par jour pour les femmes et de 30 à 60 g par jour pour les hommes).
- Patients atteints de diabète sucré de type 2 (127,128).
- Patients présentant ≥ 2 facteurs de risque métaboliques.

Un nouvel algorithme de dépistage de la fibrose hépatique a été proposé par la Société chinoise d'hépatologie, voir (**Figure 24**).

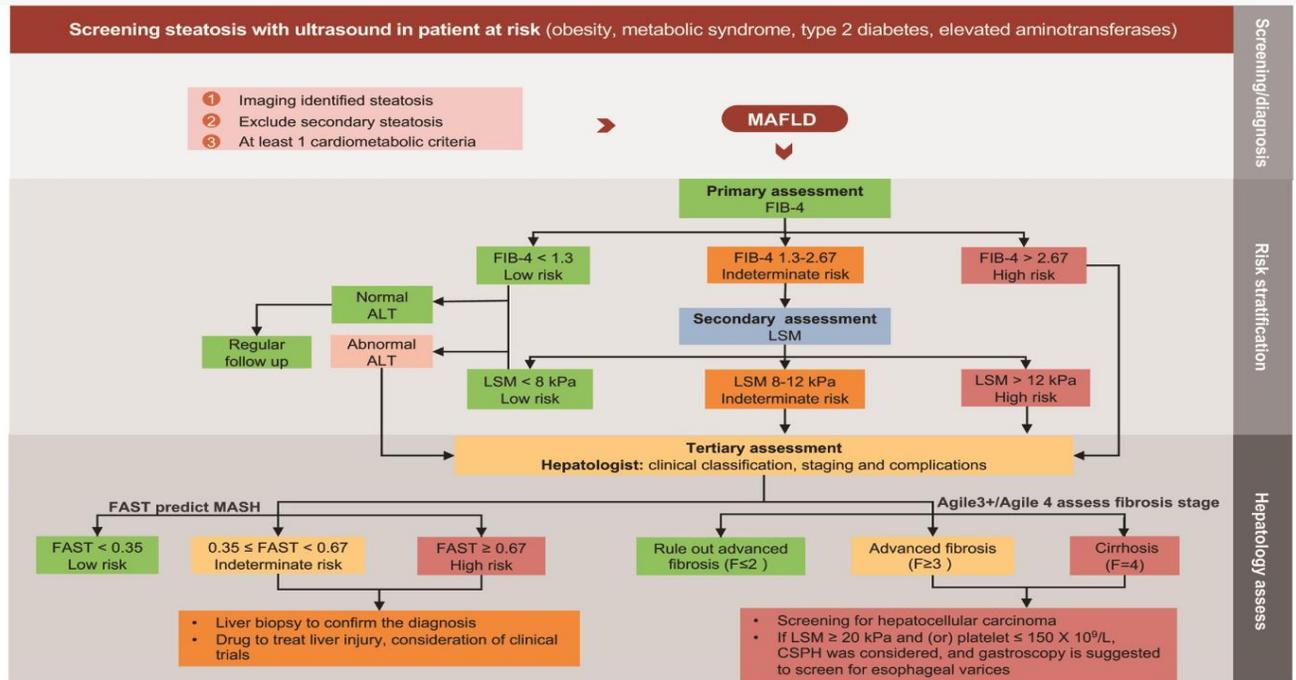


Figure 24. Dépistage, diagnostic et évaluation de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (196)

Une alternative à l'imagerie avec VCTE est l'élastographie par résonance magnétique (ERM) ou une autre méthode basée sur les ultrasons telle que l'impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI).

11. Évolution et complications

11.1. Sur le plan hépatique

Les recommandations selon l'EASL (3) préconisent une surveillance tous les deux à trois ans pour les patients atteints de NAFL sans facteur de risque de progression (âge supérieur à 50 ans, diabète de type 2, syndrome métabolique, hypertension artérielle, ou cytolysé hépatique). En revanche, un suivi annuel est recommandé pour les patients présentant une NASH et/ou une fibrose (197).

Les patients atteints de MAFLD, observés avec une fibrose avancée ou une cirrhose, que ce soit par biopsie hépatique ou par NIT, doivent faire l'objet d'un dépistage et d'une surveillance pour les événements liés au foie, y compris le carcinome hépatocellulaire (CHC) (198).

Ainsi, les patients atteints de MAFLD présentant un FIB-4 > 2,67 et un LSM par TE > 12 kPa doivent être dépistés pour le CHC par dosages de l'alpha-foetoprotéine sérique et échographie abdominale et par l'antigène carcinoembryonnaire sérique en cas de suspicion de cholangiocarcinome. En cas de mauvaise qualité de l'échographie ou de suspicion de cancer du foie, une évaluation complémentaire par TDM ou IRM est recommandée(199) , car les individus atteints de MASLD présentent un risque accumulé de mauvaise visualisation persistante, avec une sensibilité globale de 45 % pour les ultrasons seuls (200,201). Les facteurs de risque de survenue du CHC sont mentionnés dans le (**Tableau 17**) (8).

Tableau 15. Facteurs associés à un risque plus élevé de survenue du CHC dans la MASLD.

Factor(s)
Presence and duration of T2D, obesity or both
Older age
Concurrent alcohol intake and/or smoking
Individuals with FIB-4 >3.25
Individuals with LSM >10 kPa and increasing change in LSM over time

Les patients atteints de MAFLD avec cirrhose, présentant un LSM ≥ 20 kPa et/ou une numération plaquettaire $\leq 150 \times 10^9/L$, nécessiteront généralement un dépistage endoscopique des varices œsophagiennes (202).

11.2. Evaluation des complications extra-hépatiques (196)

Les patients suspectés de MASLD doivent subir des mesures de routine telles que la taille, le poids, l'IMC, le tour de taille et la prise de la tension artérielle. Il convient également de

rechercher des données de consommation de tabac et d'alcool, ainsi que les habitudes alimentaires et d'exercice.

Il est important d'interroger les patients atteints d'obésité, d'hypertension, de diabète, de dyslipidémie : de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, ainsi que sur les familiaux de cirrhose ou de CHC.

Une attention particulière doit être portée aux médicaments susceptibles d'augmenter le poids corporel ou d'entraîner des lésions hépatiques.

Les patients atteints de MAFLD sans diabète doivent effectuer des tests de glycémie à jeun et d'hémoglobine A1c. En cas d'intolérance au glucose, une HGPO doit être réalisée. Pour les patients en état d'eu-glycémie, le modèle d'homéostasie (HOMA-IR) peut être calculé à partir des taux de glycémie à jeun et de l'insulinémie.

Un bilan lipidique et des tests biochimiques de la fonction rénale peuvent être utiles pour dépister la dyslipidémie, l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Les patients atteints de MAFLD ayant un IMC normal devraient également subir une analyse de la composition corporelle afin de dépister la sarcopénie et l'obésité sarcopénique.

De plus, un dépistage de l'athérosclérose doit être effectué ainsi que des MCV basé sur l'évaluation du RCV sur 10 ans (203).

Le dépistage des tumeurs malignes non hépatiques doit être personnalisé en tenant compte de l'âge, du sexe et des autres facteurs de risque (13,204).

12. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la MASLD repose sur une approche multidisciplinaire (**Figure 25**), mettant l'accent sur des stratégies visant à réduire le poids corporel et le tour de taille, à améliorer la

résistance à l'insuline (IR), à prévenir et gérer le syndrome métabolique ainsi que le diabète de type 2, à atténuer la MASH et faire régresser la fibrose hépatique.

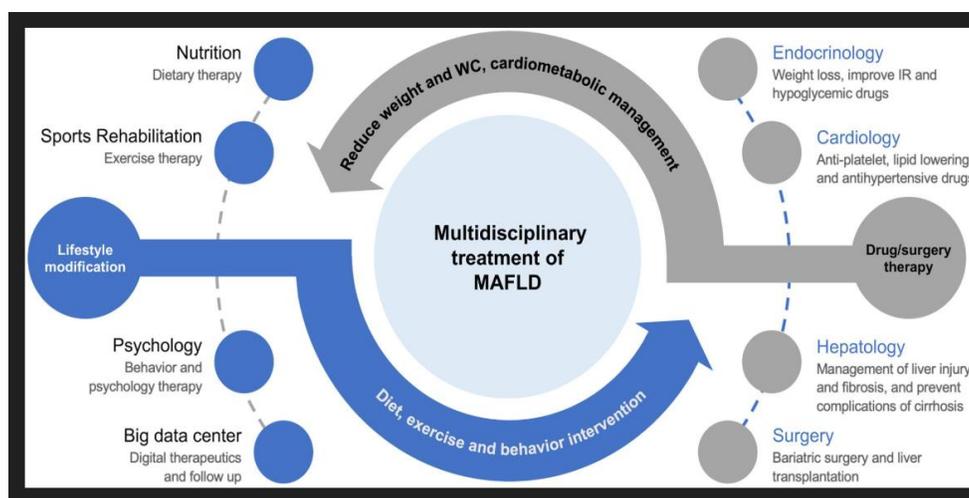


Figure 25. La prise en charge multidisciplinaire de la MASLD (196)

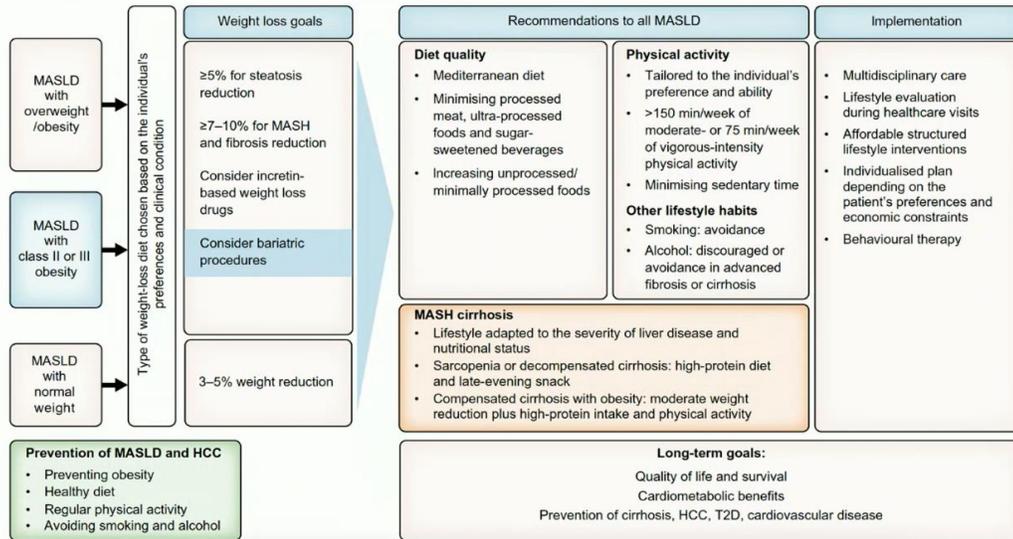
12.1. Modification du mode de vie

Une perte de poids progressive de 3 à 5 % sur une année peut inverser la stéatose hépatique. Atteindre une réduction de 7 à 10 % permet d'atténuer la MASH, tandis qu'une perte dépassant 10 % peut inverser la fibrose. Par ailleurs, une diminution de 15 % du poids corporel peut même améliorer un diabète de type 2.

De plus, les patients atteints de MAFLD, même avec un indice de masse corporelle (IMC) normal, devraient viser une perte de poids modérée (environ 3 à 5 %) afin de corriger le dysfonctionnement métabolique et traiter les affections hépatiques. Quant aux personnes minces souffrant de MAFLD, elles doivent généralement un régime hypocalorique mais riche en protéines, combiné à une augmentation de l'activité physique, pour prévenir et traiter une éventuelle obésité sarcopénique sous-jacente.

Les recommandations de l'EASL, l'EASD et l'EASO 2024 sur la modification du style de vie sont mentionnées sur la (Figure 26).

Prevention/therapy of MASLD: Lifestyle modification



EASL-EASD-EASO CPG. *J Hepatol; Obesity Facts; Diabetologia* 2024

Figure 26. les recommandations de l'EASD 2024 sur la modification du style de vie.

12.1.1. Mesures diététiques :

Les régimes alimentaires respectant l'indice d'alimentation saine, les approches diététiques visant à lutter contre l'hypertension, le régime méditerranéen, ainsi que ceux riches en antioxydants (comme les fruits frais, les légumes verts, les céréales complètes et les aliments contenant des acides gras polyinsaturés ω-3) sont liés à un risque réduit de MAFLD(205–208). Une réduction de l'apport énergétique quotidien de 500 à 1 000 kcal peut faciliter une perte de poids progressive et une diminution de la teneur en graisse du foie, accompagnée d'améliorations de l'IR et d'une normalisation des taux d'aminotransférases sériques.

Les régimes à faible teneur en glucides, à faible teneur en graisses, le jeûne intermittent et les régimes méditerranéens ont tous montré leur capacité à induire une perte de poids, tout en offrant des bénéfices métaboliques, cardiovasculaires et hépatiques (209–212) . Un apport hydrique suffisant ainsi qu'une restriction de l'apport en sodium (sel) à 2 300 mg ou moins par jour sont également cruciaux. À l'heure actuelle, aucun essai contrôlé randomisé (ECR) n'a été mené pour

évaluer l'efficacité des interventions diététiques, des aliments fonctionnels, des prébiotiques, de la vitamine D, de l'acide folique, dans l'amélioration de l'inflammation hépatique ou de la fibrose chez les patients atteints de (MASLD).

12.1.2. L'activité physique

Une augmentation progressive de l'activité physique peut favoriser l'amélioration de la masse et de la fonction des muscles squelettiques, tout en réduisant de manière indépendante de la teneur en graisse hépatique. (205,213,214).

La pratique régulière d'exercices aérobiques d'intensité modérée, réalisée trois à cinq jours par semaine pour un total de 135 minutes, peut non seulement améliorer la fonction cardio-pulmonaire, mais aussi réduire la teneur en graisse hépatique chez les patients atteints de MAFLD. Une relation dose-réponse a été enregistrée entre le volume d'exercice et la diminution de la graisse hépatique. Par exemple, la marche rapide pendant 150 minutes par semaine sur une période de trois mois peut entraîner une réduction de plus de 30 % de l'IRM-PDFD du foie chez les patients atteints de MAFLD. Cette amélioration est d'autant plus marquée lorsque l'exercice est pratiqué pendant 20 semaines ou plus. Par ailleurs, les probiotiques ont montré un potentiel pour améliorer l'efficacité de l'entraînement physique, favorisant ainsi les bénéfices métaboliques et hépatiques liés à l'exercice. (215,216).

La combinaison de thérapies diététiques et d'exercices physiques se révèle plus efficace pour la gestion de la MAFLD que l'une ou l'autre de ces interventions prises isolément. En revanche, l'exercice seul ne conduit pas à des améliorations significatives de l'inflammation et de la fibrose hépatiques, soulignant ainsi l'importance d'une approche thérapeutique multimodale pour optimiser les résultats cliniques chez les patients atteints (217–219).

12.1.3. Thérapie comportementale

Les patients atteints de MASLD devraient bénéficier d'une éducation thérapeutique bien codifiée comportant :

La correction des troubles du comportement alimentaire,
La perte pondérale qui est obligatoire,
L'évaluation le risque cardio vasculaire
La correction et le traitement de l'ensemble des facteurs de risque
Traitement du diabète

Un régime alimentaire hypocalorique et éviter les comportements délétères tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, les habitudes alimentaires irrégulières (comme sauter le petit-déjeuner, grignoter tard le soir, manger rapidement ou consommer des boissons gazeuses), le coucher tardif et le mode de vie sédentaire(205,220,221). En parallèle, la consommation de café est associée à une protection de la MASLD (222) .

Un modèle de soins intégrés et multidisciplinaires, impliquant des nutritionnistes cliniques, des spécialistes de la réadaptation physique et des conseillers psychologiques, est essentiel. De plus, les thérapies numériques, notamment via des applications mobiles de santé, pourraient jouer un rôle clé en facilitant les changements de mode de vie, permettant ainsi une gestion durable et personnalisée de la MAFLD (223–227).

12.2. Chirurgie bariatrique et thérapie endoscopique

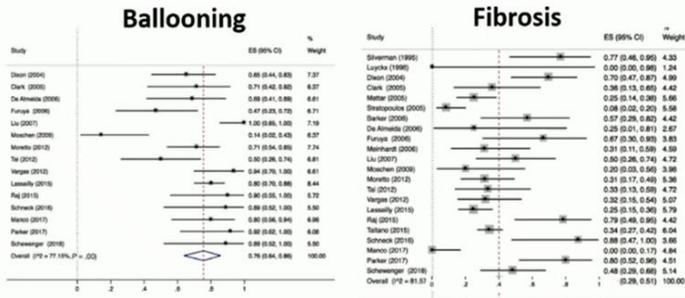
*Dans la revue systématique et méta-analyse de Lee et al (228), la **chirurgie bariatrique** a conduit à une résolution confirmée par biopsie de la stéatose chez 66 % des patients, de l'inflammation chez 50 %, de la dégénérescence par ballonnement chez 76 % et de la fibrose chez 40%, cependant chez 12 % des patients, la chirurgie bariatrique a été associée à l'apparition ou à l'aggravation de certaines caractéristiques de la MASLD, notamment la fibrose.

Dans l'essai multicentrique ouvert et randomisé « BRAVES » de Verrastro et al (229) , La chirurgie bariatrique-métabolique est plus efficace que les interventions sur le mode de vie et la thérapie médicale optimisée dans la résolution de la NASH, cependant des événements indésirables graves sont survenus chez dix (6 %) des participants ayant subi une chirurgie bariatrique-métabolique, mais aucun d'entre eux n'a nécessité de réintervention.

Effects of metabolic surgery in MASH



Meta-analysis: 32 cohort studies, 3093 liver biopsies

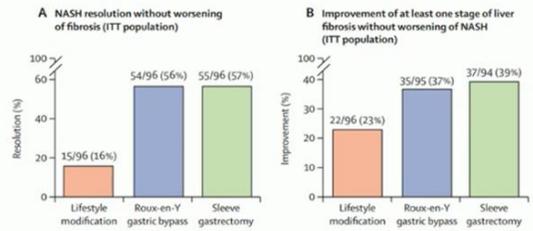


% of individuals with complete resolution of the respective histological component:

- ❖ ~66% for steatosis
- ❖ ~50% for inflammation
- ❖ ~76% for ballooning
- ❖ ~40% for fibrosis, but ~12% worsening of fibrosis!

Lee et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17:1040,2019

BRAVES study
Multicenter (Italy), open-label 52-w RCT
n=288; 63-74% T2D;
42-52% F1, 36-42% F2, 5-18% F3



BMI change [%]:
-5.4 -31.5*# -23.9*
Severe complications [n (%)]:
0 (0) 4 (5) 6 (8)

Verrastro et al. *Lancet* 401:1786,2023

Figure 27: Effets de la chirurgie métabolique/ bariatrique dans la MASH

*Les thérapies endoscopiques bariatriques/métaboliques pour la perte de poids sont plus abordables et associées à un risque plus faible de complications. Ces procédures endoscopiques comprennent le ballon intragastrique, la gastroplastie endoscopique à manchon, le dispositif d'aspiration, la navette transpylorique, l'injection de Botox, le revêtement de pontage duodéno-jéjunal, le resurfaçage de la muqueuse duodénale, le système d'anastomose magnétique sans incision et la chirurgie endoluminale de l'obésité primaire.

Une méta-analyse regroupant 33 études portant sur 1 710 participants (230) a révélé une amélioration significative des paramètres hépatiques, notamment la stéatose et la fibrose, suite à l'utilisation de différentes techniques de thérapies bariatriques endoscopiques. Cependant, la majorité des études incluses étaient rétrospectives avec des données histologiques limitées.

Les procédures endoscopiques métaboliques/bariatriques nécessitent une validation supplémentaire en tant que thérapie ciblée MASH et ne peuvent actuellement pas être recommandées (niveau de preuve 4, recommandation faible). (8)

12.3. Traitement anti diabétique :

12.3.1. Metformine

Aucune étude n'a montré l'efficacité de la Metformine sur la stéatose, l'inflammation ou la fibrose, mais il semble sûr d'utiliser la Metformine au cours de la cirrhose compensée, elle peut prévenir les décompensations, mais elle ne peut être utilisée au cours des cirrhoses décompensées (ascite, ictère, encéphalopathie hépatique, rupture de varices œsophagiennes et syndrome hépatorénal)(231) (**Figure 28**) congrès EASD 2024.

Dans une cohorte internationale de patients atteints de NASH confirmée par biopsie, les patients traités par metformine ont montré des taux de survie significativement plus élevés, ainsi qu'une réduction des taux de décompensation hépatique et de développement de CHC (232) , cependant une méta analyse publiée récemment (233) où cet effet protecteur n'est plus retrouvé et donc cette question reste ouverte sur son efficacité en matière de réduction de CHC.

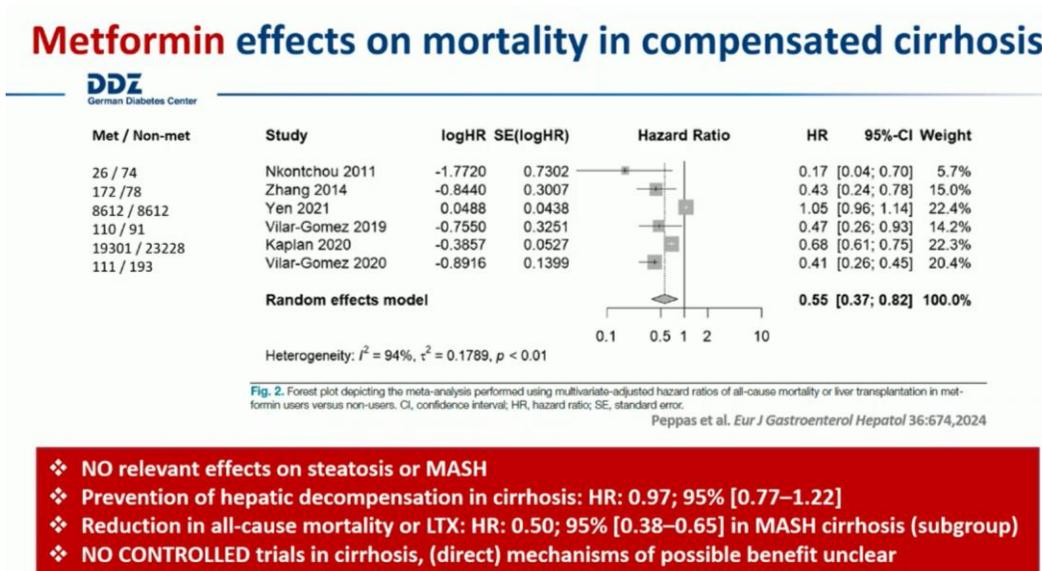


Figure 28. Traitement Metformine.

12.3.2. Analogues GLP1

Dans l'étude de Armstrong et al (234) où un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo a été mené dans quatre centres médicaux britanniques pour évaluer la Liraglutide (1,8 mg par jour) par rapport au placebo, la Liraglutide était sûre, bien tolérée et a conduit à la résolution histologique de la stéatohépatite non alcoolique

Dans un essai contrôlé par placebo sur le Sémaglutide sous-cutané dans la stéatohépatite non alcoolique(235), a montré que le traitement par sémaglutide entraînait un pourcentage significativement plus élevé de patients avec résolution de la NASH que le placebo, mais sans amélioration de la fibrose.

Dans l'étude de Petit et al (90) portant sur l'effet du traitement par la Liraglutide sur la teneur en graisse hépatique (LFC) chez des patients atteints de diabète de type 2, il a été démontré que la Liraglutide réduisait significativement la LFC. Cet effet bénéfique semble être principalement dû à la réduction du poids corporel, puisque dans le sous-groupe des patients sous GLP-1, ceux qui n'ont pas perdu de poids n'ont pas montré de réduction significative de leur teneur en graisse hépatique.

12.3.3. SGLT2

Dans l'essai randomisé, en double aveugle de Kahl et al (236), l'Empagliflozine (EMPA) a réduit efficacement la teneur en graisse hépatique chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2), en particulier chez ceux présentant un excellent contrôle glycémique et une durée relativement courte de la maladie. Fait intéressant, l'EMPA induit également une réduction des niveaux d'acide urique circulant et une augmentation du taux d'adiponectine, tout en influençant les changements significatifs de la sensibilité à l'insuline.

D'autres études histologiques faites au Japon, ont montré une amélioration de la fibrose hépatique avec la Tofogliflozine dans l'étude de Takeshita (237) et avec l'Ipragliflozine dans l'étude de Takashashi (238). Cependant, des confirmations supplémentaires sont nécessaires à travers des essais cliniques de plus grande envergure et de plus long terme.

12.3.4. Les inhibiteurs des DPP4

Les inhibiteurs de DPP4 n'ont pas prouvé d'efficacité sur le plan cardiaque, il en est de même sur le plan hépatique, pas de bénéfice ni sur la stéatose ni la fibrose (239), la sitagliptine n'améliore pas le score de fibrose ou le NAS après 24 semaines de traitement. **(Figure 29).**

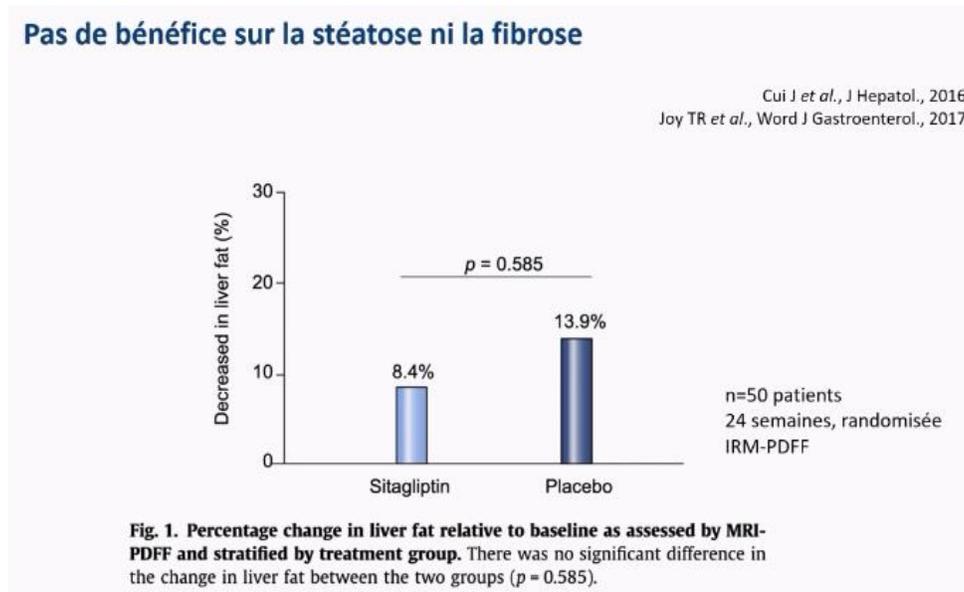


Figure 29. Inhibiteurs DPP4 et MASH.

Un résumé de l'effet de l'ensemble des thérapeutiques antidiabétiques sur la MASLD et ses différents stades (Slide de l'EASD 2024) est mentionné sur le **(Tableau 17)**.

Et un résumé du traitement antidiabétique selon les stades de la dysfonction hépatique et de cirrhose est mentionné sur le **(Tableau 18)**.

Tableau 16. Traitement antidiabétique et MASLD (EASD 2024) (240,241)

Antihyperglycemic treatments and MASLD

DDZ
German Diabetes Center

Intervention	Biguanides	GLP1 RA	PPAR γ (TZD)	SGLT2i	DPP4i	Sulphonylurea	Insulin
Glucose lowering	++	++	++	++	+	+++	+++
Hypoglycemia risk	Low	Low	Low	Low	Low	High	High
Body weight	Loss	Loss	Gain	Loss	Neutral	Gain	Gain
Adverse effects	GI	GI	Edema	Genito-urinary	Pancreatitis	Hypoglycemia	Hypoglycemia
	Lactacidosis	Pancreatitis	Heart failure	Dehydration			
		Gastroparesis	Fractures	Euglycemic DKA			
		C-cell Ca?	Bladder Ca?				
RCTs showing effectiveness (CVOT)	Metformin	Liraglutide Semaglutide		Empagliflozin Dapagliflozin Canagliflozin			
Steatosis	↔	↓	↓	↓	↓* ↔	↔	↑ ↔
Inflammation	↔	↓	↓	↓?	?	?	?
Ballooning	↔	↓	↓	↓?	?	?	?
Fibrosis	↔	↔	↔	↓?	?	?	?
RCTs showing effectiveness in NAFLD/MASLD		Liraglutide Semaglutide	Pioglitazone	Empagliflozin Dapagliflozin Canagliflozin Tofogliflozin	*Vildagliptin Sitagliptin		

Updated from: Pafili & Roden. Mol Metab 50:101122,2021; Tilg, Moschen, Roden. Nat Rev Gastro Hepat 14:32,2017

Tableau 17. Traitement antidiabétique et cirrhose hépatique.

Traitement antidiabétique	Altiération de la fonction hépatique			
	Fonctionnel	Léger	Modéré	Sévère
Acarbose	😊	😊	😊	😞
Sulfamides	😊	!	😞	😞
Glinides	😊	!	!	😞
Pioglitazone	😊	😞	😞	😞
Metformin	😊	😊	😞	😞
DPP-4 inhibitors (Vidagliptin)	😊	😞	😞	😞
DPP-4 inhibitors (Others ^a)	😊	😊	😊	😞
GLP1Ra (Exenatide, Lixisenatide)	😊	😞	😞	😞
GLP1Ra (Others ^b)	😊	😊	!	😞
Insulin	😊	😊	😊	😊
SGLT2 inhibitors	?	?	?	?

^a Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin and Alogliptin
^b Liraglutide, Dulaglutide and Semaglutide

Bruno Vergès mars 2023

12.3.5. Nouvelles recommandations du TRT de la MASLD

Les recommandations concernant le traitement de la MASLD, adaptées en fonction des comorbidités telles que l'obésité, le diabète et la dyslipidémie, sont synthétisées sur la (Figure 30).

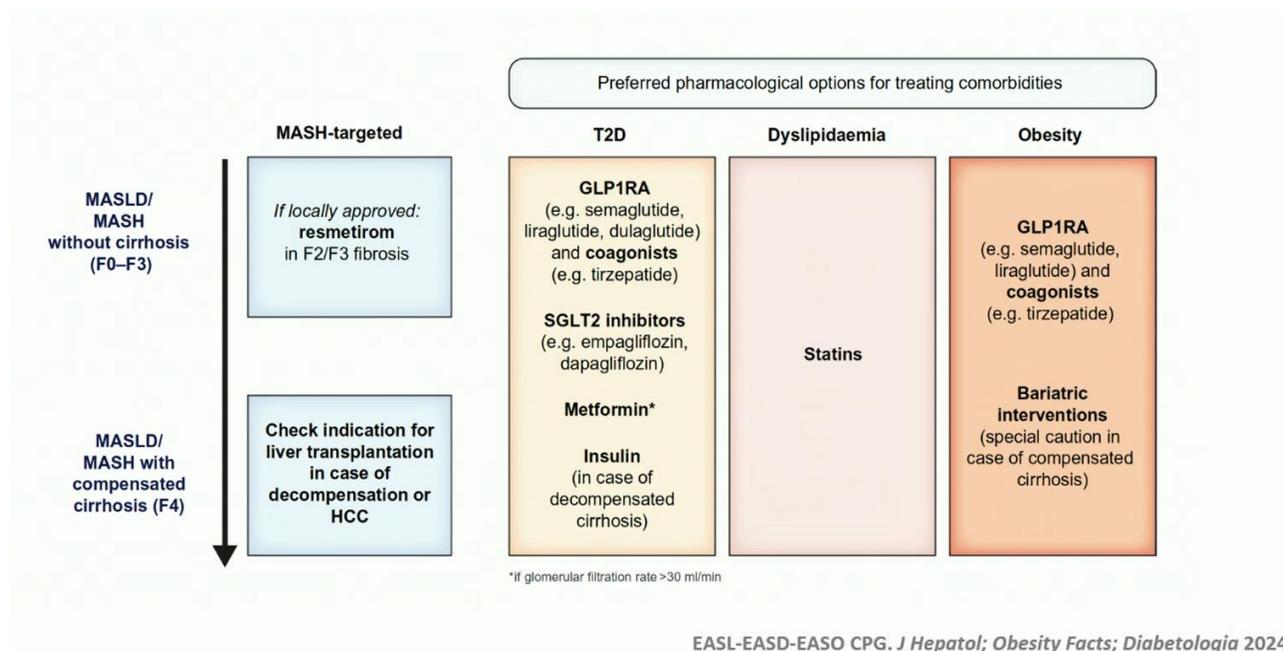


Figure 30. Nouvelles recommandations du TRT de la MASLD.

12.4. MASLD et Resmetirom

Resmetirom : nouveau médicament qui est un agoniste beta des hormones thyroïdiennes agissant directement sur foie et régulant le métabolisme énergétique, la fonction mitochondriale ainsi que la lipolyse, un médicament qui a été approuvé par la FDA sur la base de preuves histologiques, un effet non seulement sur la MASH, sur la fibrose mais aussi la baisse du LDL (242) , cependant des effets secondaires sont à considérer (voir figure 31).

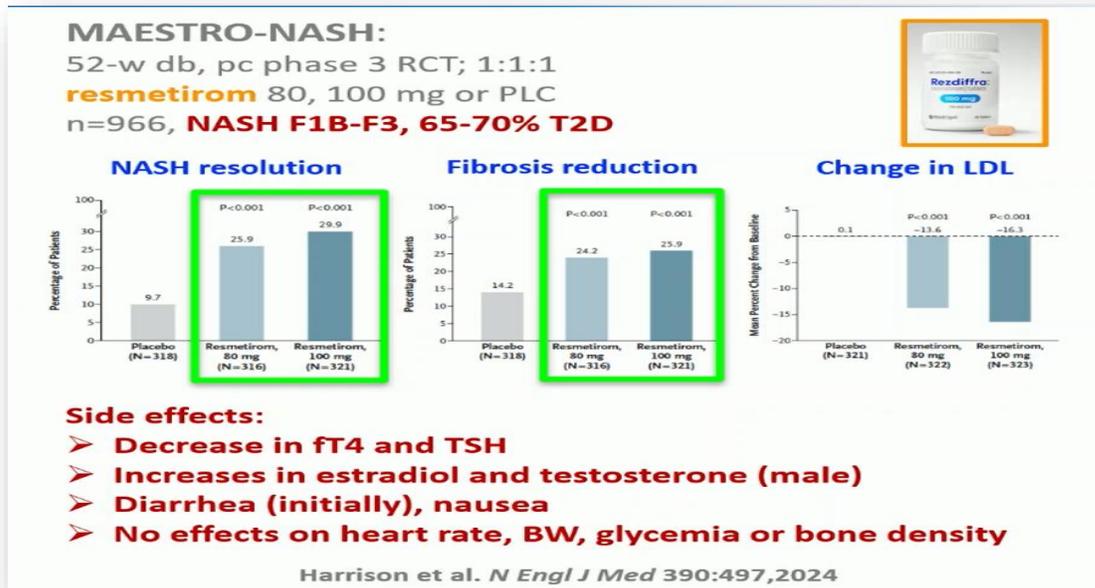


Figure 31. Resmetirom et NASH (242)

12.5. Autres thérapeutiques

12.5.1. Vitamine E

Hors AMM, utilisation au cas par cas chez les patients avec un diagnostic histologique de MASH après évaluation du rapport bénéfice-risque (243).

Augmentation de la mortalité toute cause à dose > 400 UI/j.

Augmentation du risque d'AVC hémorragique (bien que réduit le risque d'AVC ischémique).

Augmentation du risque de cancer de la prostate.

12.5.2. Acide Ursodésoxycholique

Non recommandé dans le TRT de la MASLD ou MASH (3).

PROBLEMATIQUE

On estime que 1,5 milliard de personnes dans le monde souffrent d'une maladie hépatique chronique (MCC), la plus fréquente étant la maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), qui représente 60 % des cas (244). Ces patients présentent un risque accumulé de maladies cardiovasculaires, d'événements hépatiques graves et de mortalité de toutes causes confondues, contrairement aux personnes sans stéatose.

La maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique « MASLD » se caractérise par une accumulation anormale de graisse intrahépatique en l'absence de consommation excessive d'alcool. La MASLD évolue dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance.

La MASLD et sa forme agressive la MASH qui favorise l'accumulation de fibrose dans le parenchyme hépatique avec évolution vers la cirrhose et ses complications, constituent un challenge en hépatologie. Par leur prévalence du fait de l'augmentation de l'obésité et du diabète, mais aussi par leur diagnostic souvent trop tardif au stade de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.

Aux Etats-Unis, la prévalence de la NASH est de 12% de la population générale adulte, chez les diabétiques, ce chiffre monte à 22%. Parmi les patients atteints de NASH, entre 15 et 25% vont développer une cirrhose(245).

La forte association entre la MASLD et le DT2 a été nettement affirmée, puisque plus de 65% voire 80% dans certaines régions des patients atteints de DT2 ont une MASLD. De plus, une fibrose hépatique significative, affecte jusqu'à 20% des sujets NAFLD diabétiques(26,28).

L'histologie n'est plus l'examen de référence pour quantifier la MASLD, geste invasif assez lourd (une journée d'hospitalisation, risque de saignement...), considérée comme le gold standard pour le diagnostic de la fibrose hépatique, laisse place à des marqueurs non invasifs, très hétérogènes, mais mieux acceptés par les patients souvent peu symptomatiques. Ce panel de

biomarqueurs est important, car la normalité de la biologie standard n'élimine pas des lésions de fibrose hépatique.

Ces tests sont tout d'abord des examens sanguins. Certains sont simples, et permettent grâce à l'établissement d'un score (FIB-4 et NAFLD Fibrosis Score) à partir de paramètres biologiques standards (transaminases, bilirubine, plaquette, TP, albumine...), d'évaluer le risque de fibrose. Ensuite, diverses techniques d'élastométrie hépatique permettent aux spécialistes, en mesurant la « dureté du foie » d'identifier le petit sous-groupe de patients ayant une forme avancée de la maladie qui nécessite une prise en charge spécifique.

L'enquête « MICS 4 », menée par le ministère de la Santé en 2013 avec le soutien de l'Office national des statistiques et de l'UNICEF, a révélé que la surcharge pondérale concerne 12 % des enfants de moins de cinq ans, et qu'elle est encore plus fréquente chez les enfants âgés entre 12 et 23 mois (18%) (246).

Selon l'enquête nationale TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord) déterminée en 2005 par l'INSP sur un échantillon représentatif de 32 000 adultes âgés de 35 à 70 ans dans 16 wilayas du pays, la prévalence des maladies non transmissibles est estimée à : 24.9% pour l'HTA, 12.2% pour le DT2, 14.8% pour l'hypertriglycéridémie, 14.5% pour la dyslipidémie...

Une enquête plus récente STEPwise (247), réalisée en 2016, a impliqué 7 450 participants âgés de 18 à 69 ans. La prévalence globale du surpoids et de l'obésité ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) était de 55,6 % (Hommes : 48,3 %, Femmes : 63,3 %), ce qui équivaut à près d'un homme sur deux et à deux femmes sur trois.

Cependant, aucune des deux grandes enquêtes nationales, TAHINA (2005) et STEPwise (2016), n'a inclus de données sur la fonction hépatique, qui devront impérativement être prises en compte dans les recherches futures. Les données épidémiologiques sur l'atteinte métabolique du foie en Afrique et au Maghreb demeurent limitées et fragmentaires.

CHAPITRE III. PROBLEMATIQUE

Les connaissances épidémiologiques en ce qui concerne la stéatose hépatique métabolique sont restreintes en Algérie vu l'importance et la prévalence de la pathologie. La méconnaissance de l'exploration du risque de fibrose hépatique par les méthodes non invasives, la difficulté à réaliser la ponction biopsie du foie, la rareté d'études codifiées, comportant une méthodologie dans notre pays, le besoin de mieux connaître les particularités épidémio-cliniques, biologiques et d'imagerie, de connaître les facteurs et les marqueurs de risque de la MASLD et de la fibrose, suscitent l'interrogation et précisément au sein du CHU TLEMEN, ce qui par conséquent nous a incité à entreprendre la présente étude.

Objectifs

Objectif principal :

Evaluer la prévalence et la sévérité de l'atteinte hépatique type stéatose métabolique chez les patients diabétiques type 2

Objectifs secondaires :

Déterminer les facteurs de risque associés à MASLD et à la fibrose hépatique

Dépister les complications du diabète et les confronter à la MASLD

Evaluer la fibrose hépatique par les méthodes non invasives et comparer les scores biologiques de fibrose hépatique avec élastographie

MATERIELS ET METHODES

13. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique analytique, avec recrutement prospectif

14. Population de l'étude

Sont recrutés dans cette étude, tous les malades répondants aux critères suivants :

Critères d'inclusion :

- Diabétiques type 2.
- Age >18ans.
- Connus ou non connus porteurs d'une stéatose hépatique à l'échographie
- Tout sexe confondu.
- Patients résidants à la wilaya de Tlemcen.

Critères de non inclusion :

- Age <18ans.
- Diabétiques type 1.
- Femme enceinte.
- Consommation d'alcool >20g/j pour les femmes et >30g/j chez les hommes.
- Hépatopathie connue hormis une NAFLD.

Critères d'exclusion :

- La survenue d'une hépatite virale ou médicamenteuse

15. Lieu de l'étude

Au niveau du :

Service de médecine interne CHU Tlemcen.

Et

Laboratoire de recherche sur le diabète faculté de médecine Benzerdjeb Benaouda
Tlemcen.

16. Période de l'étude

Notre étude s'est déroulée du 01/04/2023 jusqu'à octobre 2024.

17. Taille de l'échantillon

Pour atteindre notre objectif nous avons inclus 224 patients : l'estimation de la proportion de la population a été calculée avec un niveau de confiance de 95% par la formule suivante :

$$N = Z^2 \times P(1 - P) / M^2$$

$$Z = 1,96$$

$$P = 0,7$$

$$M = 0,06$$

18. Recueil et source des données

La collecte des cas a été faite tout au long de la période de l'étude et a été réalisée à l'aide d'un questionnaire préétabli (fiche exploration en annexe). Celui-ci inclut l'identification du patient, ses données, l'historique du diabète, ainsi que les données cliniques, biologiques, et échographiques.

Les patients inclus dans l'étude ont été recrutés parmi ceux consultant à l'unité d'exploration, les anciens hospitalisés du service de médecine interne du CHU de Tlemcen, ainsi que les patients adressés par d'autres services ou établissements

19. Protocole de l'étude

Les patients ont tous bénéficié du même protocole comportant trois étapes :

19.1. Première étape :

Confirmer le diabète qui était défini lorsque la glycémie à jeun était supérieure à 7,0 mmol/L ou s'il avait des antécédents de maladie diabétique

Anamnèse :

- Rechercher tous les FDRCV (HTA, dyslipidémie, obésité, tabac).
- Rechercher les antécédents de maladie cardio-vasculaire.
- Rechercher la consommation d'alcool, de prises médicaments antidiabétique, antihypertenseurs, antiagrégants, hypolipémiants, médicaments hépatotoxiques.

Examen physique :

- Poids, taille,
- Tour de taille : a été mesuré au niveau du nombril à l'aide d'un mètre ruban non extensible, sans exercer de pression sur la surface corporelle, et enregistré avec une précision de 0,1 cm.
- Mesure de l'index de masse corporelle (IMC) = Poids (kg)/Taille² (m²).
- Prise de la pression artérielle basale après repos de 5 minutes et de la fréquence cardiaque
- Rechercher cliniquement les signes évocateurs d'une hépatopathie chronique et d'une : hépatomégalie, splénomégalie, angiomes stellaires, erythrose palmaire, ascite, troubles de la coagulation, rupture de VO, ictère, signes d'encéphalopathie hépatique.

- Détérioration de la fonction cérébrale, circulation veineuse abdominale collatérale.
- Un ECG a été réalisé pour tous les participants à la recherche de signes de syndrome coronarien, d'HVG, ou toute autre anomalie.
- Dépistage de l'AOMI par la mesure de l'index de pression systolique (IPS).
- La recherche d'une douleur neuropathique à l'aide du questionnaire DN4

Examens complémentaires biologiques :

- Glycémie veineuse à jeun et HbA1c.
- FNS.
- Bilan hépatique : transaminases, GGT, PAL, TP, albuminémie.
- Bilan lipidique : Cholestérol total, HDLc, LDLc et TG où le le LDLc a été calculé à l'aide de la formule de Friedewald lorsque les triglycérides étaient inférieurs à 4,5 mmol/L (ou 400 mg/dL)
- Bilan rénal : urée créat.
- Microalbuminémie, TSH, Insulinémie, peptide C, Ferritinémie.

NB : Les normes des paramètres biologiques sont représentées dans l'ANNEXE 2

19.2. Deuxième étape : échographie et élastographie

Chaque patient était programmé à une date et une heure précise pour la réalisation de l'examen radiologique échographique, avec pour condition essentielle une période de jeûne de plus de 4 heures.

L'échographe utilisé est de marque ARIETTA 65 Fujifilm.

Caractéristiques de l'échographe : L'échographe ARIETTA 65 utilise un certain nombre de technologies de traitement d'image de pointe. Le système fonctionne avec une large gamme de têtes, avec plusieurs fonctions de radiologie : Analyse de l'écho de contraste, Imagerie harmonique de contraste (CHI), Elastographie (RTE), vue panoramique ; il dispose

ausse des fonctions cardiaqu et obstetrique. Grâce à la technologie Pixel Focus, le faisceau ultrasonore est focalisé sur toute la plage de pénétration du transducteur. L'image est affichée sur un écran LCD haut de gamme doté des dernières technologies, offrant le meilleur rapport de contraste disponible et des angles de vision allant jusqu'à 179 degrés dans les plans verticaux et horizontaux.

L'examen se déroulait en deux temps dans la même séance d'abord les mesures échographiques puis la mesure de l'élasticité hépatique.

L'échographie : patient sur table, en position allongé en décubitus dorsal, on apprécie les paramètres suivants : échogénicité du foie, flèche hépatique, flèche splénique, mesure du tronc porte, état du parenchyme rénal et taille, ainsi que l'état de la vésicule biliaire.

L'élastographie : le patient toujours en décubitus dorsal, le protocole de réalisation a été conforme aux recommandations (248) avec un respect strict pour les 224 malades.

- Le patient doit jeûner 4 heures avant l'examen.
- L'examen doit être effectué avec le patient en décubitus dorsal ou légèrement à gauche.
- Position latérale avec le bras levé au-dessus de la tête pour augmenter l'espace intercostal.
- Les mesures doivent être prises par une approche intercostale au niveau de l'emplacement de la meilleure fenêtre acoustique.
- Les mesures doivent être prises 1,5 à 2,0 cm sous la capsule hépatique pour éviter les artefacts de réverbération. L'emplacement optimal pour un cisaillement maximal
- La génération d'ondes est à 4,0-4,5 cm du transducteur.
- Le transducteur doit être perpendiculaire à la capsule hépatique.
- Le placement de la région d'intérêt doit éviter les gros vaisseaux sanguins, voies biliaires et masses.
- Pour l'élastographie transitoire, le transducteur approprié doit être sélectionné en fonction de l'habitus corporel du patient.

- Dix mesures doivent être obtenues à partir de 10 images indépendantes, au même endroit, avec la valeur médiane utilisée pour l'élastographie transitoire et l'élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles. Trois ou cinq mesures peuvent être appropriées pour l'élastographie par ondes de cisaillement 2D lorsqu'un paramètre d'évaluation de la qualité est utilisé.
- L'IQR/M (intervalle interquartile/médiane) doit être utilisé comme mesure de qualité. Pour les mesures kPa, l'IQR/M doit être $<0,3$ et pour m/s, il doit être $<0,15$ pour un ensemble de données précis.

19.3. Troisième étape

Calcul des différents score biologiques :

D'insulinorésistance

Dépistage de la stéatose hépatique

Dépistage de la fibrose hépatique

19.4. Quatrième étape

Des examens complémentaires sont réalisés pour exclure d'autres causes d'hépatopathie chronique, en fonction des orientations clinicobiologiques. La réalisation d'une ponction-biopsie hépatique (PBH) est envisagée selon la combinaison des résultats de l'élastographie et du FIB4

L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique concerne les patients présentant une fibrose avancée, identifiée par des scores clinicobiologiques, des mesures d'élastométrie ou des analyses histopathologiques.

Une endoscopie digestive haute pour rechercher des signes d'hypertension portale (HTP).

En cas de cirrhose, un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire (CHC) par échographie avec doppler, associé au dosage de l'alpha-fœtoprotéine selon les recommandations de l'EASL (8)

20. Définitions des paramètres de l'étude

20.1.1.DT2

Lorsque la glycémie à jeun était supérieure à 7,0 mmol/L ou s'il avait des antécédents de maladie.

20.1.2.HTA

On parle d'**hypertension artérielle** si au cours de 3 consultations successives sur une période de 3 à 6 mois, le médecin mesure une :

- **Pression artérielle systolique** : ≥ 140 mmHg et/ou
- **Pression artérielle diastolique** : ≥ 90 mmH.

Les patients étaient classés selon la classification de l'ESH 2018 (**Tableau 20**).

Tableau 18. Définition et classification de l'HTA chez les sujets adultes (>16 ans) (249)

Catégorie	Systolique		Diastolique
Optimale	<120	Et	<80
Normale	120-129	Et /ou	80-84
Normale élevée	130-139	Et/ou	85-89
HTA grade 1	140-159	Et/ou	90-99
HTA grade 2	160-179	Et/ou	100-109
HTA grade 3	≥ 180	Et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	<90

La nouvelle définition de l'hypertension artérielle selon les recommandations ESC 2024 n'a pas été appliquée, l'étude ayant débuté avant sa publication (**figure 32**) (250)

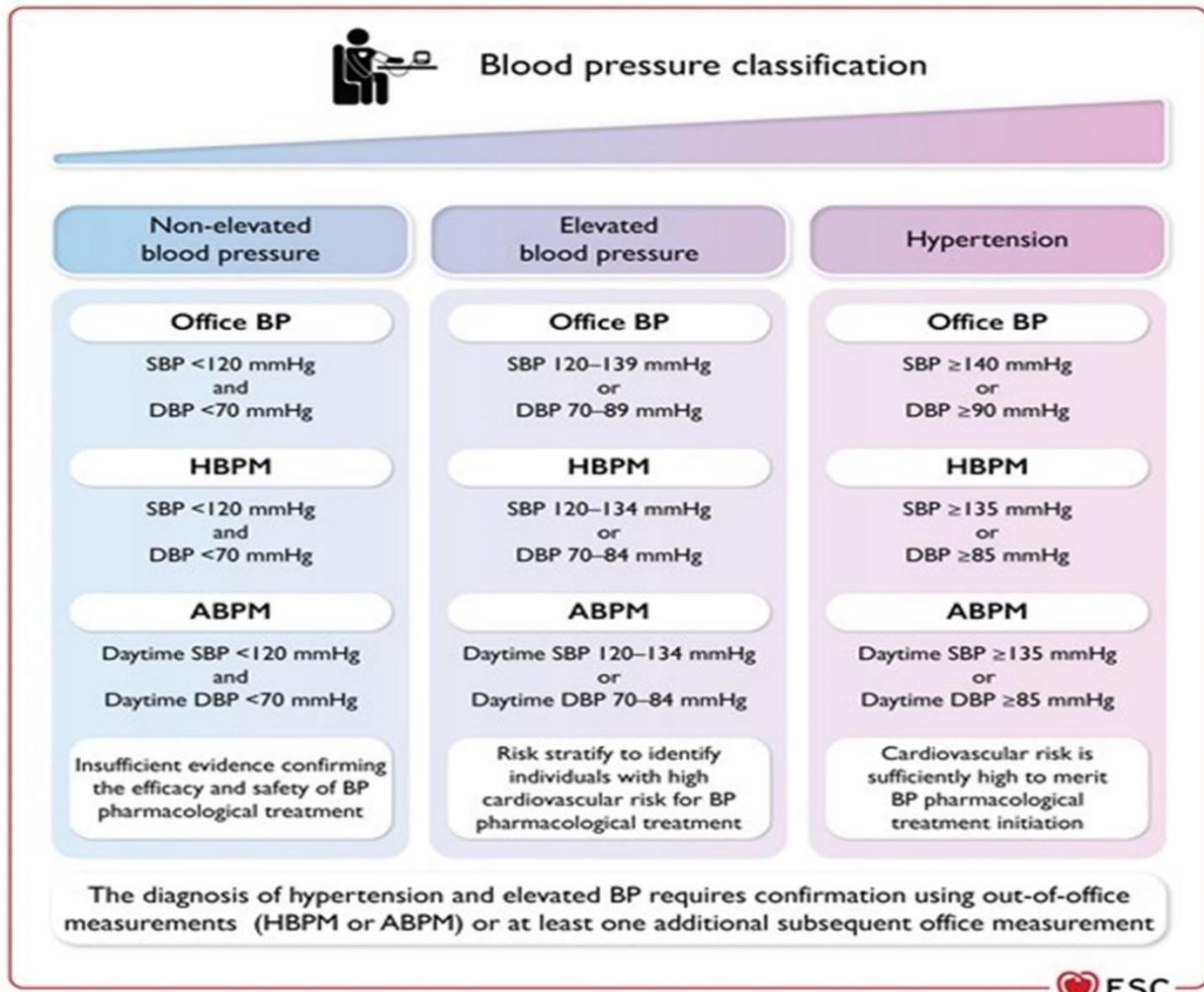


Figure 32: Catégories de tension artérielle ESC 2024 (250)

20.1.3. BMI

L'interprétation des résultats obtenus a été faite selon la classification OMS du surpoids et de l'obésité (Figure 34).



Figure 33. Classification IMC selon l'OMS. (251)

20.1.4. Tour de taille

Apprécié selon les recommandations de l'IDF, a été considéré élevé s'il était ≥ 80 cm pour une femme et ≥ 94 cm pour un homme(252), et aussi de l'ATP III femme > 88 cm ; homme > 102 cm

20.1.5. BRI

Thomas a conceptualisé la forme du corps humain comme un œuf ou une ellipse, plutôt qu'un cylindre comme le propose le concept de BMI.

Le BRI a été calculé comme suit = $364,2 - 365,5 \times \sqrt{(1 - [\text{tour de taille en centimètres} / 2\pi] 2 / [0,5 \times \text{taille en centimètres}] 2)}$ (253)

En raison de l'absence d'une plage de référence, le BRI a été classé en 5 groupes selon les 20e, 40e, 60e et 80e quantiles.

Les scores BRI varient de 1 à 16, la majorité des individus présentant un score compris entre 1 et 10. Un score égal ou supérieur à 6,9 indique toutefois une morphologie corporelle plus large et arrondie.

20.1.6. Dyslipidémie

- S'il avait des antécédents de maladie, ou une des anomalies du LDL, HDL, TG, une hyperlipidémie était diagnostiquée.
- Hypertriglycéridémie : TG \geq 1,7 mmol/L (150 mg/dL).
- HDL-C bas : HDL-C $<$ 1,03 mmol/L (40 mg/dL) pour les hommes et $<$ 1,29 mmol/L (50 mg/dL) pour les femmes.
- Le LDLc était classé selon les cibles thérapeutiques de l'ESC 2019 (254) (**Figure 33**).

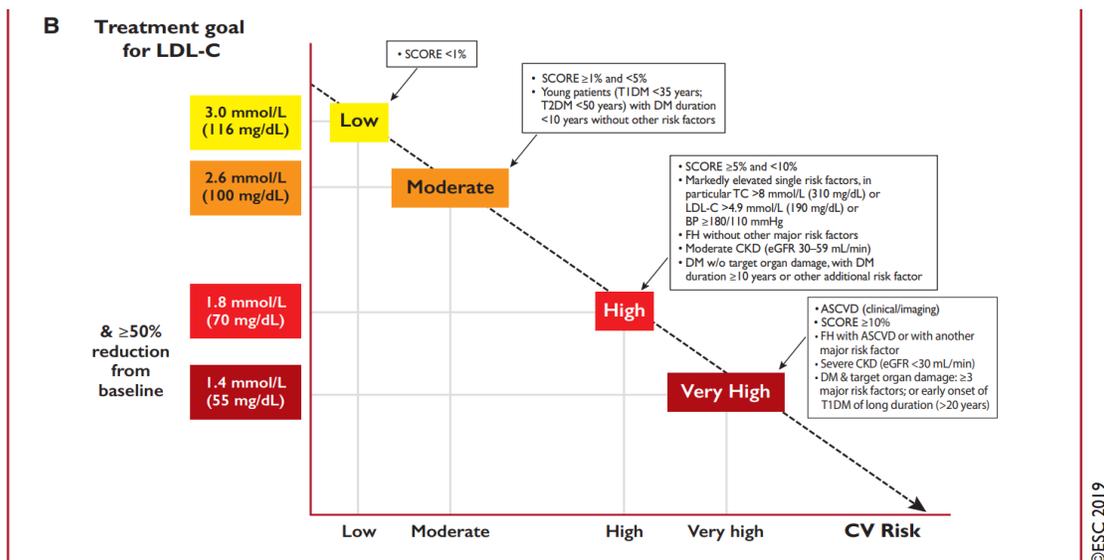


Figure 34. Cibles thérapeutiques selon le niveau de risque.

- Le non HDL est calculé par la formule : Non HDLc= ChT-HDLc, étaient classés les patients selon les cibles thérapeutiques recommandés par l'ESC 2019(254).
 - $<$ 1,30 g/l : si le risque est modéré.
 - $<$ 1 g/l : si le sujet est à haut risque.
 - $<$ 0,85 g/l : si le sujet est à très haut risque.
- Cholestérol résiduel calculé par la formule : Chr= CHT-HDL-LDL.

20.1.7. IPS

La mesure de l'index de pression systolique à la cheville a été réalisée chez l'ensemble des malades et les résultats ont été interprétés selon la (**Figure 35**) (255).

IPS : > 1,30:	artère incompressible
0,90-1,30:	état hémodynamiquement normal
0,75-0,90:	AOMI bien compensée
0,40-0,75:	AOMI mal compensée
< 0,40:	AOMI avec retentissement sévère

Figure 35. Traduction clinique de l'index de pression systolique à la cheville (IPS).

20.1.8. DN4

Un questionnaire de 10 questions est soumis aux patients, si le score total est ≥ 4 , le questionnaire est positif (256,257). Annexe 3

1. Brûlure.
2. Sensation de froid douloureux.
3. Décharges électriques.
4. Fourmillements.
5. Picotements.
6. Engourdissements.
7. Démangeaisons.
8. Hypoesthésie au tact.
9. Hypoesthésie à la piqûre.
10. Le frottement.

20.1.9. L'atteinte rénale

L'atteinte rénale a été classée selon la classification de la maladie rénale chronique, établie KDIGO 2024 (258) (**Figure 36**) (**Les stades G3a et G3b de l'insuffisance rénale ont tous deux été considérés comme représentant une insuffisance rénale modérée**)

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories

GFR categories (ml/min/1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	≥90
	G2	Mildly decreased	60–89
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44
	G4	Severely decreased	15–29
	G5	Kidney failure	<15

Figure 36 : stades de l'insuffisance rénale

20.1.10. VAI

L'indice d'adiposité viscérale (VAI) un indicateur de la distribution et de la fonction du tissu adipeux, reflétant le risque cardiométabolique.(259).

Le VAI était calculé comme suit :

$$\text{Homme : VAI} = (TT / 39,68 + (IMC \times 1,88)) \times (TG/1,03) \times (1,31/HDL)$$

$$\text{Femme : VAI} = (TT/ 36,58 + (IMC \times 1,89)) \times (TG/0,81) \times (1,52/HDL)$$

Les résultats interprétés en dysfonctionnement du tissu adipeux absent, léger, modéré à sévère, comme figurés sur le (Tableau 21) (site de calcul <https://healthy-ojas.com/calculator/visceral-adiposity-index-vai.html>)

Tableau 19. interprétation du VAI en dysfonctionnement du tissu adipeux.

Âge	ATD absent	ATD léger	ADT modéré	Troubles de l'appétit sévères
< 30 ans	≤2,52	2,53–2,58	2,59–2,73	>2,73
≥30 < 42 ans	≤2,23	2,24–2,53	2,54–3,12	>3,12
≥42 < 52 ans	≤1,92	1,93–2,16	2,17–2,77	>2,77
≥52 < 66 ans	≤1,93	1,94–2,32	2,32–3,25	>3,25
≥66 ans	≤2	2,01–2,41	2,42–3,17	>3,17

20.1.11. IAP

L'indice d'athérogénicité plasmatique est un excellent marqueur du syndrome métabolique et constitue également un outil précieux pour évaluer le risque cardiovasculaire (260) , y a-t-il un lien avec le foie métabolique ?

L'IAP a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$\text{IAP} = \log_{10}(\text{Triglycerides}/\text{HDL-C}).$$

(site de calcul <https://www.biomed.cas.cz/fgu/aip/calculator.php>)

Trois catégories ont été identifiées :

- Faible risque : IAP < 0,1.
- Risque modéré : IAP entre 0,1 et 0,24.
- Risque élevé : IAP > 0,24.

20.1.12. Risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire a été calculé à l'aide du :

* **Score2 Diabète** (Systematic Coronary Risk Evaluation), pour les patients âgés de 40 à 69 ans (261), prend en compte plusieurs variables majeures : le sexe, l'âge, le statut tabagique ou non, la pression artérielle, le diabète, le cholestérol total HDLc, HbA1c et le DFG. Les patients sont répartis en 04 catégories de RCV : bas risque cardiovasculaire, risque modéré, haut risque et très haut risque cardiovasculaire. Il est calibré dans 4 groupes de pays à RCV bas, modéré, haut et très haut risque (262) (**Figure 37**).

* Et l'algorithme **SCORE2-OP** a été appliqué aux patients âgés de 70 ans et plus.

Très haut risque CV	Prévention secondaire Diabète avec atteinte d'organe ou >3 FDRCV ou diabète de type 1 (DT1) >20 ans Insuffisance rénale sévère DFG<30mL/min SCORE> 10% Hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire ou un autre FDRCV
Haut risque CV	Un FDRCV majeur : PA>180/110 ; TG>3.1g/L ou LDLc >1.9g/l Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV Diabète sans atteinte d'organe, avec durée >10 ans ou avec autres FDRCV Insuffisance rénale modérée avec 30<DFG<59mL/min 5%<SCORE<10%
Risque CV modéré	Patients jeunes (DT1<35 ans ; DT2<50 ans avec durée du diabète<10 ans sans autre FDRCV 1%<SCORE< 5%
Bas risque CV	SCORE<1%

Figure 37: Évaluation du risque cardiovasculaire global, ESC 2021.

20.1.13. Evaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique

Les scores utilisés sont : FIB4, APRI, BARD, eLIFT, indice de Forns, FNI, FNS, King, GAR, TGO/TGP (leur méthodes de calculs et les normes utilisées sont citées dans la partie théorique, chapitre diagnostique de sévérité) 9.2.2

21. Plan d'Analyse Statistique : Méthodologies

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 27.0.1. L'analyse statistique a été réalisée par le Professeur Henaoui Latefa, spécialiste en épidémiologie au CHU de Tlemcen.

Des méthodes statistiques variées ont permis une analyse rigoureuse des données et des conclusions fiables.

21.1. Analyses descriptives :

Les données ont été analysées à l'aide de fréquences pour les variables qualitatives et de paramètres descriptifs pour les variables quantitatives. Des graphiques ont été utilisés pour visualiser les résultats. L'ensemble comprend 224 observations et près de 200 variables, avec l'âge segmenté en cinq catégories pour améliorer l'analyse.

21.2. Analyses bivariées

Les relations binaires entre les variables ont été explorées à l'aide du test du chi-deux pour les variables qualitatives et du test de Student ou de Mann-Whitney pour les comparaisons de moyennes. Une régression logistique a permis d'identifier les facteurs de risque associés et d'évaluer leur impact sur les résultats.

Une différence est considérée comme significative lorsque la valeur de p est inférieure à 0,05.

Dans le cadre de notre analyse bivariée, nous avons examiné la relation entre les facteurs associés à l'apparition de la MASLD et ceux influençant le développement d'une fibrose hépatique.

La méthode référence prise pour le diagnostic de la MASLD sera l'échographie avec le caractère hyper échogène du foie

Et la méthode référence pour le diagnostic de la fibrose hépatique sera la mesure de l'élastométrie SWM.

Tous les indices de la fibrose hépatique ont été comparés avec les mesures de l'élastométrie en prenant $E > 9$ kPa comme fibrose avancée et < 9 kPa comme absence de Fibrose avancée ou Fibrose stade 1 à 2.

Les scores indéterminés n'ont pas été exclus.

21.3. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a utilisé une régression multiple pour évaluer la corrélation entre la variable dépendante et les variables explicatives. Une régression logistique a été appliquée pour les variables qualitatives binaires ou groupées. Les variables explicatives ont été sélectionnées sur la base de leur pertinence clinique et fonctionnelle, en incluant celles avec une association significative avec la variable dépendante ($p \leq 0,20$).

21.4. Application de la courbe ROC et Interprétation

La courbe ROC a été utilisée pour évaluer la relation entre la sensibilité et la spécificité des tests, permettant de comparer les performances diagnostiques des scores de stéatose et de fibrose. L'aire sous la courbe (AUC) a été calculée pour évaluer la validité des tests diagnostiques. Un AUC élevé indique un test très discriminant, tandis qu'un AUC faible signale une faible capacité à différencier les malades des sains.

L'analyse des courbes ROC a été réalisée à l'aide du logiciel MedCalc, et plusieurs tests ont été distingués.

VALEUR DE ASC	INTERPRÉTATION DU TEST
0,5	Test à apport nul,
$0,5 \leq ASC < 0,7$	Test peu informatif,
$0,7 \leq ASC < 0,9$	Test moyennement informatif
$0,9 \leq ASC < 1$	Test très informatif
1	Test parfait

Un test avec un fort pouvoir discriminant occupera la partie supérieure gauche du graphique ROC, ce qui indique qu'il distingue très bien les personnes malades des personnes saines. En revanche, un test avec un pouvoir discriminant moins élevé produira une courbe ROC qui s'aplatira vers la première diagonale du graphique.

21.5. Indice de Youden

L'indice de Youden, calculé comme la somme de la sensibilité et de la spécificité moins 1

$J = (Se + Sp) - 1$, varie entre -1 et 1. Un indice proche de 1 indique un test diagnostique performant, tandis qu'un indice égal à 0 signale un test inefficace.

Représentation algorithmique du protocole d'étude

Début

Étape 1

1. Confirmer que le patient est un diabétique type 2
2. Anamnèse :
 - FDRCV : (HTA, dyslipidémie, obésité, tabac) et atcds de MCV
 - Consommation d'alcool, prise médicamenteuse
3. Évaluation clinique et investigations para-cliniques
 - Mesure anthropométriques, TA, signes d'hépatopathie, questionnaire DN4
 - Mesure de l'IPS, ECG
- 4- Réalisation du bilan biologique : glycémique lipidique hépatique rénal hémogramme
 - Autres : microalbuminurie, TSH, insulïnémie, peptide C, ferritinémie

Étape 2

- 5- Planifier un examen d'imagerie après jeûne > 4h
- 6- Réaliser l'échographie hépatique
7. Réaliser l'élastographie hépatique

Étape 3

8. Examens complémentaires dirigées selon l'orientation d'une autre cause d'hépatopathie
9. La PBH est envisagée selon la combinaison des résultats de l'élastographie et du FIB4
10. En cas de fibrose avancée ou de cirrhose réaliser une endoscopie digestive haute
11. En cas de cirrhose, un dépistage semestriel CHC par échographie avec doppler et dosage de l'alpha-foetoprotéine

Étape 4

Pour chaque patient, une fiche complète a été remplie (fiche patient en annexe) et saisie sur la base de données des logiciels SPSS et MedCalc avec calcul des différents scores du RCV, de la stéatose hépatique et de la fibrose hépatique

22. Description de la population

Nous avons inclus un total de 224 patients. L'âge moyen des participants est de 58 ans (± 11 ans), avec des âges variant de 31 à 88 ans. La répartition par tranche d'âge révèle que 61 % des patients se situent dans la tranche de 50 à 70 ans (**Voir Tableau 22**). Les femmes représentent 56 % de l'échantillon, ce qui donne un sexe-ratio de 0,79. Le test de Kolmogorov-Smirnov, utilisé pour analyser la distribution de l'âge, a confirmé sa normalité ($D(224) = 0,042, p = 0,20$).

(**Figure 38**)

Tableau 20. Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âges.

Sexe	Age	Effectif (N)	Pourcentage (%)
L'ensemble de la population	30-40 ans	18	8%
	41-50 ans	41	18,3%
	51-60 ans	72	32,1
	61-70 ans	66	29%
	71-88ans	27	12,1%
Homme	99 (44%)		
	30-40 ans	11	11,1%
	41-50 ans	17	17,2%
	51-60 ans	24	24,2%
	61-70 ans	34	34,3%
	71-88ans	13	13,1%
Femmes	125 (56%)		
	30-40 ans	7	5,6%
	41-50 ans	24	19,2%
	51-60 ans	48	38,4%
	61-70 ans	32	25,6%
	71-88ans	14	11,2%

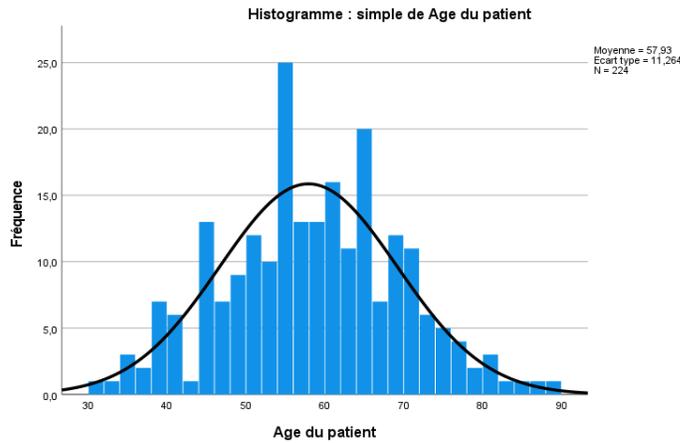


Figure 38. Distribution de la variable âge dans l'échantillon.

23. Données anthropométriques

Le BMI moyen des patients était de 28,9 kg/m², avec un maximum atteint de 52,8 kg/m², correspondant à une obésité morbide (**Voir Tableau 23**). Un périmètre abdominal augmenté a été observé chez 87,5 % de la population selon la définition de l'IDF, et chez 72,3 % selon celle de l'ATP III. En utilisant la définition de l'ATP III, le pourcentage d'obésité androïde chez les hommes diminue, passant de 74,7 % à 48,5 %, tandis qu'il reste presque stable chez les femmes, avec 97 % et 91 % respectivement (**Voir Tableau 25**).

L'index BRI moyen était de 5,92 ± 1,92, avec une valeur maximale de 13,96.

Tableau 21. Paramètres anthropométriques.

	Moyenne	Min	Max	ET
Poids (kg)	80,98	45	155	17,01
Taille (m)	1,67	1,45	1,97	0,088
BMI (kg/m²)	28,9	18,03	52,8	5,77
TT (cm)				
Homme	101,59	72	150	12,602
Femme	103,75	71	150	12,762
BRI	5,92	2,38	13,96	1,92

Tableau 22. L'augmentation du périmètre abdominal selon le sexe.

Tour de taille élevé	N	%
IDF		
Femmes >80cm	122	97,6 %
Hommes >94cm	74	74,7%
Total	196	87,5%
ATP		
Femmes >88cm	114	91,2%
Hommes >102cm	48	48,5%
Total	162	72,3%

Tableau 23. Moyennes du BRI en fonction des classes du BMI.

	BRI : moyenne [Min-Max]	ET
Poids N (54)	4,28 [2,38 - 9,84]	1,26447
Surpoids (87)	5,47 [2,79 - 8,22]	1,08569
Obésité modérée (55)	6,90 [3,36 - 10,64]	1,29488
Obésité sévère (15)	7,81 [5,74 - 9,81]	1,25955
Obésité morbide (12)	9,85 [5,70 - 13,96]	2,46054

Une valeur moyenne de 4,28 du BRI a été retenue, tandis qu'une valeur supérieure ou égale à 6,9 correspond à un IMC équivalent à 30, seuil de l'obésité. (Voir Le Tableau 24).

Sur le graphique boîte à moustache une valeur moyenne de BRI a été attribuée à chaque tranche d'IMC chez nos 224 patients (Figure 39).

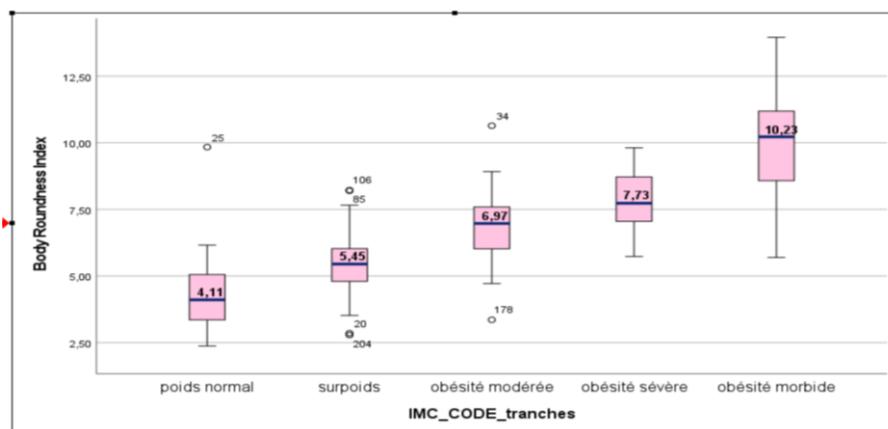


Figure 39: Moyennes BRI selon les tranches BMI

24. Facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques

24.1. HTA, obésité, syndrome métabolique et tabac

Tableau 24. Facteurs de risque cardiométaboliques.

FDRCM	N	%
HTA	121	54%
Dyslipidémie	83	37,1%
Obésité (IMC>30)	82	36,6%
Surpoids 25-29,9 kg/m²	87	38,8%
Tabac	15	15,2 % (15/99)
Syndrome métabolique		
	IDF	186 83% (186/224)
	ATP III NCEP	191 85,3% (191/224)

FDRCM : Facteurs de risque cardio-métaboliques

IDF : international diabetes federation/

(ATP III) (NCEP)Adult Treatment Program III du National Cholesterol Education Program...

Tableau 25. Les grades de l'hypertension artérielle chez les patients hypertendus.

	N (119 hypertendus)	%
TA optimale	13	10,7%
TA normale	24	20,2%
TA normale haute	26	21,8%
HTA grade 1	13	10,9%
HTA grade 2	7	5,9%
HTA grade 3	3	2,5%
HTA systolique isolee	33	27,7%

Tableau 27. La variabilité des chiffres de TA.

	Moyenne	Min	Max	ET
Systolique	131,09	92	188	18,66
Diastolique	77,45	42	113	12,15

Tableau 26. La répartition de l'IMC en population générale et selon le sexe

BMI	Hommes	Femmes
BMI <18 (0,4%)	0(0%)	1 (0,8%)
18≤BMI<25 (24,1%)	32 (32,3%)	22 (17,6%)
25≤BMI<30 (38,8%)	44 (44,4)	43 (34,4%)
30≤BMI<35 (24,6%)	18 (18,2%)	37 (29,6%)
35≤BMI<40 (6,7%)	1 (1%)	14 (11,2%)
40>BMI (5,4%)	4 (4%)	8 (6,4%)

1/HTA : l'hypertension artérielle est présente chez 54 % des patients (**Voir Tableau 26**). La moyenne de la PAS est de 131,09 mmHg ± 18,66 et celle de la PAD de 77,45 mmHg ± 12,15 (**Voir Tableau 28**). Parmi les patients hypertendus, 59 % présentent une tension artérielle optimale, normale ou normale haute (**Voir Tableau 27**).

2/ BMI : un BMI supérieur à 25 kg/m² est observé chez 76 % de la population, dont 36,6 % sont obèses. Parmi les 125 femmes, 47,2 % sont obèses, contre 23,2 % des hommes (**Voir Tableaux 26 Et 29**).

3/ Syndrome métabolique : La majorité de la population étudiée présente un syndrome métabolique, avec une prévalence de 83 % selon les critères de l'IDF

4/ Tabac : le tabagisme a été observé exclusivement chez les hommes, représentant 15,2 % de l'ensemble des cas hommes

24.2. Dyslipidémie

Tableau 28. Les taux moyens des paramètres du bilan lipidique.

	Moyenne	Min	Max	ET
Ch T	1,61	0,79	2,66	0,39
HDLc	0,42	0,11	0,97	0,13
LDLc	0,89	0,10	1,97	0,34
TG	1,48	0,32	6,03	0,79
Non HDL	1,18	0,34	2,30	0,39
Ch résiduel	0,29	0	1,21	0,15
Ch T / HDL	4,22	1,35	38	2,77

Tableau 29. La fréquence et type d'anomalie du bilan lipidique.

	N (effectif)	%
CH T		
<1,54 g/l (normal)	101	45.1%
1.54-1.93 (normal élevé)	77	34.4%
1.94-2.32 (modérément élevé)	32	14.3%
2.33-2.70 (élevé)	14	6,2%
HDL		
<0.4 H	62	63.3%
<0.5 F	86	69.4%
LDL		
<0,55	41	18,4%
0,55-0,70	30	13,5%
0,70-1	72	32,3%
>1	80	35,9%
TG		
<1.50	135	60,3%
Non-HDL		
<0,85	43	19,3%
0,85≤NonHDL<1	37	16,6%
1≤Non HDL≤1,30	68	30,5%
Non HDL>1,30	7	3,6%

La dyslipidémie était présente chez 37 % des patients, avec une hypercholestérolémie observée dans 29 % des cas et un taux de HDL bas chez plus de 60 % des patients, tant chez les hommes que chez les femmes. Un taux de LDL inférieur à 1 g/l a été retrouvé chez 64 % des patients, et inférieur à 0,7 g/l dans 32 % des cas. En revanche, l'hypertriglycémie a été constatée chez 60 % des patients. Le taux de Non-HDLc était supérieur à 1,31 chez 75 patients (soit 33,6 %) (**Voir Tableau 31**). Les valeurs moyennes des différents composants du bilan lipidique sont présentées dans le **Tableau 30**.

43% des patients étaient sous traitement hypolipémiant

25. Caractéristiques du diabète

Un diabète inaugural a été diagnostiqué chez 23 patients (soit 10 %), avec un âge moyen au moment du diagnostic de 8 ans. La moyenne des glycémies à jeun (GAJ) était de 1,57 g/L \pm 0,74, dont 58,4 % des patients présentaient une hyperglycémie matinale (**Voir Tableaux 32, 33 Et 34**). L'hémoglobine A1c était dans les objectifs chez 31,8 % des patients (**Tableau 34**), tandis qu'elle était perturbée dans près de la moitié des cas. La moyenne de l'hémoglobine A1c était de 8,39 % \pm 2,17.

Tableau 30. Les caractéristiques moyennes de l'âge du diabète, la variabilité de la GAJ et de l'HbA1c.

	Moyenne	Min	Max	ET
Ancienneté du diabète (ans)	8,45	0	44	7,90
GAJ	1,57	0,43	6,17	0,74
HbA1c	8,39	4,70	15,60	2,17

Tableau 31. La répartition des patients selon le début du diabète.

	N	%
Diabète inaugural	23	10,3%
Diabète 1-10ans	120	53,5%
Diabète > 10 ans	81	36,2%

Tableau 32. Les perturbations de la GAJ et de l'HbA1c.

	N	%
GAJ		
<1,10 g/l	45	21,5%
1.10-1.26 g/l	42	20,2%
>1.26% g/l	122	58,4%
HbA1c		
<7%	71	31,8%
7-8%	39	17,5%
>8%	113	50,7%

26. Evaluation du risque cardio-vasculaire

Tableau 33. Catégories du risque cardiovasculaire selon le Score2 diabète et le Score2_OP.

	N	%
Score2 diabète (174)		
Faible risque CV	2	1,1
Risque CV modéré	11	6,3
Haut risque CV	65	37,4
Très haut risque CV	96	55,2
Score2_OP (34)		
Risque CV très élevé	34	100%

Tableau 34. Score2 diabète et Score2_OP variabilités.

	Moyenne	Min	Max	ET
Score2 diabète	24,67	3,82	97,93	14,86
Score2_OP	34,71	23,72	61,24	8,78

Chez les patients de moins de 70 ans, 55 % étaient classés à très haut risque cardiovasculaire, tandis que tous les 34 patients de 70 ans et plus (100 %) étaient classés à risque cardiovasculaire très élevé (**Voir Tableau 35**). La variabilité des deux scores est présentée dans le (**Tableau 36**).

27. Exploration biologique hépatique

Tableau 35. Les perturbations du bilan hépatique.

	N	%
ASAT > normes labo	20	8,9%
ALAT >33(H), >25(F)	73	32,6%
PAL > normes du labo	9	4%
YGT > normes du labo	15	6,7%
TP <70%	2	0,9%

Tableau 36. Les résultats de la biologie hépatique.

	Moyenne	Min	Max	ET
ASAT	24,52	2	87,56	11,64
ALAT	27,92	4	158,00	21,07
PAL	121,74	34	768,33	89,20
YGT	37,18	5	1299	89,15
TP	93,93	67	100	7,99
Albuminémie	43,96	25,80	67,53	4,97

Dans notre étude, 81 patients (soit 36 %) ont présenté au moins une anomalie du bilan hépatique. Cette perturbation est principalement caractérisée par un syndrome de cytolysse dans 33 % des cas, et par une cholestase dans 6,7 % des cas, souvent associée à une cytolysse dans deux tiers des cas. Des taux élevés de PAL ont été observés chez 9 patients (4 %), dont 6 avec une cytolysse associée, 4 avec des YGT élevées, et 3 cas isolés. **(Tableau 37)**.

Un TP inférieur à 70 % a été relevé chez seulement deux patients, l'un étant au stade de cirrhose hépatique avec cholestase et l'autre sans anomalie hépatique détectée lors de son exploration. Les valeurs moyennes des différents paramètres du bilan hépatique sont présentées dans le **(Tableau 38)**.

28. Hemogramme

Tableau 37. Les données de l'hémogramme.

	Moyenne	Min	Max	ET
GB (/mm³)	7667,51	3160	28000	2604,66
Hb (g/dl)	13,28	7,30	17,68	1,69
VGM	84,56	29,80	105,20	7,49
Pqttes (/mm³)	256.570	7800	596.000	79,42

Une leucopénie non spécifique a été observée chez 5 patients. Une anémie d'origines variées a été diagnostiquée chez 30 % des patients, et une thrombopénie a été retrouvée chez 14 patients (soit 6,3 % des cas), associée à une hypertension portale dans 3 cas et à une élastométrie supérieure à 7,1 kPa dans 5 cas. Un seul cas de pancytopénie a été rapporté, chez une patiente au stade de cirrhose hépatique.

29. Autres données biochimiques : bilan rénal, thyroïdien et ferritinémie

Tableau 38. Les valeurs moyenne de la creat, ferritinémie et TSH.

	Moyenne	Min	Max	ET
Creat	9,3024	4,30	52,77	5,00800
eGFR (CKD epi)	87,4404	8,75	124,79	22,20761
Ferritinémie	108,2780	6,51	1813,00	250,62844
TSH	2,7383	0,01	10,89	2,23371

Tableau 39. La fréquence d'anomalie de la ferritinémie et de la TSH.

	N	%
Ferritinémie (54)		
Basse	11	20,4%
Elevée	4	7,4%
TSH (106)		
Basse	2	1,9%
Elevée	18	17%

1- Bilan rénal : Le dosage de la créatinine sanguine a été effectué chez tous les patients, avec un taux moyen de $9,30 \text{ g/l} \pm 5$, et une clairance moyenne de $87,44 \text{ ml/min}$ (**voir tableau 40**).

2- Ferritinémie : Le dosage de la ferritinémie a été effectué chez 54 patients. Une ferritinémie basse a été observée dans 11 cas, dont 7 présentaient une anémie. À l'inverse, une hyperferritinémie a été mise en évidence chez 4 patients parmi les 54 explorés

3- Bilan thyroïdien : Un bilan thyroïdien par dosage de la TSH a été réalisé chez 106 patients (**voir tableau 41**). Des anomalies ont été retrouvées chez 20 patients (soit 18 %), comprenant 18 cas d'hypothyroïdie, dont 15 en hypothyroïdie infraclinique. Parmi les patients hypothyroïdiens, huit présentaient une perturbation du bilan hépatique : une cytolysse isolée sur les TGP dans six cas, une cytolysse mixte (TGO et TGP) dans un cas, et une élévation modérée des GGT ($1,1 \text{ xN}$) dans un autre. Quant aux deux patients en hyperthyroïdie, ils présentaient tous deux une cytolysse touchant les TGP

30. Bilan de retentissement du diabète

Tableau 40. Les complications micro et macro vasculaires.

	N	%
Fonction rénale CKD-EPI		
Normale ($90 \geq \text{ml/min/1,73m}^2$)	117	52,2 %
DFG légèrement diminué 60-89	80	35,7%
IR modérée 30-59	22	9,8%
IR sévère 15-29	3	1,3%
IR terminale < 15 ou dialyse	2	0,9%
Microalbuminurie		
<30mg/24h	13	56,5 %
>30mg/24h	10	43,5 %
DN4		
<4 (absence de douleur neuropathique)	166	75,1%
≥ 4 (présence de douleur neuropathique)	55	24,9%
Fond d'œil		
Absence de RD	93	71,5%
RD	26	20%
Cataracte	11	8,5%
IPS		
IPS normal	172	82,3%
Médiacalcose	34	16,3%
AOMI compensée	3	1,4%
ECCG		
Normal	189	86,7%
HVG	7	3,2%
Séquelles d'IDM	10	4,6%
BBD	5	2,3%
BBG	7	3,2%

Un bilan de retentissement des différentes atteintes micro- et macrovasculaires a été réalisé.

L'atteinte rénale : la fonction rénale calculée chez tous les patients à l'aide de la **formule CKD-EPI**, était >60 ml/min chez 87,9 % de la population étudiée. Une clairance entre 30 et 59 ml/min a été retrouvée chez 22 patients (soit 9,8 %), une insuffisance rénale sévère a été observée chez 3 patients, et 2 patientes étaient au stade de dialyse. **La microalbuminurie** a été mesurée chez 23 patients, avec un résultat positif dans 10 cas (43,5 %).

La douleur neuropathique : évaluée par le DN4 chez 221 patients, a été jugée positive chez 55 malades (24,9 %).

La rétinopathie diabétique : parmi les 130 fonds d'œil examinés, une rétinopathie diabétique a été détectée dans 20 % des cas.

L'AOMI : a été dépistée par l'IPS chez 223 patients, mais les résultats n'ont pas pu être concluants chez 14 patients, qui ont tous bénéficié d'un doppler artériel des membres inférieurs. L'analyse sur les 209 patients restants a mis en évidence une AOMI dans 3 cas et une medialcalcose dans 16,3 % des cas.

L'exploration électrocardiographique : n'a montré aucune anomalie chez 89 patients (86,7 %), tandis que des séquelles d'infarctus du myocarde ont été observées chez 4,6 % des patients, et une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) électrique dans 3,2 % des cas.

L'ensemble des résultats est détaillé dans le **Tableau 42**.

31. Traitements

31.1. Antidiabétiques

Tableau 41. La prise médicamenteuse antidiabétique.

Antidiabétiques		
Metformine	199	88,8%
Gliclazide	82	36,6%
Diaglinides	16	7,1%
Glimépiride	6	2,7%
SGLT2	11	4,9%
GLP1	1	0,4%
DPP4	1	0,4%
Insulines		
Basale (schéma Bed Time)	40	17,9%
Basal-Bolus	57	25,4%
Premix	3	3,6%
Associations		
Metformine seule	56	25%
Metformine+Sulfamides	49	21,8%
Metformine+Glinides	9	4%
Metformine + ADO + Insuline	33	14,7%
Metformine seule + insuline	3	1,3%
Metformine + basal bolus	42	18,75

La Metformine était le traitement le plus couramment prescrit, présente chez 88,8 % des patients. Le Gliclazide, le sulfamide le plus prescrit, a été retrouvé chez 36,6 % des patients, suivi des Diaglinides (7,1 %), des inhibiteurs SGLT2, du Glimépiride, des agonistes GLP-1 et des inhibiteurs DPP-4. Ces traitements ont été associés dans 18 % des cas à une insuline basale. Le schéma Basal-Bolus représentait 25 % des traitements antidiabétiques dans notre population, tandis que les insulines prémix étaient utilisées dans seulement 3,6 % des cas (**Voir Tableau 43**).

31.2. Antihypertenseurs

Tableau 42. Traitement anti HTA.

Type du TRT anti HTA	N	%
IEC	17	7,6%
ARA II	79	35,3%
Inhibiteurs calciques	29	12,9%
Thiazidiques	33	14,7%
Indapamide	16	7,1%
Diurétiques de l'anse	5	2,2%
Beta bloquants	44	17,6%
Anti HTA centraux	3	1,3%
Nombre de classe des anti-HTA	N	%
Sans TRT anti HTA	16	13,2%
Monothérapie	30	24,8%
Bithérapie	53	43,8%
Trithérapie	12	9,9%
Quadrithérapie	6	5%
Pentathérapie	4	3,3%

Les inhibiteurs du SRAA étaient le traitement le plus fréquemment prescrit, utilisé chez 42,9 % des patients, suivis des diurétiques thiazidiques (14,7 %), puis des inhibiteurs calciques (12,9 %) et de l'Indapamide (7,1 %). La prise de bêtabloquants était principalement associée aux syndromes coronariens ou à d'autres indications cardiologiques. Parmi les patients diabétiques, 43 % étaient sous bithérapie antihypertensive, 24 % sous monothérapie, et 12 patients (soit 9,9 %) étaient sous trithérapie antihypertensive, dont 11 souffraient d'hypertension résistante (**Voir Tableau 44**).

31.3. Hypolipémiants et anti agrégants plaquettaires

Tableau 43. Le traitement hypolipémiant et antiagrégant.

TRT	N	%
Statines	96	42,9%
Atorvastatines	32	14,3%
Rosuvastatine	64	28,6
Fibrates	2	0,9%
Antiagrégants plaquettaires		
acétylsalicylate dl lysine	54	24,1%
Clopidogrel	5	2,2%

Le traitement par statine était présent chez 43 % des patients, dominé principalement par la Rosuvastatine. Les fibrates ont été prescrits à 2 patients, tandis que le traitement antiagrégant représentait 26,3 % des médicaments prescrits à nos patients diabétiques (**Voir Tableau 45**).

31.4. Autres thérapeutiques

Vingt-neuf patients (12,9 %) étaient traités par LT4 pour une hypothyroïdie.

31.5. Causes médicamenteuses impliquées dans la stéatose hépatique:

On note la consommation d'alcool dans deux cas, la prise de corticoïdes dans quatre cas, de méthotrexate chez une patiente, et de tamoxifène chez deux patientes pour un cancer du sein.

32. Prévalence de la MASLD

32.1. Echographie

L'échographie a été réalisée sur l'ensemble des 224 patients, interprétable chez 222, chez 142 d'entre eux (soit 64 %), le foie apparaissait plus hyperéchogène que le cortex rénal. Dans le cas

de deux patients souffrant d'insuffisance rénale terminale et recevant un traitement par dialyse, l'échographie n'a pas permis d'établir un diagnostic précis. Pour ces patients, la présence ou l'absence de stéatose hépatique a été confirmée par le score FLI, soit au final de 63,8% (143 présentant un foie stéatosique)

32.2. Scores diagnostiques de la MASLD

32.2.1.FLI et HSI

Tableau 44. Résultats des score FLI et HSI.

	N	%
FLI (219)		
FLI < 30 (absence de MASLD)	30	13,7%
30 ≤ FLI < 60 (indéterminée)	67	30,6 %
FLI ≥ 60 (présence de MASLD+)	122	55,7 %
HSI (224)		
HSI < 30 (absence de MASLD)	11	4,9%
30 ≤ HSI < 36 (indéterminée)	36	16,1%
HSI > 36 (présence de MASLD)	177	79%

Le score FLI a été déterminant pour diagnostiquer une MASLD dans 55,7 % des cas, avec une zone grise importante dans environ un tiers des cas. Le score HSI a été largement supérieur à 36 chez 79 % de la population, ce qui a augmenté le taux de diagnostic de la MASLD, avec une zone grise observée dans 16 % des cas (**voir tableau 46**).

32.2.2. NAFLDS-LFS

Tableau 45. Résultats du score NAFLD-LFS.

	N (29)	%
NAFLD-LFS < -0,64 MSLD exclue	8	27,6%
NAFLD-LFS > -0,64 dg de MASLD	21	72,4%

Sur le petit échantillon de 29 patients pour lesquels le score NAFLD-LFS a pu être réalisé, la stéatose était présente chez 21 patients (soit 72 %).

Tableau 46. Les moyennes des scores de diagnostic de la MASLD.

Scores dg de la MASLD	Moyennes \pm ET [extrêmes]
FLI	61,10 \pm 27,25 [2,86 – 99,89]
HSI	41,52 \pm 9,82 [24,29 – 121,60]
NAFLD-LFS	1,01 \pm 3,16 [-2,30 – 12,04]
LAP	72,70 \pm 50,52 [3,32 – 324,31]

32.2.3. LAP

En raison de la difficulté à trouver des valeurs seuils claires pour le score LAP dans la littérature et des divergences dans les normes selon les différentes études, aucun résultat déterminant n'a pu être décrit.

Les taux moyens des scores FLI, HSI, NAFLD-LFS et LAP sont présentés dans le **Tableau 48**.

33. Diagnostic de sévérité de la MASLD

33.1. Scores de fibrose hépatique

Tableau 47. Les résultats des différents scores de la fibrose hépatique.

Scores de la fibrose hépatique		N	%
FIB4 (224)			
Absence de cirrhose < 1,3		166	74,1%
Zone grise 1,3 – 2,67		46	20,5%
En faveur d'une cirrhose > 2,67		12	5,4%

NFS (224)			
	Fibrose F0 – F2	67	29,9%
	Indéterminée	126	56,3%
	Présence de fibrose F3-F4	31	13,8%
FNI (224)			
	Absence de fibrose	34	15,2%
	Indéterminée	73	32,6%
	Présence de fibrose	117	52,2%
APRI (224)			
	Absence de fibrose	205	91,5%
	Fibrose F1 F2	18	8,03%
	F3- Cirrhose	1	0,44%
eLIFT (224)			
	Risque faible de fibrose	168	75%
	Risque haut de fibrose	56	25%
BARD (224)			
	Risque faible de fibrose	26	11,6%
	Risque haut de fibrose	198	88,4%
KING (170)			
	Absence de fibrose	133	78,2%
	Présence de fibrose	37	21,8%
GAR (219)			
	Absence de fibrose	200	91,3%
	Fibrose avancée	19	8,7%
FORNS (219)			
	F0-F1	71	32,4%
	INDETERMINEE	129	58,9%
	F2-F4	19	8,7%
Rapport TGO/TGP (224)			
	<1	130	58%
	>1	94	42%

- Le score FIB4 a permis d'éliminer une fibrose hépatique avancée chez 166 patients (74,1 %) et a suggéré une fibrose avancée, voire une cirrhose, dans 5,4 % des cas.
- Le score NFS a indiqué une fibrose avancée dans 13,8 % des cas, tandis qu'une fibrose nulle ou minime était présente chez 30 % des patients. La zone grise représentait 56,3 % des résultats.

- Le score FNI n’a éliminé une fibrose avancée que chez 15,2 % des patients, tout en diagnostiquant une fibrose hépatique chez 52,2 % d’entre eux.
- Un score APRI < 0,5, éliminant une fibrose hépatique, a été observé chez 91,5 % des patients, tandis qu’une fibrose a été diagnostiquée dans 8,5 % des cas, dont un cas de cirrhose.
- Les résultats du score eLIFT ont montré des résultats similaires à ceux du score FIB4, éliminant une fibrose dans 75 % des cas, avec un haut risque de fibrose dans 25 % de la cohorte.
- Le calcul du score BARD a permis d’éliminer une fibrose avancée chez 11,6 % des patients (soit 26 patients).
- Les résultats du score KING se rapprochent également du FIB4 et du eLIFT, en excluant une fibrose avancée dans 78 % des cas.
- Les résultats du score GAR étaient identiques à ceux du score APRI, éliminant une fibrose hépatique dans 91,3 % des cas.
- Comme le score GAR, l’indice de FORNS a suggéré une fibrose avancée chez 8,7 % des patients, mais a également montré une zone grise indéterminée dans 58,9 % des cas.
- Un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 a été retrouvé dans 42 % des cas, ce qui pourrait indiquer une fibrose hépatique.

Tableau 48. Les moyennes des scores de diagnostic de la fibrose au cours de la MASLD.

Scores de fibrose hépatique	Moyennes ± ET [extrêmes]
FIB4	1,26 ± 0,8 [0,11-5,9]
NAFLD NFS	-0,84 ± 1,34 [-5 – 3,24]
FNI	0,40 ± 0,27 [0,017 – 0,99]
APRI	0,28 ± 0,22 [0,02 – 2,24]
eLIFT	5,92 ± 2,68 [0 - 17]

BARD	2,93± 0,98 [1 - 4]
KING	6,64 ± 5,91 [1,05 – 51,72]
GAR	0,95 ± 3,40 [0,12 – 50,37]
FORNS	4,88 ± 1,50 [0,89 – 10,70]
TGO/TGP	1,08 ± 0,62 [0,11 – 5,13]

Les valeurs moyennes des différents scores de la fibrose hépatique sont exprimées dans le (Tableau 50)

33.2. Les résultats de l'élasticité hépatique par le Shear Wave Measurement (SWM)

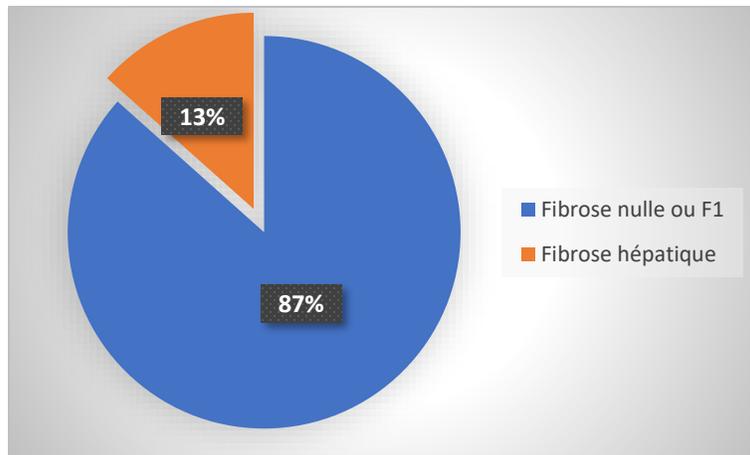


Figure 40. répartition des patients selon la présence ou l'absence de fibrose.

La mesure de l'élasticité hépatique a été réalisée en complément de l'échographie abdominale et a été validée (IQR/M <30) pour tous les patients.

Une élasticité hépatique <7,1 kPa était considérée comme normale, entre 7,1 et 9 kPa comme des stades de fibrose F1 F2 et > 9 kPa considérés comme F3 voire cirrhose hépatique

Une élasticité inférieure à 7,1 kPa a été constatée chez 86,6 % des patients, ce qui indique une fibrose nulle ou minime (stades F0-F1). Et une élasticité > 7,1 kPa chez 30 patients (13,4%) (Figure 40).

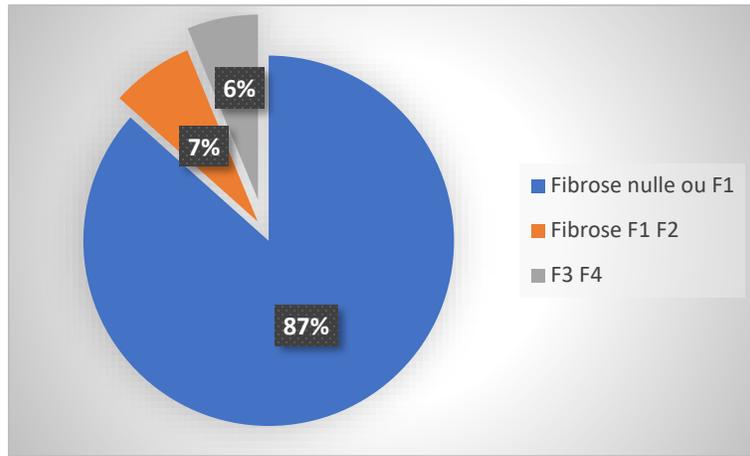


Figure 41. Répartition des patients selon les stades de fibrose.

Tableau 49. Les résultats de l'élastométrie par SWM.

Elastographie SWM	N (224)	%	
F0-F1	194	86,6%	
Fibrose présente	30	13,4%	
	F1-F2	16	7,2%
	F2-F3-F4	14	6,2%
		2 cirrhoses 1 CHC	

Une fibrose de stade F1-F2 a été retrouvée chez 16 (8 %) patients, tandis qu'une fibrose avancée a été constatée chez 14(4,9 %) patients (**Figure 39**).

Parmi les cas de fibrose avancée, deux patients étaient au stade de cirrhose hépatique avec une enquête étiologique revenue négative, et un autre patient a évolué vers un carcinome hépatocellulaire (diagnostiqué au cours de l'exploration). (**Tableau 53**).

33.3. La mesure de la vitesse des ondes de cisaillement (VC)

La détection de la fibrose avancée peut être aussi mesurée par la vitesse des ondes de cisaillement, la moyenne est mentionnée sur le **Tableau 54**.

Tableau 50. Les moyennes des résultats de l'élastographie, de la VC et du IQR/M.

	Moyennes ± ET [extrêmes]
Elastographie (kPa)	5,98± 2,10 [2,97-24]
Vitesse des ondes de cisaillement (m/s)	1,39 ± 0,21 [0,99-2,83]
IQR/M (m/s)	22,04 ± 4,49[6 -29]

34. Les autres mesures de l'échographie

Tableau 51. Les moyennes des mesures de la flèche hépatique, splénique et tronc porte.

	Moyennes \pm ET [extrêmes]
Flèche hépatique (cm)	15,88 \pm 1,70 [11,5-24]
Tronc porte (mm)	10,44 \pm 1,61 [5-20]
Flèche splénique (cm)	10,22 \pm 1,45 [7-16]

- Une hépatomégalie avec flèche hépatique > 17cm a été objectivée chez 39 patients (17,5%).
- Un diamètre de tronc porte >13cm a été décelé chez 3,2% des patients dont 04 au stade de fibrose.
- Une splénomégalie avec flèche splénique > 12cm retrouvée chez 16 patients (7,2%).

Les valeurs moyennes de ces différentes mesures sont précisées sur le (Tableau 51).

35. Scores d'insulinorésistance

Tableau 52. Les moyennes des scores diagnostiques de l'insulinorésistance.

Scores d'insulinorésistance	Moyennes \pm ET [extrêmes]
HOMA 1	6,09 \pm 9,25 [0,06 – 43,12]
QUIKI	0,33 \pm 0,08 [0,24 – 0,72]
HOMA 2 IR C	2,80 \pm 2,01 [0,69-9,35]
TYG	4,93 \pm 0,33 [3,94 – 6,02]
TG/HDL	4,03 \pm 3,54 [0,45-34]

Tableau 53. Les résultats des scores HOMA 1, HOMA2IR, QUIKI, TYG, TG/HDL.

Scores d'insulinorésistance		N	%
HOMA1(29)			
	HOMA 1 < 2,4	8	28,6%
	HOMA 1 > 2,4	21	71,4%
QUIKI (28)			
	QUIKI > 0,30	7	25%
	QUIKI < 0,30	21	75%
HOMA2 IR C (46)			
	<1,8	14	30,4%
	>1,8	32	69,6%
TYG (209)			
	Absence d'insulinorésistance < 4,62 H, <4,47 F	23	11%
	Insulinorésistance > 4,62 H, >4,47 F	186	89%
TG/HDL (223)			
	<3 : plage normale	104	46,6%
	>3 : insulinorésistance	119	53,4%

Le dosage de l'insulinémie a été effectué chez 46 patients, mais seuls ceux qui n'étaient pas sous traitement par insuline ont bénéficié du calcul de l'indice HOMA1, ainsi que du QUIKI. Le dosage du peptide C, réalisé également chez 46 patients, a permis de calculer le HOMA2 IR C. Une insulinorésistance a été observée chez 70 à 75 % des patients en utilisant les trois scores (HOMA1, QUIKI, et HOMA2). L'indice TYG a révélé une insulinorésistance chez 84,2 % des patients. Le rapport TG/HDL > 3, suggérant une insulinorésistance, a été retrouvé dans 53,4 % des cas, et a également montré un certain degré d'insulinorésistance dans 27,4 % des cas, ce qui porte le total à 80,8 %, en accord avec les résultats obtenus avec l'indice TYG (Tableau 52).

Les taux moyens des scores HOMA 1, HOMA2 IR c, QUIKI, TYG, TG/HDL sont exprimés dans le Tableau 51.

36. Particularités de la MASLD

36.1. Prévalence de la stéatose selon la méthode diagnostique

L'échographie a permis de diagnostiquer une stéatose hépatique chez 142 patients (64 %) en raison du caractère hyperéchogène du foie. Deux patients ont été exclus en raison d'une insuffisance rénale terminale. Un coefficient d'absorption (ATT) $\geq 0,62$ (valide avec un IQR/M < 30) a été observé chez 118 patients (54,9 %). Un score FLI ≥ 60 , indiquant une stéatose hépatique, a été retrouvé chez 122 patients (55,7 %). Enfin, un score HSI > 36, suggérant une stéatose hépatique, a été détecté chez 177 patients (79 %).

Tableau 54. Comparaison de la prévalence de la stéatose selon les différentes méthodes diagnostic.

	Présence de stéatose	Absence de stéatose	Indéterminée
Echographie hépatique	142 (64%)	80 (36%)	/
FLI	122 (55,7%)	30 (13,7%)	67 (30,6%)
HSI	177 (79%)	11 (4,9%)	36 (16,1%)

(FLI : Fatty Liver Index, HSI : Hepatic Steatosis Index)

36.2. Corrélations de la stéatose avec L'IMC, le sexe et en fonction de la méthode diagnostique

36.2.1. Echographie

Chez les patients diabétiques masculins ayant un indice de masse corporelle (IMC) normal, la stéatose est présente dans 34 % des cas. Cette proportion augmente à 61 % en cas de surpoids, atteint 89 % en présence d'obésité modérée, et atteint 100 % pour les obésités sévères et morbides.

Chez les femmes diabétiques de type 2, la stéatose est enregistrée dans 31,8 % des cas lorsque l'IMC est dans les normes. Elle augmente à 63,4 % en cas de surpoids, puis atteint 78,4 %, 92,9 % et 100 % quand il y a une obésité modérée, sévère à morbide respectivement (**Figure 42**).

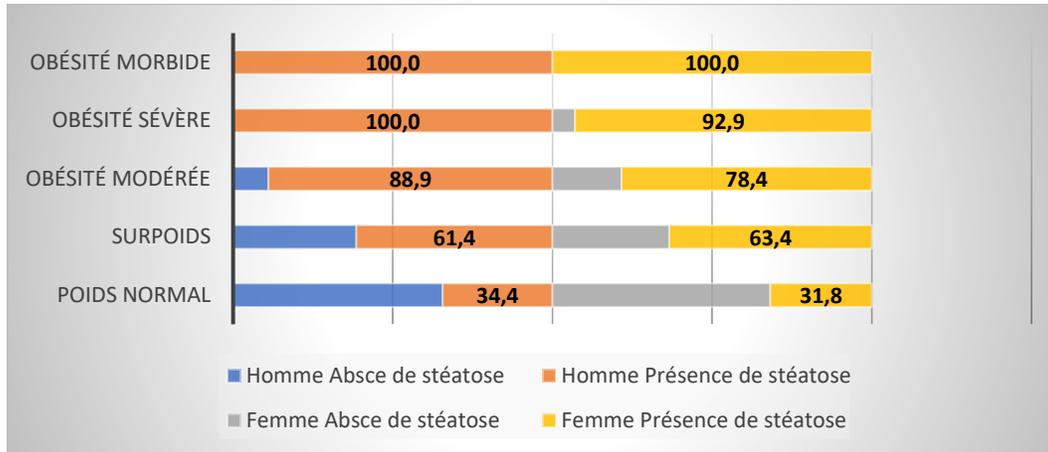


Figure 42. Résultats de l'échographie en fonction du BMI et du sexe

En parallèle 37% des stéatoses sont en surpoids et 50% en obésité tout type confondu **Tableau 57**.

Il est aussi important de noter que 12,7 % des stéatoses diagnostiquées sont en IMC normal dite « Lean steatosis ».

Tableau 55. Répartition de la stéatose en fonction des classes de l'IMC.

	N (stéatose)	%
Maigreur	0	0%
Poids normal	18 (lean steatosis)	12,7%
Surpoids	53	37,3%
Obésité modérée	45	31,7%
Obésité sévère	14	9,9%
Obésité morbide	12	8,5%

36.2.2.Score clinicobiologique : FLI (Fatty Liver Index)

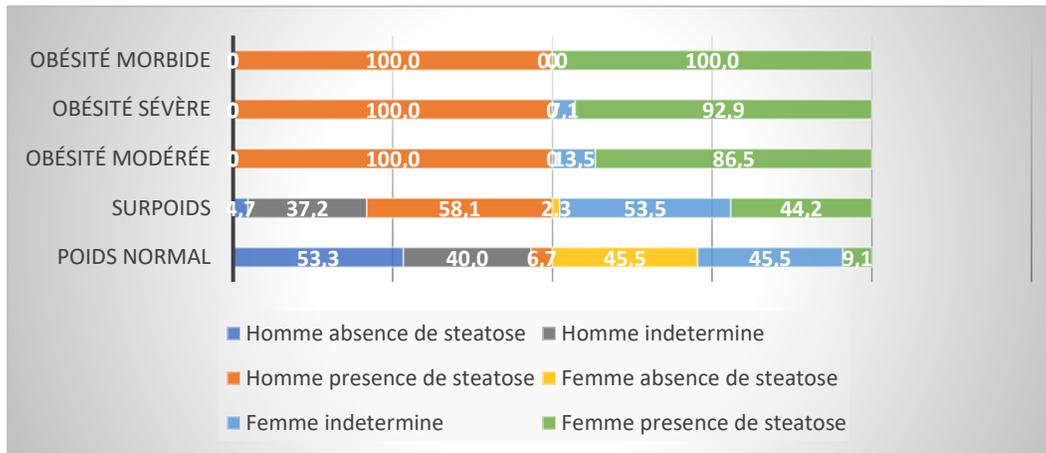


Figure 43. Résultats du FLI en fonction du BMI et du sexe.

Chez les hommes, un FLI ≥ 60 a été retrouvé chez 100 % des patients diabétiques obèses, quel que soit son degré. Ce taux était de 58 % chez ceux présentant un surpoids et de 6,7 % chez ceux ayant un poids normal. Aucun cas de FLI en zone grise n'a été observé chez les patients avec un IMC > 30 , tandis que 37,2 % des patients en surpoids et 40 % de ceux ayant un poids normal ont présenté un FLI non concluant.

Chez les femmes, en cas d'obésité modérée, le FLI a spécifiquement diagnostiqué une stéatose dans 86,5 % des cas, restant en zone grise dans 13,5 % des cas. La stéatose a été présente chez 92,9 % des femmes en obésité sévère et chez 100 % des femmes en obésité morbide. La prévalence de la stéatose était de 44,2 % chez celles en surpoids et de 9 % chez celles ayant un poids normal, cependant, dans ces groupes, la moitié des cas restaient indéterminés (**Figure 43**).

36.2.3.Score clinicobiologique : HSI (Hepatic Steatosis Index)

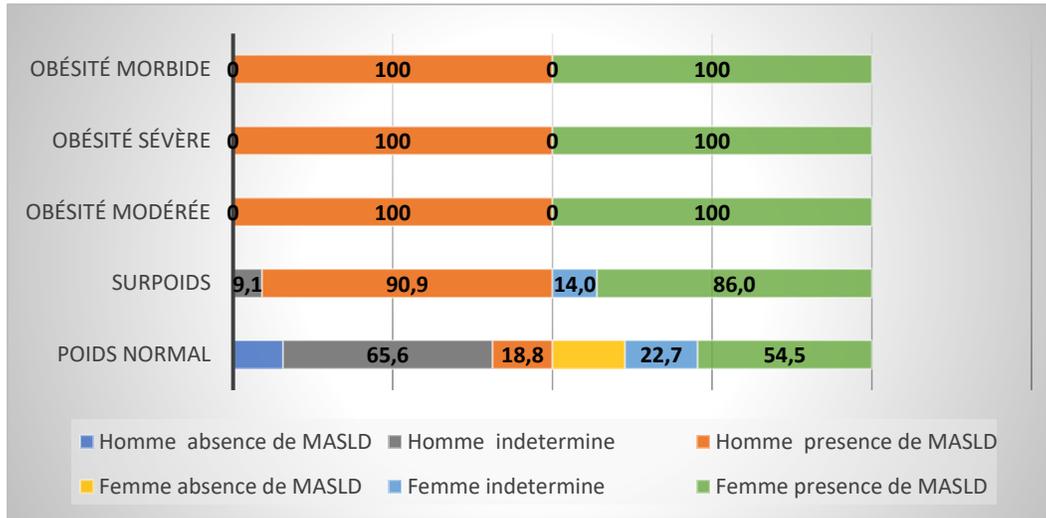


Figure 44: Résultats du HSI en fonction du BMI et du sexe

Le score HSI a permis de diagnostiquer une stéatose hépatique chez 100 % des patients obèses, tant chez les hommes que chez les femmes. Parmi les patients en surpoids, 86 % des femmes et 90 % des hommes avaient un HSI > 36. En revanche, chez les individus ayant un poids normal, la stéatose était présente chez 54 % des femmes et 18,8 % des hommes. La zone grise a été observée chez 37,2 % à 53,5 % des patients, tant pour ceux en surpoids que pour un poids normal (**figure 44**).

La stéatose est présente à chaque fois que l’IMC augmente et cela quel que soit la méthode diagnostique.

36.2.4. Corrélacion entre la stéatose hépatique et le tour de taille :

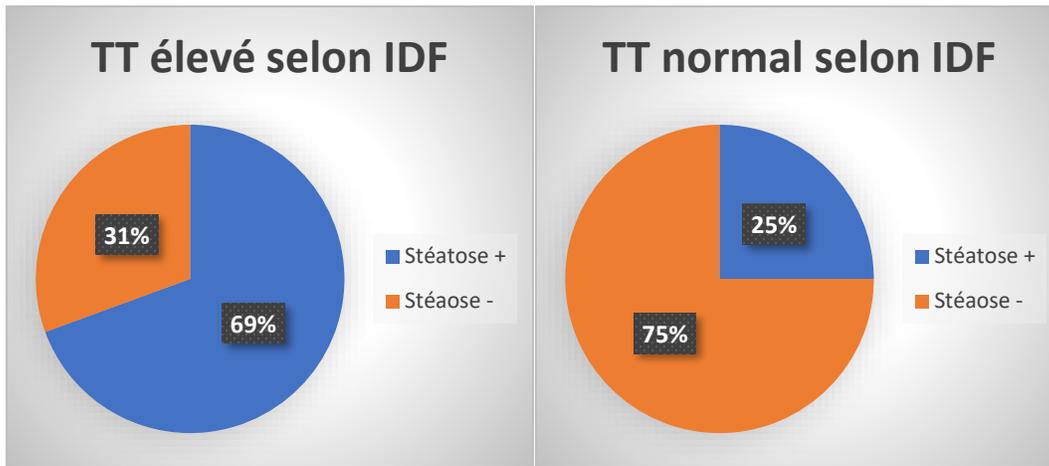


Figure 45. La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon IDF

Une stéatose a été observée chez près de 70 % des patients présentant un tour de taille élevé. À l'inverse, 75 % des patients ayant un tour de taille normal selon les critères de l'IDF, et 57 % selon ceux de l'ATP, ne présentaient pas de MASLD.

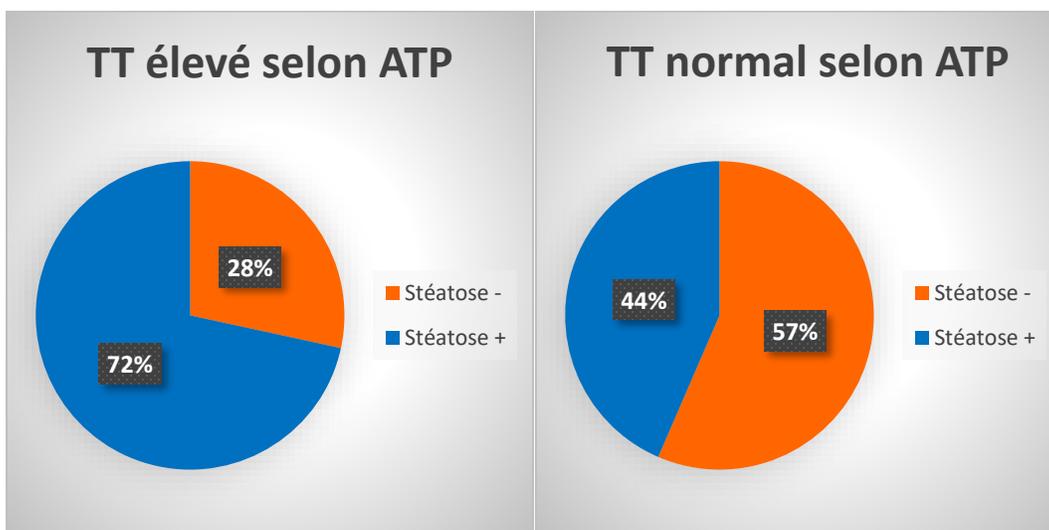


Figure 46. La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon ATP

36.3. Particularités de la MASLD selon l'ancienneté du diabète

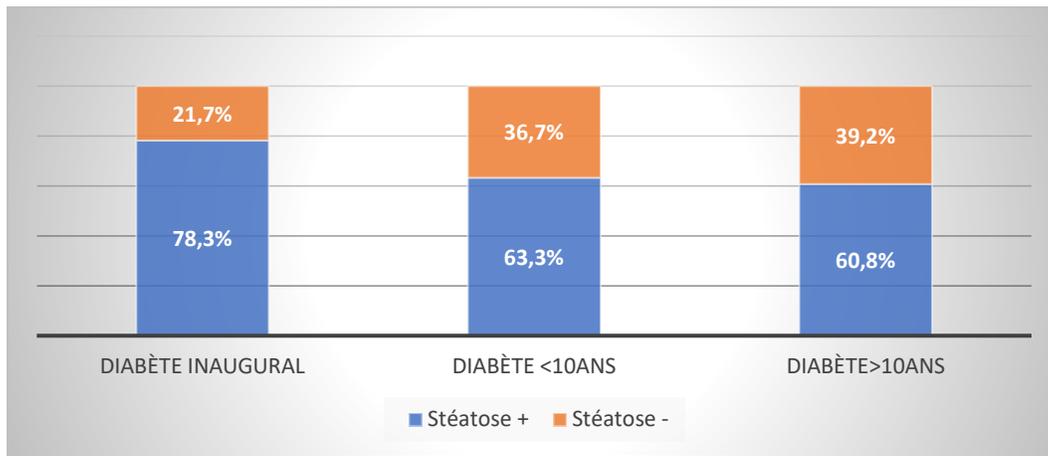


Figure 47. Les caractéristiques de la stéatose en fonction de l'ancienneté du diabète.

Les patients en diabète inaugural présentent plus de stéatose hépatique que ceux chez qui le diabète évolue de plus de 10 ANS (**Figure 43**).

36.4. Stéatose et syndrome métabolique

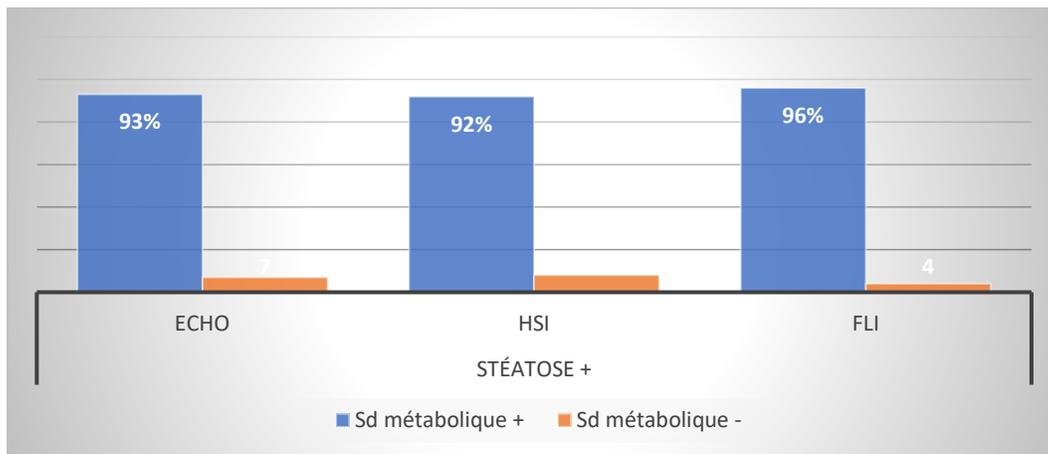


Figure 48. La prévalence du Sd Métabolique au cours de la stéatose

La présence du syndrome métabolique est nettement marquante à plus de 90% (**Figure 48-49**) lors de la présence d'une stéatose évaluée par les 04 méthodes.

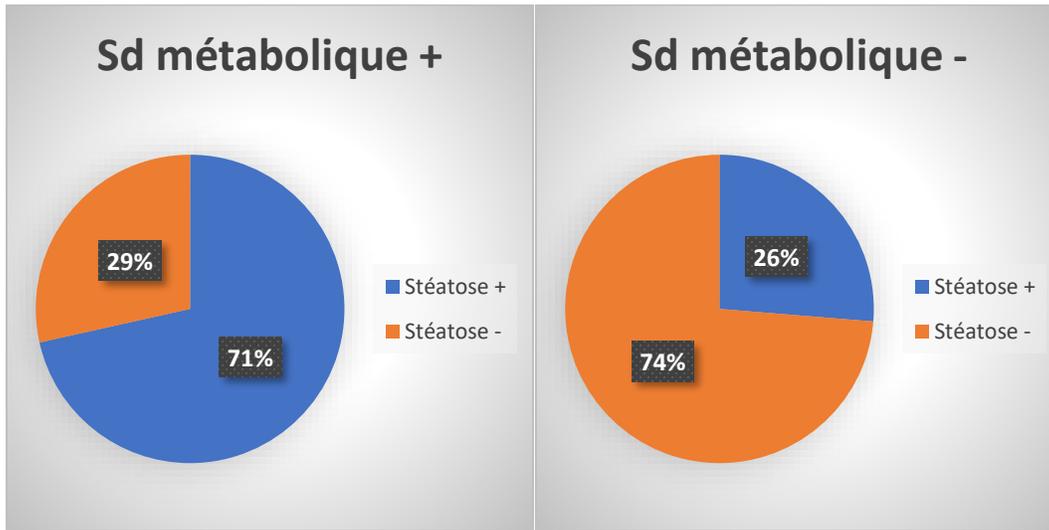


Figure 49. La prévalence de la stéatose en présence et absence du Sd métabolique.

36.5. Corrélation stéatose hépatique et profil glucidique

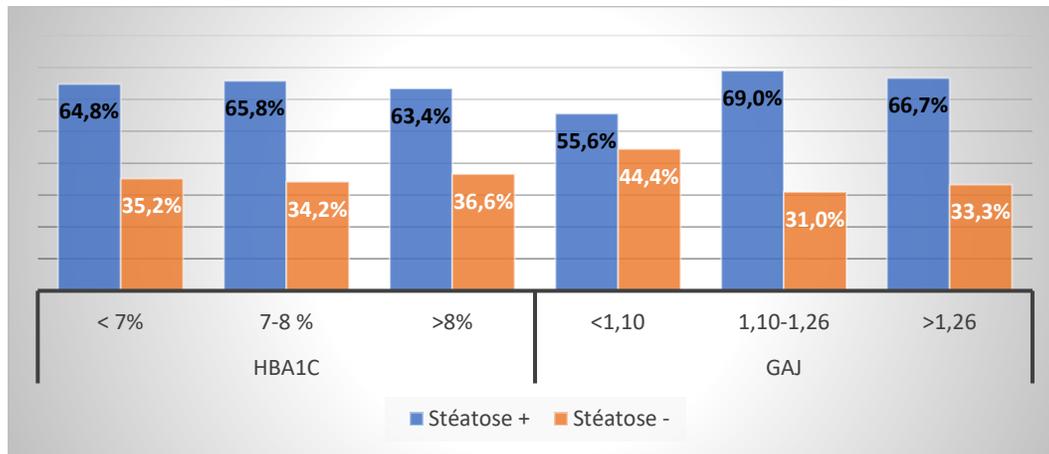


Figure 50. Les résultats de la stéatose selon le profil glucidique.

La prévalence de la stéatose hépatique évaluée par échographie varie de 63% à 65% quel que soit le taux de l'HbA1c, et de 55 à 66% quel que soit les chiffres de la GAJ. On ne note pas d'augmentation en chiffres de la stéatose avec le déséquilibre glycémique évalué par l'HbA1c.

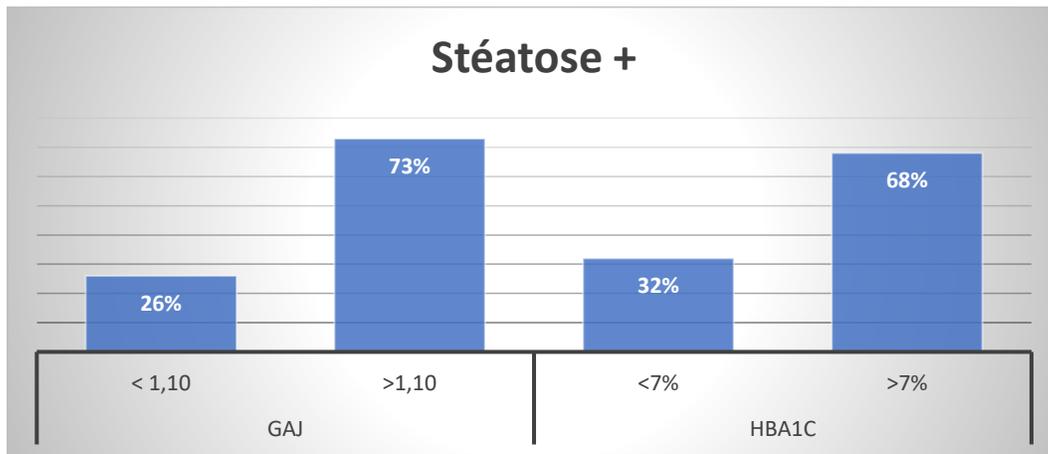


Figure 51. La prévalence du déséquilibre glycémique chez le sujet avec stéatose.

Chez les sujets atteints de stéatose hépatique, 70 % présentent une hyperglycémie à jeun supérieure à 1,10 g/L, accompagnée d'un déséquilibre glycémique chronique, comme en témoigne une HbA1c supérieure à 7 %

36.6. Stéatose hépatique et HTA

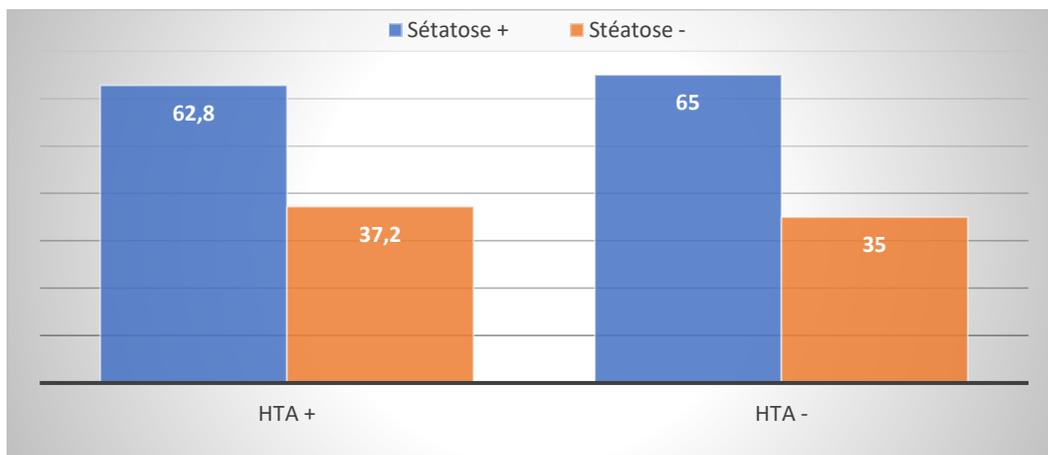


Figure 52. Prévalence de la stéatose au cours de l'HTA.

La prévalence de la stéatose est similaire dans les deux groupes, avec et sans hypertension artérielle (HTA), et est estimée à plus de 60 % (**Figure 52**).

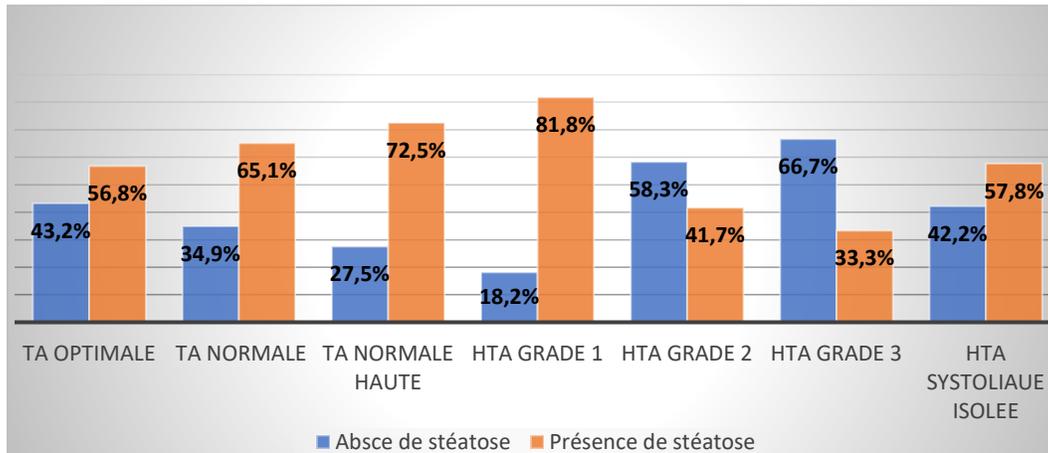


Figure 53. Prévalence de la stéatose selon les grades de l'HTA.

En fonction du grade de l'HTA, la prévalence de la stéatose varie de manière aléatoire, sans modification significative entre l'absence d'HTA et les différents stades. Elle atteint son maximum au grade 1 de l'HTA et son minimum au grade 3. Toutefois, il convient de rappeler que ce dernier grade représente seulement 2,5 % de l'ensemble de la répartition (**Figure 53**).

36.7. Stéatose hépatique et profil lipidique

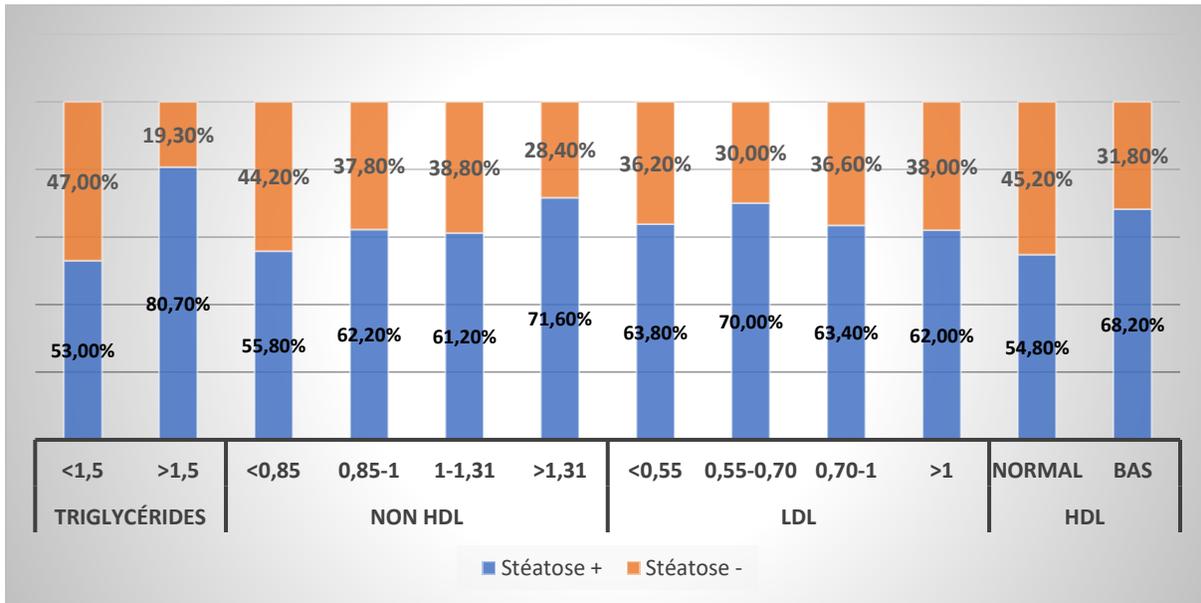


Figure 54. Résultats de la MASLD selon le profil lipidique.

Les quatre paramètres lipidiques — triglycérides (TG), non-HDL, LDL et HDL — ont été comparés entre les populations avec et sans stéatose. On observe une augmentation de 30 % de la stéatose lorsque les triglycérides dépassent 1,5 g/l. En revanche, quel que soit le taux de LDL, le pourcentage de stéatose reste pratiquement inchangé. La prévalence de la stéatose augmente de 16 % lorsque le niveau de non-HDL est supérieur à 1,31 g/l, comparé à une valeur inférieure à 0,85 g/l. Enfin, toute diminution du taux de HDL augmente de 14% le risque de stéatose (Figure 54).

36.8. Stéatose et biologie hépatique

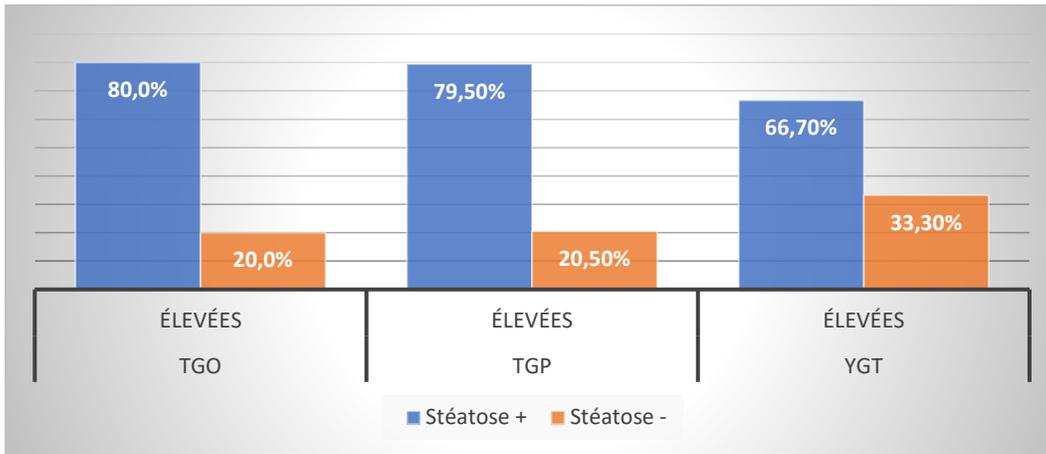


Figure 55. MASLD et perturbation du bilan hépatique.

La stéatose hépatique était nettement présente dans 80 % des cas en présence d'une perturbation du bilan hépatique, notamment en cas de cytololyse, et a été enregistrée dans 66 % des cas lorsque les gamma-G étaient élevés.



Figure 56. Les perturbations du bilan hépatique au cours de la stéatose.

La MASLD est responsable de 40 % des cas de cytololyse affectant les ALAT, de 11 % des élévations des ASAT et de 7 % des perturbations des gamma-GT.

36.9. MASLD et hépatomégalie

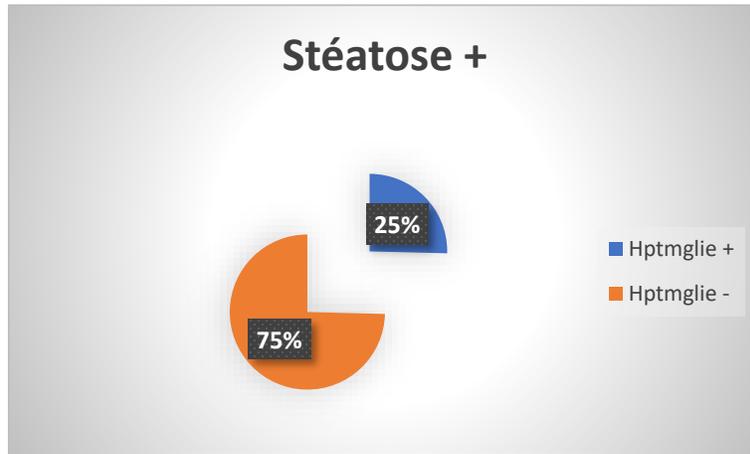


Figure 57. Prévalence de l'hépatomégalie au cours de la stéatose.

L'hépatomégalie, avec une flèche hépatique (FH) supérieure à 17 cm, a été observée chez 25 % des sujets présentant une stéatose hépatique. Parmi l'ensemble des patients de la cohorte ayant une hépatomégalie, 92% présentait une stéatose hépatique (**figure 65**).

36.10. Stéatose hépatique et risque cardiovasculaire

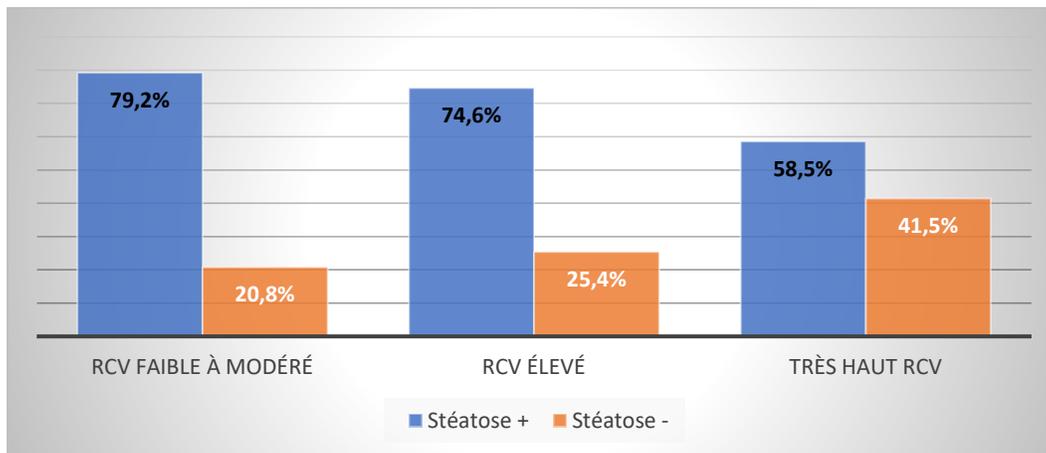


Figure 58. La survenue de la stéatose et le risque cardiovasculaire.

La stéatose a été observée chez plus de 74 % des patients diabétiques présentant un risque cardiovasculaire faible à modéré, tandis qu'elle diminue à 58 % chez ceux à très haut risque cardiovasculaire.

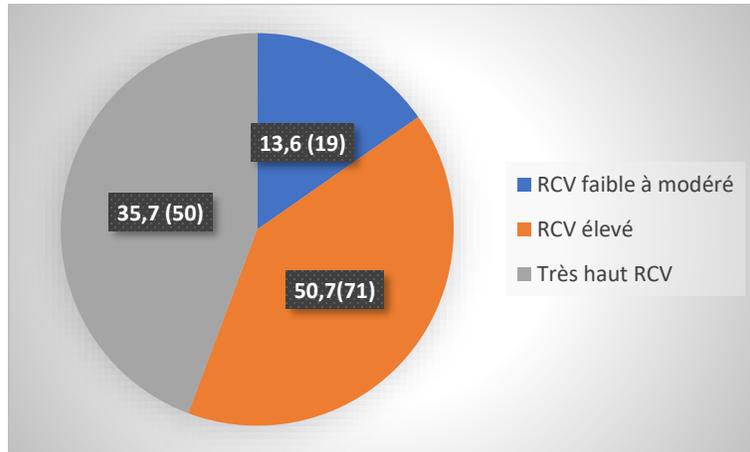


Figure 59. La prévalence du RCV chez les patients avec stéatose hépatique.

En parallèle, 50,7 % des patients diabétiques de type 2 (DT2) présentant une stéatose sont classés à très haut risque cardiovasculaire, tandis que seulement 13,6 % ont un risque faible à modéré.

36.11. Stéatose et insulino-résistance

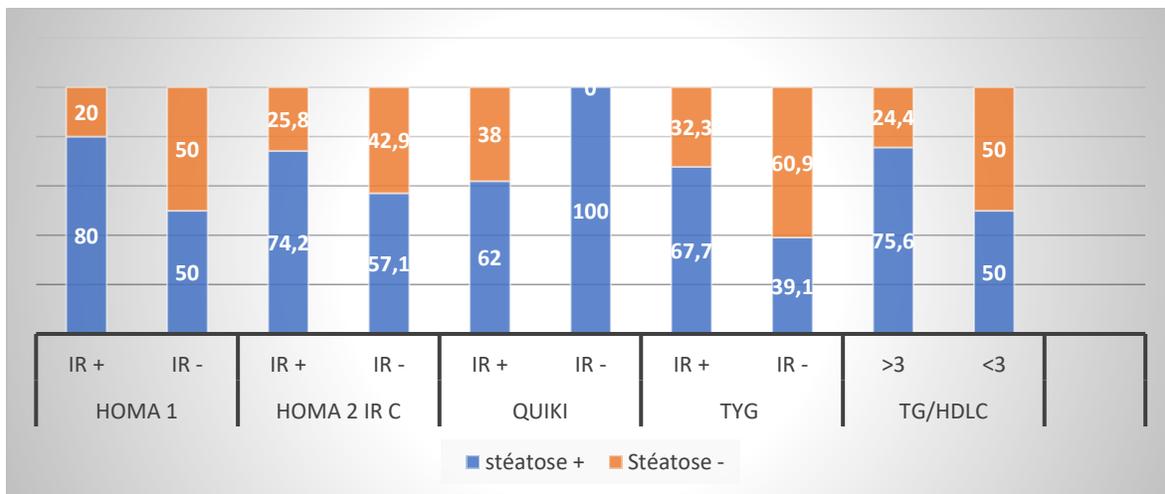


Figure 60. Les différents indices d'insulino-résistance et la survenue de la stéatose.

Un nombre plus élevé de cas de stéatose hépatique a été observé lorsque les indices HOMA-1, HOMA-2IR C, TYG et TG/HDL dépassaient les seuils définissant l'insulinorésistance. En revanche, l'indice Quicki n'a pas montré de capacité prédictive pour l'occurrence de la MASLD (figure 59).

36.12. Les indices d'adiposité et stéatose hépatique

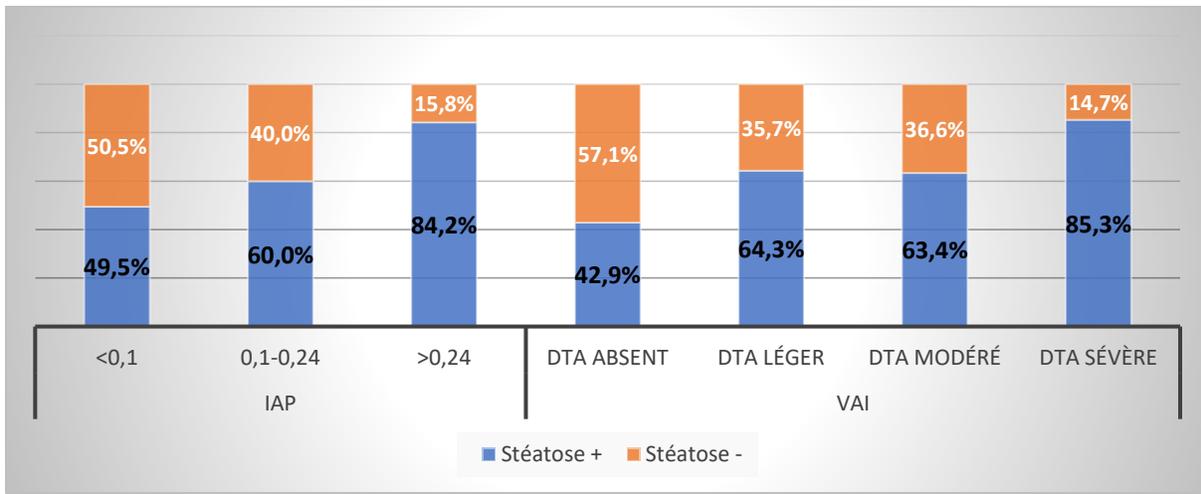


Figure 61. IAP, VAI et survenu de stéatose hépatique.

La présence de la stéatose hépatique est doublée lorsque l'indice athérogène du plasma (IAP) est supérieur à 0,24 par rapport à un IAP inférieur à 0,1. De même, l'indice d'adiposité viscérale montre que la stéatose augmente à chaque élévation de cet indice, voire double en cas de dysfonctionnement du tissu adipeux (DTA) sévère (figure 60)

36.13. Stéatose et prise médicamenteuse

36.13.1. Statines

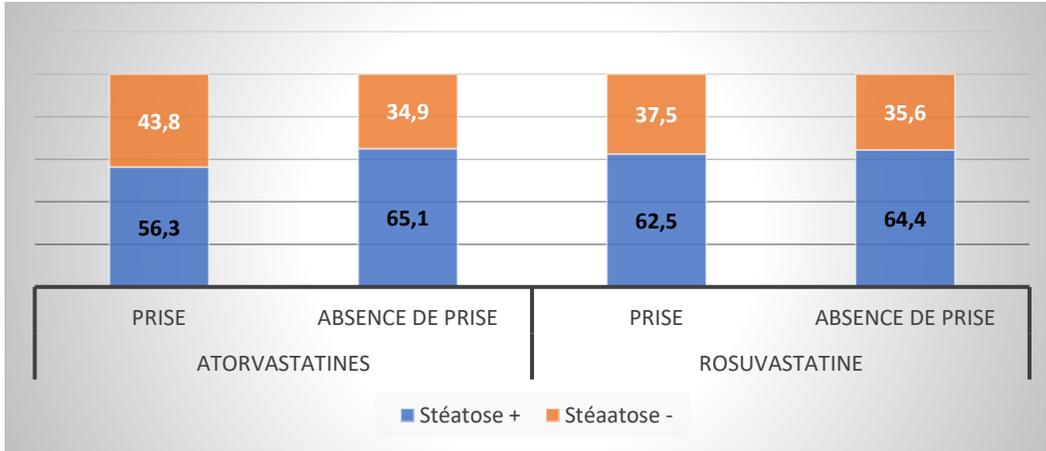
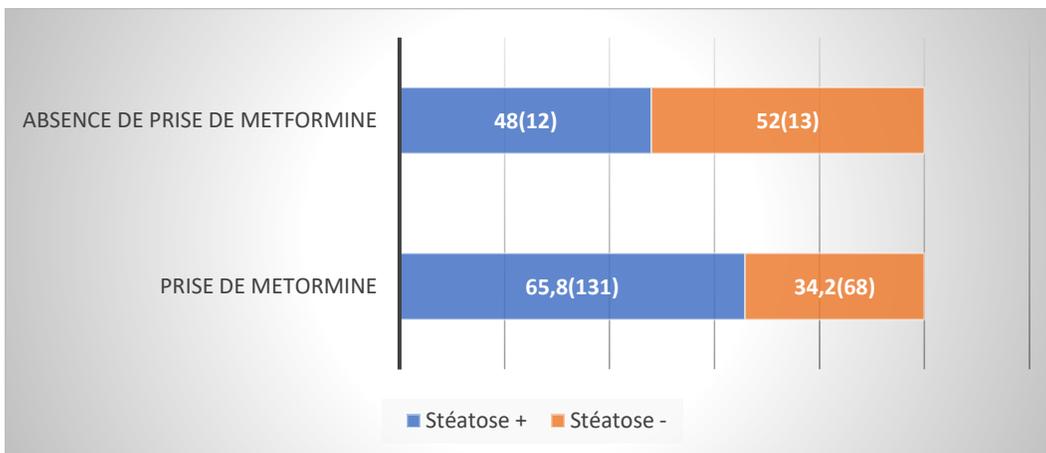


Figure 62. Prise de Statines et survenue de Stéatose.

L'apparition de la stéatose reste active, qu'il y ait prise ou non de statines, sans différence notable entre les deux molécules, l'Atorvastatine ou la Rosuvastatine.

36.13.2. Metformine



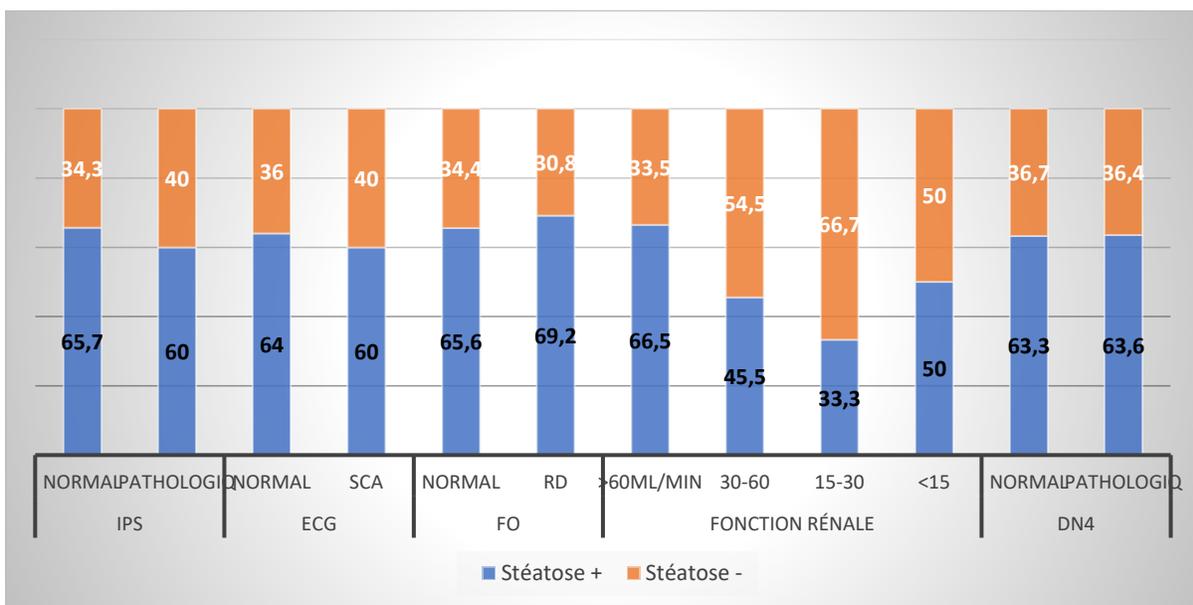
. Prise de Metformine et Stéatose.

La prévalence de la stéatose chez les patients prenant de la metformine est de 65 %, ce qui correspond à la prévalence globale enregistrée dans la population, étant donné que les 199 patients sont sous traitement à base de metformine.

36.14. Les inhibiteurs SGLT2, analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP4

Un seul patient était sous analogue GLP1 et présentait une stéatose sur diabète inaugural. Il n'y avait aussi qu'un seul patient sous inhibiteur de la DPP4 ne présentant pas de stéatose. Les patients sous SGLT2 étaient au nombre de 11 et dont 09 présentaient de la stéatose.

36.15. Les complications du diabète et stéatose hépatique



La prévalence de la stéatose en présence des complications micro et macro vasculaires.

Aucune modification n'a été observée dans l'apparition de la stéatose hépatique, que ce soit en présence ou en absence des complications suivantes : un artériopathie oblitérant des membres inférieurs (AOMI), un syndrome coronarien, une rétinopathie diabétique, une insuffisance rénale ou une douleur neuropathique (**Figure 63**).

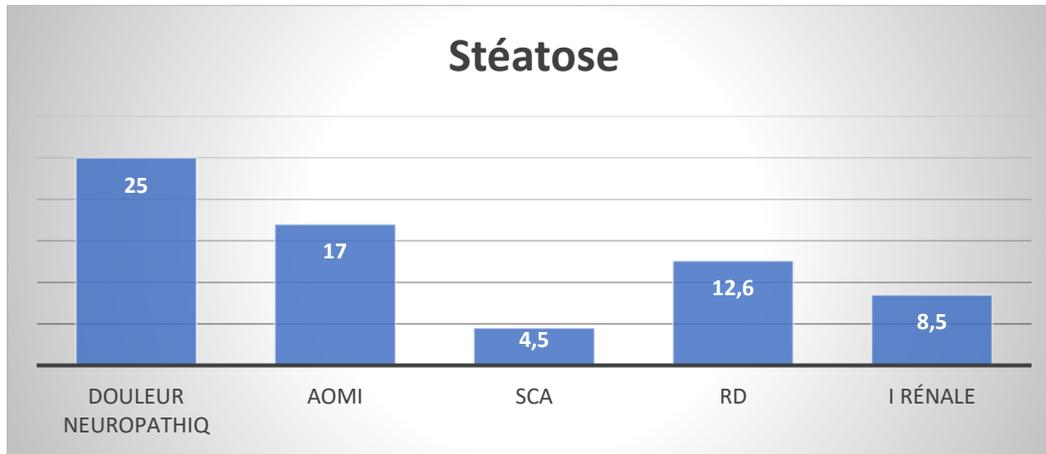


Figure 65. Les complications micro et macro vasculaires au cours de la stéatose.

On retient la présence de 25% de douleur neuropathique au cours de la stéatose, de 17% d'AOM, de 12,6% de rétinopathie diabétique (**Figure 64**).

ETUDE ANALYTIQUE : analyse bivariée

37. Etude des FDR et des marqueurs de risque de la stéatose

37.1. Paramètres socio démographiques sexe et Classes d'âge

Tableau 56. La corrélation entre le sexe, les tranches d'âge et la stéatose.

		Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb	
Sexe	Homme	40 (49,4%)	59 (41,3%)	0,24	1		0,24	
	Femme	41 (50,6%)	84 (58,7%)		1,38 (0,80-2,40)			
&Age	71-88ans	13 (16%)	14 (9,8%)	0,005	1		0,009	
	30-40 ans	4 (4,9%)	14 (9,8%)		3,25 (0,84-12,45)			0,08
	41-50 ans	6 (7,4%)	35 (24,5%)		5,41 (1,71-17,08)			0,004
	51-60 ans	27 (33,3%)	45 (31,5%)		1,54 (0,63-3,78)			0,33
	61-70 ans	31 (38,3)	35 (24,5%)		1,04 (0,42-2,56)			0,91

OR : Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance,

Pa : seuil de signification des modalités de la variable ; Pb : Seuil de signification de la variable (test Wald)

L'analyse de l'association entre le sexe et la MASLD ne révèle aucune différence statistiquement significative ($p [\chi^2] = 0,24$).

En revanche, l'examen de l'association entre les tranches d'âge et la MASLD met en évidence une différence statistiquement significative ($p [\chi^2] = 0,005$).

L'évaluation du risque montre une augmentation progressive en fonction de l'âge : il est multiplié par 3 chez les moins de 40 ans, par 5 dans la tranche d'âge 40-50 ans, avant de diminuer à 1,54 chez les patients de plus de 50 ans par rapport aux malades de plus de 70 ans, une réduction similaire est observée (**Voir Tableau 56**).

37.2. Syndrome métabolique

Tableau 57. Corrélation syndrome métabolique et stéatose.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pb
Sd métabolique IDF					
Absent	28 (34,6%)	10 (7%)	<0,001	1	<0,001
Présent	53 (65,4%)	133 (93%)		7,026 (3,19-15,46)	
			<0,001%		
Sd métabolique ATP					
Absent	25 (30,9%)	8 (5,6%)		1	<0,001
Présent	56 (69,1%)	135 (94,4%)		7,53 (3,20-17,71)	

Une p-value hautement significative (< 0,001) indique une forte association entre le syndrome métabolique et la MASLD.

37.3. Paramètres anthropométriques

Tableau 58. La corrélation entre le tour de taille, BMI et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb
Tour de taille						<0,001
Normal	21 (25,9%)	7 (4,9%)	<0,001	1		
Elevé	60 (74,1%)	136 (95,1%)		7,02(3,19-15,46)		
BMI						
Poids N	36 (44,4%)	18(12,6%)		1		
Surpoids	33 (40,7%)	54 (37,8%)		3,273 (1,60-6,67)	0,001	
Obésité modérée	10 (12,3%)	45 (31,5%)	<0,001	9,000 (3,70 - 21,88)	0,000	<0,001
Obésité sévère	1 (1,2%)	14 (9,8%)		28,000 (3,40 - 230,06)	0,002	
Obésité morbide	0 (0%)	12 (8,4%)		///	0,998	

Le risque de stéatose hépatique est multiplié par trois en cas de surpoids et atteint un facteur de neuf en présence d'obésité modérée. Ce risque augmente progressivement avec la masse corporelle, atteignant un niveau très élevé (OR = 28) pour l'obésité morbide. On observe ainsi un triplement du risque à chaque passage d'une classe d'indice de masse corporelle (IMC) à une autre.

Tableau 59. Corrélation entre BRI et MASLD.

	Stéatose – (Rang moyen)	Stéatose + (Rang moyen)	PM
BRI	82,69	129,39	<0,001

L'analyse de corrélation réalisée à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney met en évidence une relation hautement significative entre le taux de l'indice BRI et le risque de développer une stéatose, avec une p-value < 0,001.

Tableau 60. BRI et MASLD. Aire sous la courbe.

BRI	
Area under the ROC curve (AUC)	0,70
95% CI	0,644 à 0,767
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Indice de Youden J	0,341

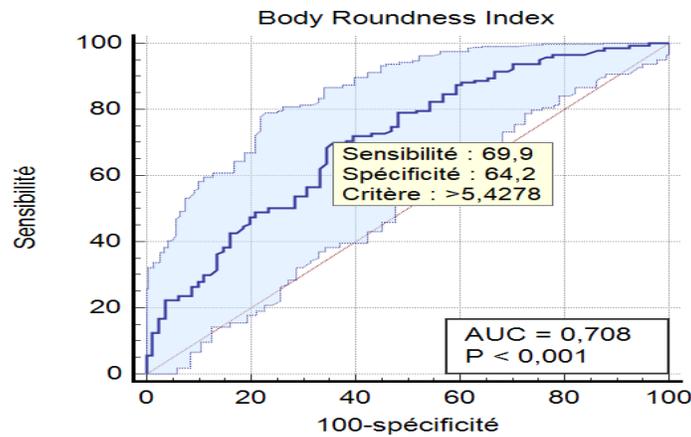


Figure 66. BRI et MASLD : courbe AUROC.

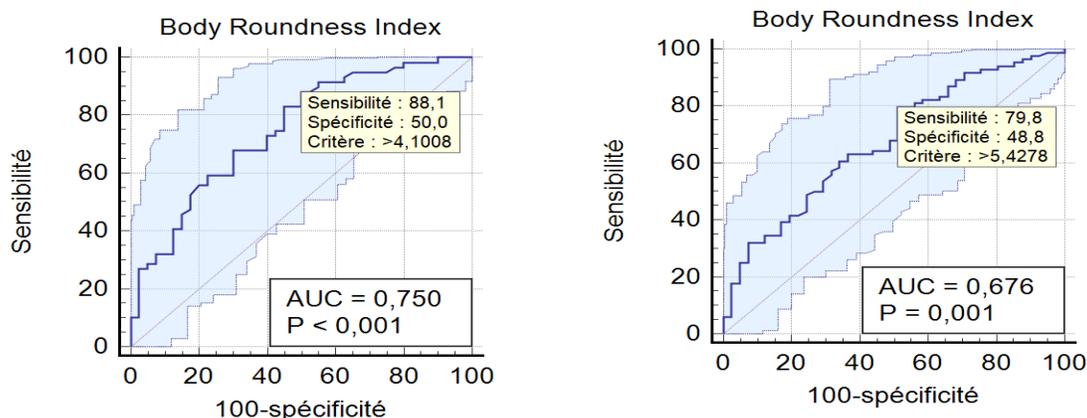


Figure 67. BRI selon le sexe et MASLD, courbes AUROC.

L'index BRI a une sensibilité de 69,9% et une spécificité de 64,2% pour la détection de la MASLD avec un Cut off >5,42 et une AUROC = 0,70 (Tableau 60, Figure 66) (Cutoff 4,10 pour les hommes et 5,42 pour les femmes ont été objectivés) (Figure 67).

37.4. Corrélation profil glucidique et MASLD

Tableau 61. Corrélation entre profil glucidique et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb
Ancienneté du diabète						
>10ans	32 (39,5%)	49 (34,3%)		1		
Inaugural	5 (6,2%)	18 (12,6%)	0,29	2,35 (0,79-6,96)	0,12	0,3
1-10 ans	44 (54,3%)	76 (53,1%)		1,12 (0,63-2,01)	0,68	
HbA1c						
<9%	53 (66,3%)	96 (67,1%)	0,89	1		0,89
>9%	27 (33,8%)	47 (32,9%)		0,96 (0,53 – 1,71)		

Bien que la prévalence de la stéatose augmente entre un diabète inaugural et une évolution sur 10 ans, aucune différence significative n'est observée entre l'ancienneté du diabète et le risque de survenue de la stéatose, ni entre le déséquilibre glycémique et ce risque (p [χ^2] = 0,29 et 0,89, respectivement) **Tableau 61.**

37.5. Corrélation HTA et MASLD

Tableau 62. Corrélation entre HTA et stéatose.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pb
HTA -	36 (44,4%)	67 (46,9%)	1		
HTA +	45 (55,6%)	76 (53,1%)	0,72	0,9 (0,52-1,56)	0,72

Dans notre cohorte, 54 % de la population présente une hypertension artérielle. Cependant, aucune association significative entre l’hypertension artérielle et la stéatose hépatique n’a été observée ($p [\chi^2] = 0,72$). (Tableau 62).

37.6. Profil lipidique et MASLD

Tableau 63. Corrélation HDL, LDL, TG et stéatose hépatique.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pb
HDL					
N	34 (42,0%)	40 (28,2%)		1	0,14
Bas	47 (58,0%)	102 (71,8%)	0,035	1,56 (0,85-2,85)	
Triglycérides					
<1,5 g/l	64 (79,0%)	71 (49,7%)	<0,001	1	<0,001
>1,5 g/l	17 (21,0%)	72 (50,3%)		3,73 (1,95-7,12)	
LDL					
<1 g/l	51 (63,0%)	92 (64,8%)	0,78	1	0,27
>1 g/l	30 (37,0%)	50 (35,2%)		0,71 (0,38-1,31)	

L'association entre le taux de HDL et la stéatose est statistiquement significative (test du khi² = 0,035). La quantification du risque montre une augmentation de 1,56 du risque de développer une stéatose chez les patients ayant un taux de HDL bas par rapport à ceux ayant un taux normal. Cependant, cette différence n'est pas significative ($p = 0,14$) (Voir Tableau 63).

En ce qui concerne les triglycérides, la corrélation est très significative ($\chi^2 < 0,001$). Un taux supérieur à 1,5 g/L augmente de manière statistiquement significative le risque de développer une stéatose (OR = 3,73), soit une augmentation de 273 %.

Aucune relation significative n'a été observée avec le taux de LDL.

Tableau 64. Corrélation Ch résiduel, ChT/HDLc et MASLD.

	Stéatose – (Rang moyen)	Stéatose + (Rang moyen)	PM
Cholestérol résiduel	83,92	127,04	<0,001
Cholestérol total/HDL	96,6	120,79	0,007

PM : signification asymptotique de Mann Whitney

L'étude de corrélation, réalisée à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney, met en évidence une relation très significative entre le taux de cholestérol résiduel et le risque de développer une stéatose, avec une p-value < 0,001.

Une association significative (p = 0,007) est également observée entre le rapport CHT/HDL et le risque de survenue de la stéatose hépatique (**Voir Tableau 64**).

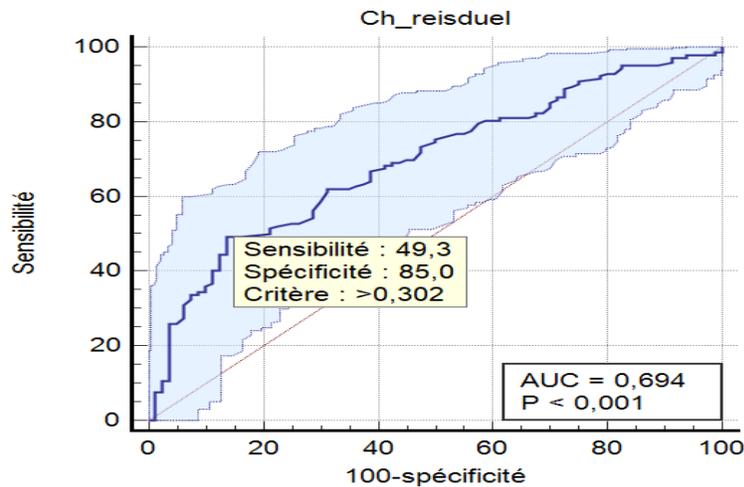


Figure 68. Cholestérol résiduel et MASLD. Courbe AUROC.

Le Cholestérol résiduel bien que peu sensible (49,3%), il a une bonne spécificité (85%) pour la présence de la MASLD avec un cutoff >0,30 g/l et une AUROC = 0,69 (**Figure 66**)

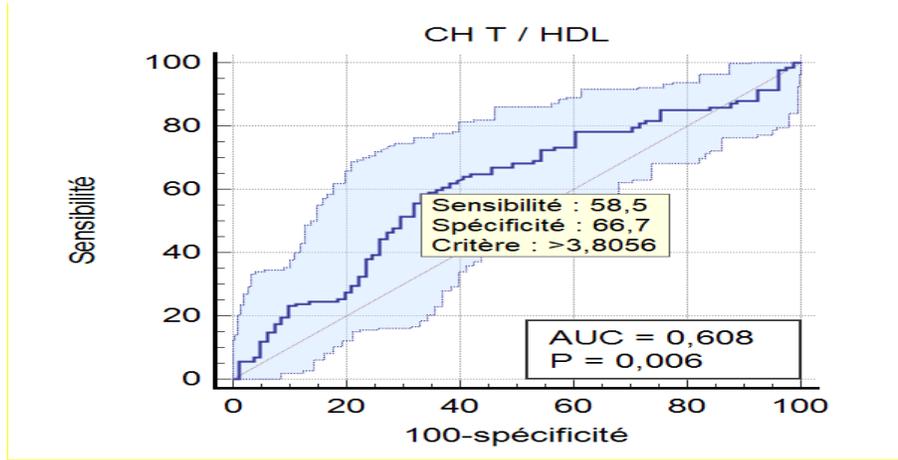


Figure 69. Rapport cholestérol/ HDL et MASLD. Courbe AUROC.

Le rapport cholestérol/HDL affiche une sensibilité de 58,5 % et une spécificité de 66,7 % pour détecter la présence de la MASLD, avec un seuil (>3,80) et une AUROC de 0,608.

37.7. Corrélation MASLD et RCV

Tableau 65. Corrélation Risque cardio vasculaire et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb
RCV faible à modéré	5 (8,1%)	19 (15,2%)		1		
RCV élevé	17 (27,4%)	50 (40,0%)		0,77 (0,25-2,39)	0,65	
Très haut RCV	40 (64,5%)	56 (44,8%)	0,037	0,36 (0,12-1,06)	0,06	0,039

37.8. Corrélation MASLD et paramètres biologiques hépatiques

Tableau 66: Paramètres de la biologie hépatique et MASLD.

		Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pb
TGO	N	77 (95,1%)	127 (88,8%)		1	0,125
	Elevées	4 (4,9%)	16 (11,2%)	0,11	2,42 (0,78-7,52)	
TGP	N	66 (81,5%)	85 (59,4%)		1	<0,001
	Elevées	15 (18,5%)	58 (40,6%)	<0,001	3 (1,56-5,76)	
YGT	N	76 (93,8%)	133 (93,0%)		1	0,81
	Elevées	5 (6,2%)	10 (7,0%)	0,81	1,14 (0,37-3,46)	

Les anomalies de la biologie hépatique, notamment la cytolysse, ne sont que des indicateurs d'une souffrance hépatique non spécifique et ne permettent pas de prédire la présence ou l'absence de stéatose.

L'élévation des TGP semblait être un marqueur très significatif de la présence d'une stéatose P<0,001.

Aucun lien significatif n'a été dépisté entre l'élévation des YGT et la présence de la MASLD (Voir Tableau 66).

37.9. Corrélation insulino-résistance et MASLD

Tableau 67. Corrélations des indices d'insulino-résistance et MASLD.

		Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pb
HOMA 1	N	4 (50,0%)	4 (20,0%)	0,11	1	0,12
	IR	4 (50,0%)	16 (80,0%)		4 (0,68-23,4)	
QUIKI	N	0 (0,0%)	7 (35,0%)	0,14	1	0,999
	IR	8 (100,0%)	13 (65,0%)		0,28 (0,054-1,51)	
HOMA 2 IRc	N	6 (40,0%)	8 (25,8%)	0,32	1	0,41
	IR	9 (60,0%)	23 (74,2%)		2,16 (0,33-14)	

TYG			0,007		
N	14 (18,9%)	9 (6,7%)		1	0,009
IR	60 (81,1%)	126 (93,3%)		3,26 (1,33-7,97)	
TG/HDL			<0,001		
N	52 (64,2%)	52 (36,6%)		1	<0,001
IR	29 (35,8%)	90 (63,4%)		3,10 (1,75-5,47)	

Aucun lien significatif n’a été identifié dans notre étude entre les deux indices d’insulinorésistance HOMA 1 et HOMA 2 (Voir Tableau 67).

Bien que la p-value de l’indice QUICKI soit plus faible que celles des facteurs précédemment analysés et proche du seuil traditionnel de 0,05 pour la significativité statistique, elle ne le positionne pas comme un facteur prédictif de la présence de MASLD.

En revanche, un test Khi² très significatif a mis en évidence une association entre les indices TYG et TG/HDL et la survenue de la MASLD, avec un risque multiplié par 3 pour un TYG élevé et un rapport TG/HDL > ».

37.10. Marqueurs d’adiposité et MASLD

Tableau 68. Corrélations entre le IAP et le VAI et la MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb
IAP			<0,001			
Risque faible	49 (60,5%)	47 (33,1%)		1		<0,001
Risque modéré	20 (24,7%)	30 (21,1%)		1,54 (0,78-3,12)	0,20	
Risque sévère	12 (14,8%)	65 (45,8%)		5,64 (2,709 - 11,770)	<0,001	
DTA			<0,001			<0,001
Absent	45 (55,6%)	33 (23,2%)				

RESULTATS

ETUDE ANALYTIQUE. ANALYSE UNIVARIEE

Léger	10 (12,3%)	18 (12,7%)	2,455 (1,004 -6,001)	0,049
Modéré	15 (18,5%)	26 (18,3%)	2,364 (1,085-5,147)	0,03
Sévère	11 (13,6%)	65 (45,8%)	8,058 (3,690-17,597)	<0,001

L'analyse révèle une relation statistiquement significative entre l'indice athérogène plasmatique (IAP) et la survenue de la stéatose ($Khi^2 < 0,001$). Le risque est cinq fois plus élevé chez les patients présentant un IAP à risque élevé (**Voir Tableau 68**).

L'indice d'adiposité viscérale (VAI), interprété comme un marqueur du dysfonctionnement du tissu adipeux (DTA), montre également une relation très significative avec la MASLD ($Khi^2 < 0,001$). Le risque de MASLD est multiplié par 2 en cas de dysfonctionnement léger à modéré du tissu adipeux, et par 8 en cas de dysfonctionnement sévère.

Tableau 69. Corrélations entre le LAP et la MASLD.

	Stéatose – (Rang moyen)	Stéatose + (Rang moyen)	PM
LAP	74,12	134,24	<0,001

PM : signification asymptotique de Mann Whitney

Enfin, l'analyse de corrélation, réalisée à l'aide des tests non paramétriques de Mann-Whitney (**Voir Tableau 69**), met en évidence une relation très significative entre les valeurs du LAP et le risque de stéatose, avec une p-value $< 0,001$.

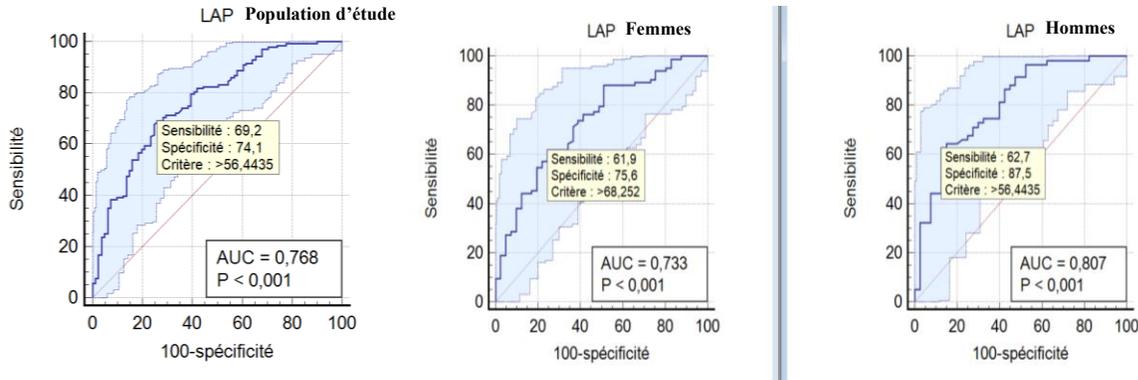


Figure 70. LAP et MASLD. Courbe AUROC.

L'indice LAP (Lipid Accumulation Product) présente une sensibilité de 69,2 % et une spécificité satisfaisante de 74 % pour détecter la présence de la MASLD, avec un cutoff (> 56) et une AUROC de 0,768 (Voir Figure 70), ce critère diffère selon le sexe qui reste à 56 chez les hommes tandis qu'il est plus élevé chez les femmes, atteignant 68.

37.11. Scores clinicobiologiques de dg de la MASLD

Tableau 70. Marqueurs de risque de survenue de MASLD selon les scores diagnostiques.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb
NAFLD LFS			0,002		//	0,005
<-0,64	6 (66,7%)	2 (10,0%)		1		
>-0,64	3 (33,3%)	18 (90,0%)		18 (2,40-134,83)		
FLI			<0,001			<0,001
<30	27 (34,2%)	3 (2,1%)		1		
30 ≤FLI < 60	31 (39,2%)	36 (25,7%)		10,45 (2,88-37,81)	0,001	
≥ 60	21 (26,6%)	101 (72,1%)		43,28 (12,01-156)	0,001	
HSI			<0,001			<0,001
<30	10 (12,3%)	1 (0,7%)		1		
30 ≤HSI ≤36	28 (34,6%)	8 (5,6%)		2,857(0,31-25,8)	0,35	
>36	43 (53,1%)	134 (93,7%)		31,16(3,87-250,47)	0,001	

Les trois scores diagnostiques de la MASLD se sont révélés statistiquement significatifs pour le diagnostic de la stéatose métabolique, avec une p-value de 0,002 pour le NAFLD-LFS, et <0,001 pour le FLI et le HSI.

Le risque de survenue de la MASLD est :

- Multiplié par 18 lorsque le NAFLD-LFS est > -0,64.
- Multiplié par 43 lorsque le FLI est \geq 60.
- Multiplié par 31 lorsque le HSI est > 36.

Ces résultats sont appuyés par des Odds Ratios tous supérieurs à 1 (**Voir Tableau 70**).

37.12. Scores de la stéatose hépatique et courbes ROC

Tableau 71. Scores diagnostiques de la MASLD et stéatose échographique. Aire sous la courbe.

	NAFLD-LFS	FLI	HSI
Area under the ROC curve (AUC)	0,769	0,825	0,827
95% CI	0,623-0,879	0,768-0,873	0,770-0,874
Significance level P (Area=0.5)	0,0053	<0,0001	<0,0001
Indice de Youden J	0,556	0,508	0,502

- Le score NAFLD_LFS offre la meilleure sensibilité = 94,1% mais une précision relativement faible (spécificité = 61,5%), pour la détection de la MASLD, avec un cutoff >-0,64 et une AUROC = 0,769 (**Figure 71**).
- Le score FLI, quant à lui, présente également une très bonne sensibilité = 80% et une spécificité supérieure (70,9%) par rapport au précédent, avec un cutoff >53,63 et une AUROC = 0,825 (**Figure 72**).
- Le score HSI affiche la meilleure spécificité 90,1% mais sa sensibilité reste modérée à 60,1% avec un seuil >41,85 (**Figure 73**).
- La comparaison des différents scores de détection de la MASLD est illustrée dans la **Figure 74** et le **Tableau 71**.

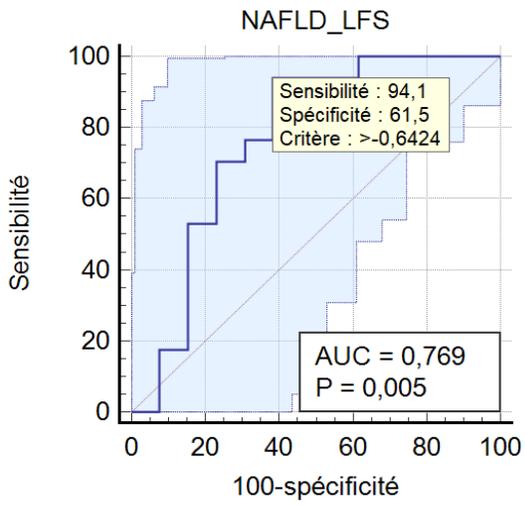


Figure 71. NAFLD_LFS et MASLD. Courbe AUROC.

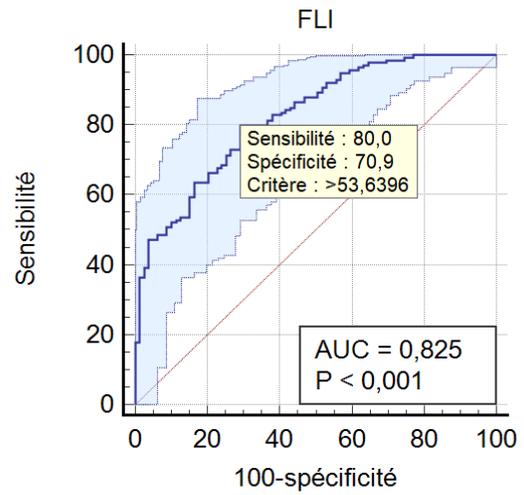


Figure 72. FLI et MASLD. Courbe AUROC.

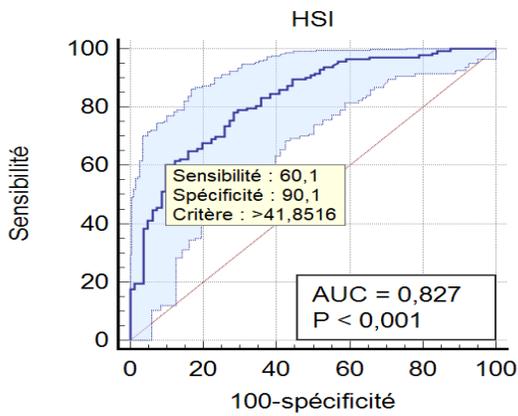


Figure 73. HSI et MASLD. Courbe AUROC.

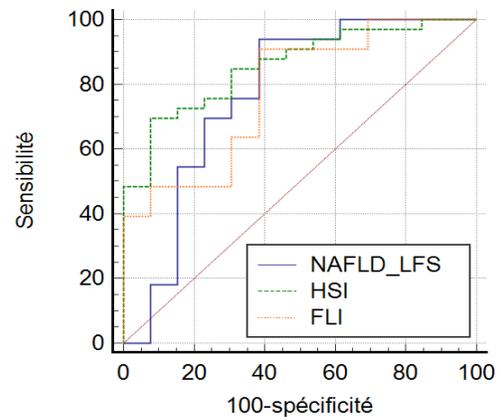


Figure 74. Scores de dg de la MASLD. Comparaison des courbes ROC

37.13.MASLD et complications du diabète

Tableau 72. Corrélations entre les complications du diabète et la MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pb
AVC			0,67		0,67
-	78 (96,3%)	136 (95,1%)		1	
+	3 (3,7%)	7 (4,9%)		1,338 (0,33-5,32)	
SCA			0,28		0,29
-	72 (88,9%)	133 (93,0%)		1	
+	9 (11,1%)	10 (7,0%)		0,60 (0,23-1,54)	
AOMI			0,47		0,51
IPS normal	59 (79,7%)	113 (83,7%)		1	
Mediacalcose	13 (17,6%)	21 (15,6%)		0,84 (0,39-1,803)	
AOMI compensée	2 (2,7%)	1 (0,7%)		0,26 (0,023-2,93)	
DN4			0,95		0,95
Absence de DN	61 (75,3%)	105 (75,0%)		1	
Présence de DN	20 (24,7%)	35 (25,0%)		1,01 (0,54-1,91)	
Microalbuminurie			0,17		0,18
-	3 (37,5%)	10 (66,7%)		1	
+	5 (62,5%)	5 (33,3%)		0,30 (0,05-1,79)	
Fonction rénale			0,02		0,029
Cl>60 ml/min	66 (81,5%)	131 (91,6%)		1	
Cl<60 ml/min	15 (18,5%)	12 (8,4%)		0,40 (0,17-0,91)	
Atteinte ophtalmo			0,72		0,72
RD-	32 (80,0%)	61 (77,2%)		1	
RD+	8 (20,0%)	18 (22,8%)		1,18 (0,46-3,01)	

Il semble exister une relation significative entre le stade de l'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, et le risque d'apparition de la MASLD (Khi² = 0,02), bien que la quantification ne précise ce risque Odds = 0,40

Aucun lien significatif n'a été observé entre les autres complications et la survenue d'une MASLD (Voir Tableau 72).

Au total, les facteurs associés à la présence de stéatose, identifiés lors de l'analyse univariée, incluent :

- **L'âge compris entre 40 et 50 ans, le syndrome métabolique, le tour de taille, l'IMC, le BRI, les triglycérides et l'élévation des TGP.**
- **Les indices IAP, LAP, VAI, NAFLD-LFS, FLI et HSI montrent une association positive avec la stéatose (Odds Ratios > 1 avec des intervalles de confiance n'incluant pas 1) et des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$).**

38. Etude des FDR et des marqueurs de risque de survenue de la fibrose hépatique

Afin de rendre l'analyse statistique plus claire, les stades de fibrose ont été réunis en deux groupes :

- F0, F1 voire F2 (fibrose nulle ou minime voire significative) : élasticité <9 kPa
- Et F3, F4 (fibrose avancée) ≥ 9 kPa

38.1. Correspondance entre les stades de fibrose évaluée en kPa et par vitesse des ondes de cisaillement

Une élasticité à compter de 7,10 kPa correspond à un Cutoff de 1,54 m/s

Et une élasticité à compter de 9 kPa correspond à un Cutoff de 1,73 m/s

38.2. Etude de corrélation entre le degré de fibrose et différents paramètres

Tableau 73. Analyse comparative entre les deux groupes de fibrose et les différents facteurs étudiés par tableaux croisés.

	Fibrose- (<9 kPa)	Fibrose+ (>9 kPa)	P (Khi2)
Ancienneté du diabète			0,77
Diabète inaugural	21 (10,0%)	2 (14,3%)	
Diabète 1-10ans	112 (53,3%)	8 (57,1%)	
Diabète> 10 ans	77 (36,7%)	4 (28,6%)	
Age des patients			0,59
30-40 ans	16 (7,6%)	2 (14,3%)	
41-50 ans	38 (18,1%)	3 (21,4%)	
51-60 ans	66 (31,4%)	6 (42,9%)	
61-70 ans	64 (30,5%)	2 (14,3%)	
71-88ans	26 (12,4%)	1 (7,1%)	
IMC			0,51
Obèse	132 (62,9%)	10 (71,4%)	
Non obèse	78 (37,1%)	4 (28,6%)	
Grades de l'HTA			0,09

RESULTATS

ETUDE ANALYTIQUE. ANALYSE UNIVARIEE

	TA optimale	36 (17,3%)	1 (7,1%)	
	TA normale	60 (28,8%)	3 (21,4%)	
	TA normale haute	35 (16,8%)	5 (35,7%)	
	HTA grade 1	21 (10,1%)	1 (7,1%)	
	HTA grade 2	10 (4,8%)	2 (14,3%)	
	HTA grade 3	2 (1,0%)	1 (7,1%)	
	HTA systolique insolée	44 (21,2%)	1 (7,1%)	
HbA1c				0,47
	<8%	110 (52,6%)	6 (42,9%)	
	≥8%	99 (47,4%)	8 (57,1%)	
Pqtttes				<0,001
	≥ 150.000	200 (95,2%)	10 (71,4%)	
	< 150.000	10 (4,8%)	4 (28,6%)	
TP				0,011
	>70%	204 (99,5%)	13 (92,9%)	
	<70%	1 (0,5%)	1 (7,1%)	
Albuminémie				0,45
	<34	202 (96,2%)	14 (100%)	
	≥34	8 (3,8%)		
LDL				0,004
	<0,55	39 (18,7%)	2 (14,3%)	
	0,55-0,70	24 (11,5%)	6 (42,9%)	
	0,70-1	67 (32,1%)	5 (35,7%)	
	>1	79 (37,8%)	1 (7,1%)	
Triglycérides				0,37
	<1,5	125 (59,5%)	10 (71,4%)	
	>1,5	85 (40,5%)	4 (28,6%)	
HDL				0,83
	N	69 (33,0%)	5 (35,7%)	
	Bas	140 (67,0%)	9 (64,3%)	
TGO				0,008
	N	194 (92,4%)	10 (71,4%)	
	Elevées	16 (7,6%)	4 (28,6%)	
TGP				0,39
	N	143 (68,1%)	8 (57,1%)	
	Elevées	67 (31,9%)	6 (42,9%)	
Risq cardiovasculaire				0,053

RESULTATS

ETUDE ANALYTIQUE. ANALYSE UNIVARIEE

RCV faible à modéré	24 (13,7%)	0 (0,0%)
RCV élevé	59 (33,7%)	8 (66,7%)
Très haut RCV	92 (52,6%)	4 (33,3%)

Aucune différence significative n'a été observée entre l'ancienneté du diabète, l'âge des patients, l'IMC, les perturbations de l'HbA1c, l'élévation des TGP, ainsi que les taux de triglycérides et de HDL, en ce qui concerne l'apparition de la fibrose hépatique. Les tests Khi² associés affichent tous des valeurs largement supérieures à 0,05.

Mais en corrélation bivariée entre les chiffres de **l'élastométrie et l'âge des patients** retrouve une association significativement associée avec un **P= 0,020**

De même, la classification de l'hypertension artérielle (HTA) en catégories ne met pas en évidence de lien significatif avec le risque de fibrose hépatique (p-value = 0,09).

Bien que très proche du seuil de significativité (Khi² = 0,053), l'analyse ne montre pas de relation directe entre la survenue de la fibrose et le risque cardiovasculaire. Toutefois, une augmentation du risque est observée pour les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé (risque multiplié par 8) et un très haut risque cardiovasculaire (risque multiplié par 4).

La présence d'une thrombopénie, d'un taux de prothrombine abaissé, la perturbation du taux de LDL ainsi que des TGO élevées ont été associés significativement à la présence d'une fibrose hépatique (Khi 2 <0,05).

Tableau 74. Corrélation bivariée élasticité et âge du patient.

	P value
Elasticité / Age du patient	0,020

Une corrélation bivariée entre les résultats d'élastométrie et l'âge des patients a été réalisée par le test de Spearman retrouvant une P Value = 0,020 qui est statistiquement significatif (**Tableau 74**)

Tableau 75. Régression logistique pour les facteurs de survenu d'une fibrose hépatique.

		N (%)	OR	Min - Max	Pa	Pb
Plaquettes						0,002
	>150.000	210 (93,8%)	1			
	<150.000	14 (6,2%)	8,00	2,13 – 30		
TP						0,056
	>70%	217 (99%)	1			
	<70%	2 (1%)	15,69	0,92 – 265,36		
LDL						0,23
	<0,55	41 (18,4%)	1			
	0,55-0,70	30 (13,5%)	4,87	0,90 - 26,13	0,064	
	0,70-1	72 (32,3%)	1,45	0,26 - 7,86	0,663	
	>1	80 (35,9%)	0,24	0,02 - 2,80	0,259	
TGO						0,015
	N	204 (91,1%)	1			
	Élevées	20 (8,9%)	4,850	1,36 - 17,21		

L'analyse par régression logistique binaire révèle une différence statistiquement significative, indiquant un risque accru de survenue de la fibrose chez les patients diabétiques en présence de thrombopénie et de taux élevés de TGO, ce risque est multiplié par 8 et 4,8 respectivement (tableau 75)

38.3. Diagnostic de fibrose et transaminases

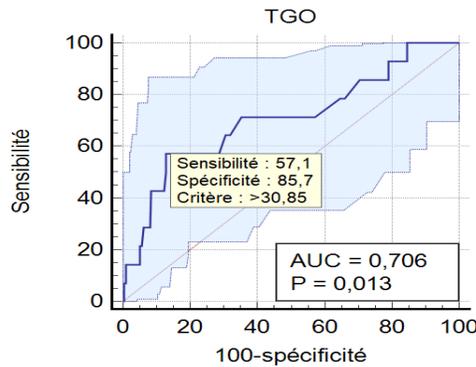


Figure 75. TGO et fibrose avancée. Courbe AUROC.

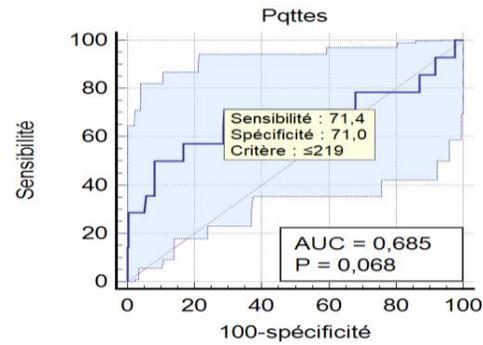


Figure 76. Plaquettes et fibrose avancée. Courbe AUROC.

Les ASAT ont une faible sensibilité (57,1%) mais une bonne spécificité (85,7%) pour la détection de la fibrose hépatique, avec un cutoff > 30,85 UI/L et une AUROC = 0,706 (Figure 75)

Une sensibilité et une spécificité de 71 % ont été observées pour un seuil de taux de plaquettes ≤ 219 000 dans la détection de la fibrose hépatique avancée, avec une AUROC de 0,685 (Figure 76)

38.4. Corrélations entre les différents scores de la fibrose hépatique et les résultats de l'élastométrie par SWM

Tableau 76. Corrélations scores de fibrose hépatique et élastométrie.

Tests	Fibrose- <9 kPa	Fibrose+ >9 kPa	P (Khi2)	OR (IC 95%)	Pa	Pb
FIB4 (224)			<0,001			0,001
< 1,3	161(76,7%)	5 (35,7%)		1		
> 2,67	8 (3,8%)	4 (28,6%)		16(3,61-71,73)	<0,001	
1,3 – 2,67	41(19,5%)	5 (35,7%)		3,9(1,08-14,21)	0,037	
NFS (224)			0,24			0,27

RESULTATS

ETUDE ANALYTIQUE. ANALYSE UNIVARIEE

	< -1,455	64 (30,5%)	3 (21,4%)	1		
	> 0,676	27 (12,9%)	4 (28,6%)	0,79(0,19-3,17)	0,74	
	-1,455-0,676	119(56,7%)	7 (50,0%)	2,51(0,68-9,21)	0,16	
FNI (224)				0,033		
	≤0,10	33 (15,7%)	1 (7,1%)	1		0,074
	≥ 0,33	105(50,0%)	12(85,7%)	3,77(0,47-30,1)	0,21	
	0,10-0,33	72 (34,3%)	1 (7,1%)	0,45(0,02-7,55)	0,58	
APRI (224)				<0,001		0,002
	<0,5	197(93,8%)	8 (57,1%)	1		
	0,5≤APRI<1,5	13 (6,2%)	5 (35,7%)	9,47(2,71-33)	<0,001	
	APRI > 1,5	0 (0%)	1 (7,1%)	3,97 (0-...)	1	
eLIFT (224)				<0,001		<0,001
	<8	164(78,1%)	4 (28,6%)	1	0,09	
	≥8	46 (21,9%)	10(71,4%)	8,91(2,67-29,73)	0,71	
BARD (224)				0,59		0,59
	0-1	25 (11,9%)	1(7,1%)	1		
	2-4	185(88,1%)	13(92,9%)	1,75(0,22-14,01)		
KING (170)				<0,001		<0,001
	<7,93	131(81,4%)	2(22,2%)	1		
	≥7,93	30(18,6%)	7(77,8%)	15,28(3,02-77,2)		
GAR (219)				0,057		0,073
	<1,28	190(92,2%)	10(76,9%)	1		
	≥1,28	16 (7,8%)	3(23,1%)	3,56(0,89-14,26)		
FORNS (219)				0,15		0,19
	<4,2	68 (33,0%)	3 (23,1%)	1		
	4,2-6,9	16(7,8%)	3 (23,1%)	4,25(0,78-23,04)		
	>6,9	122(59,2%)	7 (53,8%)	1,30(0,32-5,19)		
Rapport TGO/TGP (224)				0,52		0,53
	<1	123(58,6%)	7 (50,0%)	1		
	>1	87 (41,4%)	7 (50,0%)	1,41(0,47-4,17)		

Dans notre cohorte, les scores FIB-4, FNI, APRI, eLIFT et KING ont montré une association statistiquement significative avec la présence ou l'absence de fibrose avancée, notamment dans leurs valeurs extrêmes.

En revanche, les scores BARD, le rapport ASAT/ALAT, le NAFLD-NFS, le GAR et l'indice de FORNS se sont révélés insuffisamment sensibles pour évaluer ce risque.

L'analyse par régression logistique binaire met en évidence un risque accru de fibrose chez les patients diabétiques lorsque les seuils suivants sont atteints :

- FIB-4 > 2,67, avec un risque multiplié par 16.
- APRI > 1, avec un risque multiplié par 73.
- eLIFT ≥ 8, avec un risque multiplié par 8,9.
- KING ≥ 7,93, avec un risque multiplié par 15,28.

38.5. Scores de la fibrose hépatique et courbes ROC

Tableau 77. Scores de Fibrose hépatique et élasticité par SWM - Aire sous la courbe.

	FIB4	APRI	eLIFT	FNI	KING
Area under the ROC curve (AUC)	0,698	0,784	0,767	0,730	0,804
95% CI	0,634- 0,758	0,724- 0,836	0,706- 0,821	0,667- 0,788	0,736- 0,861
Significance level P (Area=0.5)	0,0135	0,0001	0,0002	0,0005	0,0032
Indice de Youden J	0,35	0,495	0,49	0,410	0,603

- Le score FIB4 a eu une sensibilité de 64,3% mais une meilleure spécificité (71%), pour la détection de la fibrose ≥ F3, avec un cutoff > 1,38 et une AUROC = 0,698 (**Figure 75**)
- Le score APRI présente une meilleur sensibilité qu'une spécificité 78,6% vs 71% avec un cutoff >0,27 et une AUROC = 0,784 (**Figure 76**).
- Le score eLIFT objective une meilleure spécificité 78,1% que les deux tests précédents et une sensibilité de 71,4% avec un cutoff >7 (**Figure 77**).

- Le FNI révèle la meilleure sensibilité atteignant 85,7% avec un cutoff >0,36 et une AUROC= 0,73 (**Figure 78**).
- Le score KING affiche la meilleure spécificité à 82,7% et une bonne sensibilité à 77,8% avec la meilleure AUROC = 0,804 (**Figure 79**).
- La mise en comparaison des différents scores de détection de la fibrose hépatique sont représentés sur la **Figure 80**.

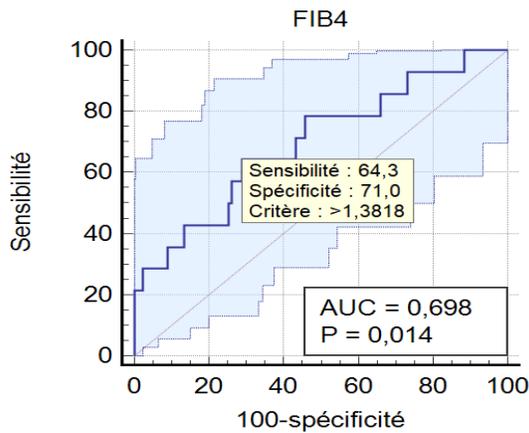


Figure 77. FIB4 et élastométrie. Courbe AUROC.

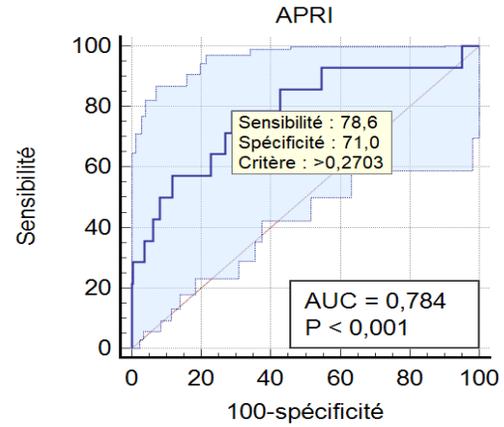


Figure 78. APRI et élastométrie. Courbe AUROC.

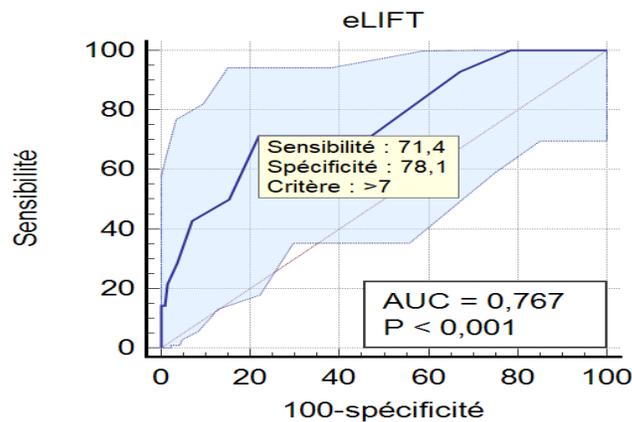


Figure 79. eLIFT et élastométrie. Courbe AUROC.

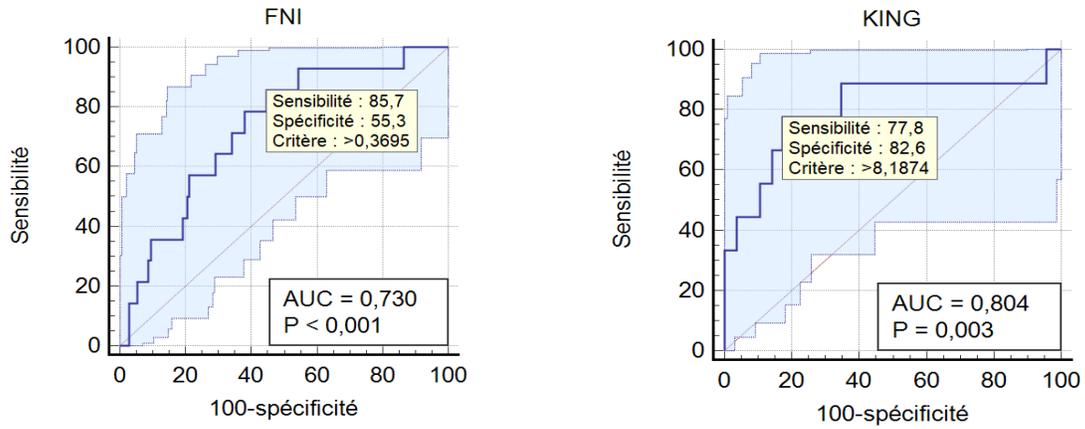


Figure 80. FNI et élastométrie. Courbe AUROC.

Figure 81. KING et élastométrie. Courbe AUROC.

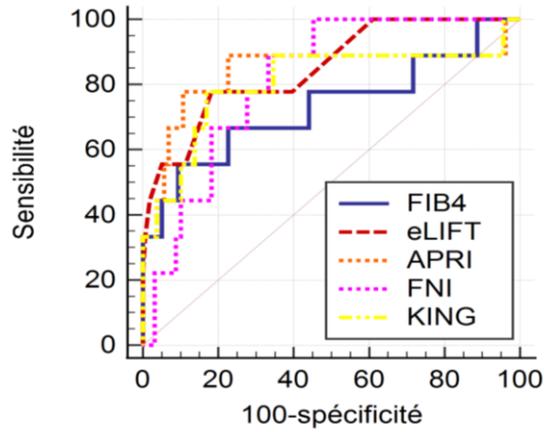


Figure 82. Comparaison des courbes ROC des différents scores de fibrose hépatique.

Au total : les facteurs associés à la présence d'une fibrose, retenus en analyse univariée ont été :

- **La présence d'une thrombopénie, et l'élévation des TGO.**
- **Les scores APRI, FIB4, eLIFT et le KING ont été significativement associés, dans leurs valeurs extrêmes, à la présence ou l'absence de fibrose avancée chez nos patients DT2.**

ETUDE ANALYTIQUE : analyse multivariée

39. Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de MASLD :

Dans le but d'expliquer les facteurs de risque associés à l'apparition de la stéatose, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée. La stéatose, variable dépendante, a été codée de manière binaire (0/1) en fonction de l'hyperéchogénicité hépatique-rénale. Les variables susceptibles d'influencer l'apparition de la stéatose et intégrées dans le modèle comprennent : l'âge, la présence de syndrome métabolique, le tour de taille, l'IMC, les TGP et les triglycérides.

Tableau 78. Facteurs de survenue de MASLD retenus en régression logistique.

	P Value	OR [IC 95%]
Age	0,095	
30-40 ans	0,241	2,529 [0,536-11,943]
41-50 ans	0,036	4,232 [1,100-16,280]
51- 60 ans	0,729	1,199 [0,430,3,343]
61- 70 ans	0,833	0,896 [0,325-2,474]
Sd métabolique (IDF)	0,245	1,965 [0,630-6,127]
Sd métabolique (ATP)	0,402	1,709 [0,487-5,993]
BMI		
Surpoids	0,121	1,993 [0,834-4,766]
Obésité modérée	0,015	3,863 [1,304-11,444]
Obésité sévère	0,044	9,880 [1,058-92,242]
Obésité morbide	0,998	//
TGP élevées	0,017	2,479 [1,173-5,237]
TG >1,5 g/l	0,016	2,250 [1,060-4,773]
Constante	0,002	0,126

Seuls quatre facteurs ont été associés à la survenue d'une stéatopathie dysmétabolique :

- L'âge entre 40 et 50 ans (**tableau 78**)
- L'obésité modérée à sévère
- TGP élevées
- Triglycérides > 1,5 g/l

OR= Odds Ratio

Constante : représente la valeur à laquelle la droite de régression croise l'axe des ordonnées. La constante est également connue sous le nom d'ordonnée à l'origine

Tableau 79: Scores diagnostiques de la MASLD en régression logistique

Scores diagnostiques de la MASLD		P Value	OR [IC 95%]
FLI	Indeterminé	0,015	5,661 [1,40-22,87]
	MASLD +	<0,001	18,26 [4,46-20]
HSI	Indeterminé	0,88	0,84 [0,07-9,16]
	MASLD +	0,15	5,24 [0,53-21,12]

Le score FLI s'est révélé plus significatif et ce fait plus déterminant dans le diagnostic de la MASLD chez les diabétiques type 2 (tableau 79)

40. Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de la fibrose hépatique

Dans l'optique d'apporter une explication aux facteurs de risque associés à la fibrose, une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée. La variable fibrose est la variable dépendante codée en mode binaire (0/1) par rapport aux valeurs d'élastométrie < ou > 9 kPa. Les variables pouvant influencer l'apparition de la fibrose et introduites dans le modèle sont : le LDL, le taux de Prothrombine, taux des plaquettes, et les TGO.

Tableau 80. Facteurs de survenue de la fibrose retenus en régression logistique.

	P Value	OR [IC 95%]
LDL	0,011	
0,55-0,70	0,045	6,497 [1,04-20,42]
0,70-1	0,837	1,219 [0,18-8,03]
>1	0,240	0,218 [0,01-2,76]
TP <70%	0,458	4,718 [0,07-20]
Pqttes <150.000	0,028	6,102 [1,21-20,72]
TGO élevées	0,036	5,531 [1,11-27,34]

On retient comme facteurs significativement associés : un LDL entre 0,55-0,70, une thrombopénie <150.000 et des TGO élevées.

Discussion

Dans le cadre de cette étude, l'objectif principal était d'évaluer la prévalence de l'atteinte hépatique et sa sévérité chez les patients diabétiques de type 2. Nous visons à déterminer sa fréquence au sein de notre cohorte.

Dans un objectif secondaire, nous avons :

- Identifié les facteurs de risque de survenue de la MASLD.
- Évalué la fibrose hépatique à l'aide de deux méthodes non invasives : les scores biologiques (10 scores ont été utilisés) et l'élastométrie par SWM en mode 2D.

La conception de l'étude a été réalisée conformément aux recommandations actuelles des sociétés savantes concernant les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques de la MASLD (28,263).

C'est dans cette optique que nous avons mené une analyse logistique ordinaire, d'abord bivariée, puis multivariée, afin d'explorer les associations entre la MASLD ou la fibrose et les différents facteurs ou marqueurs identifiés.

Cette approche visait à déterminer la fréquence de la pathologie en utilisant l'échographie comme méthode de référence (264) , à la confronter aux autres méthodes diagnostiques et à mettre en avant les tests non invasifs (TNI) pour la détection de la fibrose.

L'âge moyen rapporté dans les études publiées varie entre 40 et 65 ans, avec 64 % des patients âgés de plus de 50 ans (265,266) . Dans notre étude, l'âge moyen était de 58 ans, et dont la tranche d'âge de 50 à 70 ans était la plus représentative à 61%.

Le sex-ratio diffère selon les études. Certaines montrent une prédominance féminine, avec un sex-ratio de 0,45(267,268) , comme observé dans notre cohorte à 0,79.

La MASLD est non seulement la pathologie hépatique la plus courante à l'échelle mondiale, mais elle connaît également une progression rapide. Elle est en voie de devenir la principale cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Dans la méta-analyse de Zobair Y (24) de la période (1990-2019), des estimations de la prévalence de la MASLD définie par échographie a donné une prévalence mondiale globale 30,69 % (28,4-33,09). La prévalence mondiale de la LD a augmenté de +50,4 %, passant de 25,26 % (21,59-29,33) en 1990-2006 à 38,00% (33,71-42,49) en 2016-2019 ($p < 0,001$) (**Figure 83**).

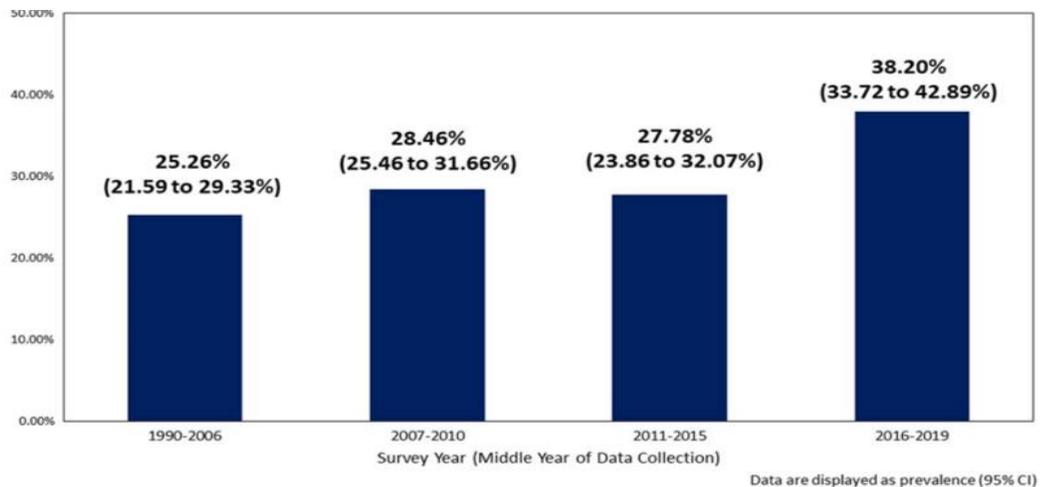


Figure 83. Les taux mondiaux de NAFLD augmentent au fil du temps. (256).

Dans une étude de modélisation, il a été estimé que la prévalence de MASLD chez les adultes sera de 33,5 % d'ici 2030. (25,269).

La maladie hépatique stéatosique associée à la dysfonction métabolique (MASLD), est devenue une épidémie mondiale, principalement due à augmentation sans précédent de la prévalence du diabète de type 2 (DT2), de l'obésité et des anomalies métaboliques (25,270,271).

Le diabète de type 2 et l'obésité (en particulier l'obésité abdominale) sont les maladies métaboliques ayant le plus fort impact sur l'histoire naturelle de la MASLD, y compris la

progression vers la fibrose avancée, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire liés à MASLD/MASH (8).

On sait que le lien entre hépatopathie et diabète 2 est très étroit, c'est bidirectionnel. La présence du diabète de type 2 est non seulement associée à une prévalence élevée de NAFLD/MASLD, mais également à un risque accru d'effets indésirables tels que la fibrose avancée, le carcinome hépatocellulaire et la mortalité hépatique (271,272) .

Dans une revue systématique de 22 études, menée par Jarvis H et al. (273) il a été constaté que le DT2 était significativement associé à une maladie hépatique incidente chez les patients atteints de NAFLD/MASLD.

40.1. Méthodes diagnostiques de la stéatose métabolique

40.1.1.Echographie

L'échographie en mode B présente plusieurs limites dans l'évaluation de la stéatose hépatique. Ses performances pour détecter une stéatose légère (teneur en graisse de 5 à 20 %) sont variables, avec une sensibilité rapportée entre 55 % et 90 % (274). En revanche, l'échographie est considérée comme offrant une précision diagnostique acceptable pour détecter des stéatoses hépatiques modérées à sévères (> 20–30 % de stéatose), avec des sensibilités groupées allant de 86 % à 99 % et des spécificités groupées de 85 % à 92 % (275,276).

Cependant, la fibrose hépatique peut également augmenter l'échogénicité du foie, ce qui complique le diagnostic. Ainsi, la présence d'une maladie chronique sous-jacente peut réduire la précision de l'échographie en mode B(275).

En pratique, l'échographie hépatique est la méthode la plus couramment utilisée pour détecter la stéatose hépatique (140). Elle présente l'avantage d'être simple, accessible et sans exposition aux rayonnements ionisants (277) . Cependant, en raison de sa dépendance à l'opérateur, l'échographie a une valeur diagnostique limitée lorsque la stéatose est inférieure à 20 %

(274,278) , ainsi que chez les patients obèses (133,279), et en parallèle il existe d'autres causes d'hyperéchogénicité, en particulier les maladies de surcharge.(280).

Sur une méta-analyse de 49 études, 4720 participants ont été inclus afin de fournir des tableaux croisés de l'échographie par rapport à l'histologie. La sensibilité globale était de 84,8 % et une spécificité de 93,6%, de l'échographie pour la détection de la stéatose hépatique modérée à sévère, par rapport à l'histologie (étalon-or). La sensibilité et la spécificité de l'échographie étaient similaires à celles d'autres techniques d'imagerie (c.-à-d., tomодensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) (132).

Selon les recommandations EASL (245) l'échographie est la procédure diagnostique de première intention privilégiée pour l'imagerie de la NAFLD/MASLD, car elle fournit des informations diagnostiques supplémentaires.

Limites de l'échographie et notre étude :

1. Dépendance à l'opérateur : l'échographie est bien connue pour être **opérateur-dépendante**, particulièrement dans l'évaluation qualitative de la stéatose par l'analyse de l'échogénicité hépatique. Cette limite est également mentionnée dans plusieurs études, notamment celle de Hernaez (281), qui souligne une sensibilité de 84,8 % et une spécificité de 93,6. Toutes les échographies réalisées dans notre étude ont été effectuées par le même opérateur « moi-même ». J'ai pris le soin d'analyser minutieusement les images pour évaluer l'échogénicité du foie par rapport aux reins.
2. L'impact de l'obésité : en comparant le pourcentage de la stéatose entre l'échographie et le score FLI, ils se rejoignent pour l'obésité morbide en ayant diagnostiqué 100% de stéatose dans ce groupe de patients (29), ce qui est en accord avec la littérature, qui montre une performance diagnostique optimale du FLI au-delà d'un IMC >30 kg/m² , et aussi pour l'obésité modérée avec 93% de stéatose dans cette tranche , la seule différence s'est objectivée dans le groupe d'obésité modérée où le score FLI a été déterminant dans 87% et l'échographie dans 81% soit une divergence concernant trois patients, cette

divergence minimale observée dans l'obésité modérée est également cohérente avec les limites de sensibilité de l'échographie, surtout en cas de stéatose légère (<20 % d'infiltration)

3. Maladies de surcharge : parmi nos patients étudiés aucun d'entre eux ne présentaient des stigmates de maladie de surcharge.

40.1.2.FLI

Dans notre étude, le score FLI a permis de diagnostiquer une stéatose hépatique chez 122 patients, soit 55,7 % de la population étudiée. Ces résultats sont proches de ceux de l'étude Constances (26), qui a rapporté une prévalence de 62,4 % de NAFLD chez les patients diabétiques. Le critère du FLI retrouvé dans notre étude est de 53,64.

La différence de pourcentage entre la prévalence de la stéatose obtenue par échographie et celle obtenue via le score FLI s'explique probablement par la présence d'une zone grise non concluante, enregistrée chez presque 1/3 (67) des patients, soit 30,6 % de la population.

Le diagnostic de la stéatose hépatique peut également s'appuyer sur des scores clinico-biologiques. Le Fatty Liver Index (FLI) est le plus performant, avec une AUROC de 85 %, un FLI < 30 peut être utilisé pour exclure une stéatose hépatique (SN =87 %) et un FLI ≥ 60 pour statuer sur la stéatose hépatique (SP = 86 %) (282) Il s'agit également du score le mieux validé pour le diagnostic de la NAFLD dans la population générale.

Ce score a été largement utilisé, notamment dans la cohorte CONSTANCE, pour évaluer la prévalence de la NAFLD au sein de la population française (26).

40.1.3.HSI

Dans notre étude, un score HSI supérieur à 36 était présent chez 79% (177) des patients, indiquant un diagnostic très probable de MASLD. Cependant, une surestimation a été observée chez 35 patients, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que l'ensemble de la population étudiée

n'était composé que de patients diabétiques, et que le diabète de type 2 (DT2) figure parmi ses variables.

Dans notre analyse, un seuil diagnostique plus élevé a été identifié, avec un cutoff de 41,85 %, associée à une AUROC de 82 %. Ces résultats révèlent probablement que les seuils diagnostiques actuels du HSI devraient être réévalués pour une utilisation spécifique chez le diabétique type 2.

L'indice de stéatose hépatique (Hepatic Steatosis Index, HSI) a été validé avec des performances acceptables pour détecter la NAFLD (score > 36). Cependant, son efficacité semble réduite chez les personnes atteintes de diabète, ce qui limite son utilisation dans cette population (3).

40.1.4.LAP

Dans notre étude, le Lipid Accumulation Product (LAP) était très significativement associé à la MASLD, avec un seuil diagnostique optimal de 56,44 pour l'ensemble de la population. Ce seuil s'est également avéré pertinent chez les hommes. En revanche, chez les femmes, un seuil plus élevé a été identifié à 68,25, avec une AUROC de 73 %. Ces résultats mettent en évidence des différences liées au sexe dans les seuils diagnostiques du LAP pour la MASLD.

Le LAP peut être utilisé pour identifier cliniquement les patients atteints de stéatose hépatique ou à des fins de recherche, mais ne peut pas prédire la teneur en graisse du foie (149), l'index LAP a été aussi étudié comme marqueur du risque cardio-métabolique où un cutoff de 64.2 ± 33.6 a été rapporté pour le risque du syndrome métabolique (283). Dans l'étude de Bedogni et al (147) les statistiques descriptives rapportées comme 25ème, 50ème et 75ème percentiles en raison de distributions asymétriques rapporte des moyennes de 43, 62, 63 et 93 dans le diagnostic de la NAFLD/MASLD avec des P value <0,001 et des OD>4.

40.2. Prévalence de la MASLD et DT2

Dans notre étude la prévalence de la MASLD est de 64% sur 122 diagnostiqués par échographie ce qui rejoint les chiffres mondiaux retrouvés chez le diabétique type 2.

A savoir la grande méta-analyse de Younossi et al (28) publiée en 2024, retrouve une prévalence estimée de la MASLD chez les T2D a donné une prévalence globale de 65.33% (95% CI, 62.35%–68.18%), la prévalence par pays est exprimée dans le (**Tableau 83**).

En Inde : parmi les 63 millions d'Indiens diabétiques de type 2, parmi eux 70 % souffrent de MASLD (44 millions) (284)

Différentes études ont aussi évalué sa prévalence (285) (**Tableau 84**) et dont la prévalence varie de 50 jusqu'à 76%.

En Algérie :

Dans l'étude de Sik Arezki (30) la prévalence de la MASLD diagnostiquée par échographie chez 157 diabétiques était de 40,7%.

Dans l'étude de Zemmouchi (29) , 77,3 % des 188 diabétiques sont atteints de MASLD.

Tableau 81. Prévalence mondiale et régionale de la NAFLD/MASLD chez les patients atteints de diabète de type 2 en 2019.

Moderator	Studies, n	Total patients (range)	Prevalence, % (95% CI)	I ²
Total	123	2,241,753 (55–2,007,775)	65.33 (62.35–68.18)	99.67
Survey year ^a				
1990–2004	5	3112 (100–2,103)	55.86 (42.38–68.53)	97.03
2005–2009	22	47,307 (55–38,880)	61.69 (56.05–67.03)	97.72
2010–2015	51	2,168,028 (56–2,007,775)	64.67 (60.11–68.98)	99.75
2016–2021	45	23,306 (59–4,120)	68.81 (63.41–73.74)	98.54
Region				
Eastern Europe	13	4470 (101–679)	80.62 (75.72–84.73)	93.02
Middle East	16	3514 (55–490)	71.24 (62.22–78.84)	96.36
Western Europe	20	54,984 (56–38,880)	68.64 (64.12–72.82)	98.29
USA & Australasia	12	126,842 (59–121,513)	68.39 (59.56–76.06)	98.76
South Asia	24	5670 (100–557)	60.98 (55.16–66.50)	94.40
East Asia	17	24,039 (212–4,120)	59.94 (55.27–64.42)	98.00
Asia-Pacific	11	2,020,739 (66–2,007,775)	53.19 (41.14–64.88)	99.74
Africa	4	445 (80–168)	53.10 (26.05–78.44)	96.62
Latin America	6	1050 (78–400)	51.35 (35.22–67.21)	95.86
Sample size				
<100	20	1637 (55–100)	65.36 (57.46–72.50)	89.62
100–499	71	18,171 (101–490)	65.79 (61.65–69.69)	96.68
500	32	2,221,945 (520–2,007,775)	64.37 (59.10–69.32)	99.88
Sampling method				
Non-random	112	2,229,843 (55–2,007,775)	65.49 (62.27–68.58)	99.70
Random	10	10,693 (67–4,120)	64.23 (57.46–70.48)	97.41
Diagnostic method				
VCTE/CAP	26	10,728 (59–1,799)	73.69 (67.39–79.14)	97.80
USG	78	50,283 (55–5,507)	62.85 (59.31–66.26)	98.33
MRI	10	1364 (95–234)	65.26 (60.50–69.73)	68.29
Serum biomarkers	8	2,178,941 (101–2,007,775)	65.19 (50.22–77.67)	99.98
CT	1	437 (437–437)	25.17 (21.32–29.45)	0.00
MASLD by CAP according to different cutoff values				
222–249	14	4589 (59–679)	80.64 (75.27–85.08)	94.43
250–274	6	2886 (66–744)	68.96 (63.64–73.83)	87.73
275–302	4	765 (79–400)	45.82 (27.05–65.85)	96.05
Excessive alcohol consumption				
Screened but not specific	17	3603 (56–454)	62.83 (54.93–70.11)	95.07
Standard	99	2,236,692 (55–2,007,775)	66.22 (62.87–69.42)	99.74
More than standard	7	1458 (96–382)	58.15 (47.69–67.92)	93.21
Mean age, y				
<60	68	2,055,122 (55–2,007,775)	64.59 (60.46–68.51)	99.38
≥60	51	186,134 (56–121,513)	66.52 (61.88–70.86)	99.48
Mean BMI (kg/m ²)				
<25	12	19,811 (96–5507)	57.24 (47.44–66.51)	99.35
25–29.9	59	2,045,333 (56–2,007,775)	60.74 (56.83–64.52)	99.09
≥30	39	52,543 (55–38,880)	72.73 (67.68–77.25)	98.54
Mean duration of DM				
<10 y	22	18,183 (74–4120)	57.24 (47.44–66.51)	99.35
≥10 y	7	1794 (120–490)	60.74 (56.83–64.52)	99.09
JBI quality score				
6	16	3032 (59–400)	57.84 (48.27–66.86)	96.01
7	32	11,775 (55–1,928)	62.19 (55.61–68.35)	97.83
≥8	75	2,226,946 (56–2,007,775)	68.04 (64.65–71.26)	99.74

Tableau 82. Prévalence de la NAFLD/MASLD chez les DT2 diagnostiquée par échographie (279).

First author	Year of publication	Region	Study design	Sample source	Mean (SD) age, y	Diagnostic criteria of NAFLD	No. of T2DM patients with NAFLD	Sample size	Prevalence %	Study quality
Lu ^[28]	2009	China	Cross-sectional	Facility-based	56.42 (6.57) [*]	Ultrasound	421	560	75.2	Low
Yi ^[14]	2017	China	Cross-sectional	Facility-based	58.91 (13.06) [†]	Ultrasound	1751	3861	45.4	Moderate
Lv ^[29]	2013	China	Cross-sectional	Facility-based	63.39 (12.28) [‡]	Ultrasound	742	1217	61.0	Moderate
Targher ^[30]	2013	Italy	Cross-sectional	Facility-based	66 (13) [†]	Ultrasound	514	702	73.2	Moderate
Kim ^[31]	2014	Korea	Longitudinal	Facility-based	58.5 (10.4) [§] 56.7 (10.1) [§]	Ultrasound	3226	4437	72.7	Moderate
Targher ^[10]	2008	Italy	Longitudinal	Facility-based	59 (4) [*]	Ultrasound	1421	2103	67.6	Moderate
Zhan ^[32]	2012	China	Cross-sectional	Facility-based	59.38 (11.43) [*]	Ultrasound	202	363	55.6	Low
Kalra ^[33]	2013	India	Cross-sectional	Facility-based	52.16 (10.76) [†]	Aminotransferase level	522	924	56.5	Low
Williamson ^[12]	2011	United Kingdom	Longitudinal	Facility-based	68.9 (4.2) [†]	Ultrasound	391	918	42.6	High
Targher ^[34]	2007	Italy	Cross-sectional	Facility-based	65 (6) [*]	Ultrasound	1974	2839	69.5	High
Sima ^[35]	2014	Romania	Cross-sectional	Facility-based	59.2 (8.3) [†]	Ultrasound	303	348	87.1	Low
Mantovani ^[36]	2016	Italy	Cross-sectional	Facility-based	70 (8) [†]	Ultrasound	238	330	72.1	Moderate
Guo ^[37]	2017	China	Cross-sectional	Facility-based	57.4 (12.7) [*]	Ultrasound	4340	8571	50.6	Moderate
Fan ^[38]	2016	China	Cross-sectional	Facility-based	59.6 (10.2) 53.9 (15.1) [¶]	Ultrasound	306	541	56.6	Moderate
Ding ^[39]	2017	China	Cross-sectional	Community-based	59.8 (not reported) [*]	Ultrasound	686	1648	41.6	Moderate
Kim ^[40]	2014	Korea	Cross-sectional	Facility-based	56.7 (11.7) [*]	Ultrasound	588	929	63.3	Moderate
Silaghi ^[41]	2015	Romania	Cross-sectional	Facility-based	55.7 (9.0) [*]	Ultrasound	289	336	86.0	Moderate
Li ^[42]	2006	China	Cross-sectional	Facility-based	58 (10) [*]	Ultrasound	248	435	57.0	Low
Zhao ^[43]	2008	China	Cross-sectional	Facility-based	60 (13) [†]	Ultrasound	231	550	42.0	Low
Wu ^[44]	2010	China	Cross-sectional	Facility-based	62.4 (10.5) [*]	Ultrasound	266	448	59.4	Moderate
Li ^[45]	2012	China	Cross-sectional	Facility-based	53.1 (11.7) [*]	Ultrasound	298	1007	29.6	Moderate
Li ^[46]	2012	China	Cross-sectional	Facility-based	56.2 (12.8) [†]	Ultrasound	891	1766	50.5	Low
Shang ^[47]	2014	China	Cross-sectional	Facility-based	59.7 (11.2) [†]	Ultrasound	266	466	57.1	Low
Li ^[48]	2015	China	Cross-sectional	Facility-based	56.1 (12.8) [*]	Ultrasound	150	300	50.0	Low

NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease, SD = standard deviation, T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^{*} Mean (SD) age of NAFLD patients in the whole T2DM sample.

[†] Mean (SD) age of the whole T2DM sample.

[‡] Mean (SD) age of insulin-resistant NAFLD patients in the whole T2DM sample.

[§] Mean (SD) age of insulin-sensitive NAFLD patients in the whole T2DM sample.

^{||} Mean (SD) age of female NAFLD patients in the whole T2DM sample.

[¶] Mean (SD) age of male NAFLD patients in the whole T2DM sample.

40.3. MASLD et : BMI, BRI, et syndrome métabolique

40.3.1. Surpoids et obésité

Dans notre étude, la prévalence de la MASLD est de 50 % chez les patients non obèses (IMC normal ou en surpoids) et augmente à 86,6 % chez les obèses.

La prévalence de la stéatose hépatique chez les patients diabétiques de type 2 augmente parallèlement à l'élévation de l'IMC, passant globalement de 33 % en cas d'IMC normal à 62 %

en surpoids, **81 %** en obésité modérée, **93 %** en obésité sévère et atteignant **100 %** en cas d'obésité morbide.

En Inde, la littérature disponible montre que la majorité des patients atteints de NAFLD/MASLD sont obèses ou en surpoids, mais ils ne présentent pas le type d'obésité morbide observé chez les patients occidentaux (286).

Toutes les prévalences rapportées dans les **Tableaux 85 Et 86** montrent une augmentation linéaire avec l'indice de masse corporelle (IMC). En comparant les groupes de population générale et diabétique, on constate que la prévalence de la MASLD chez les obèses de la population générale se rejoint à celle des diabétiques non obèses. Ce taux augmente encore davantage chez les diabétiques obèses. Par ailleurs, chez les non-obèses de la population générale, le risque reste plus bas que dans d'autres sous-groupes. Ces observations mettent en évidence l'effet cumulatif de l'obésité et du diabète sur la MASLD.

Il a déjà été rapporté que l'obésité était présente chez la moitié des patients (MASLD) (287), ce qui correspond parfaitement aux résultats de notre étude, où 49,6 % des patients MASLD sont des obèses.

Tableau 83. Prévalence de la NAFLD/MASLD obèse, non obèse en population générale.

Référence	Pays	Cohorte totale	Prévalence échographique de la MASLD		
			Totale	IMC<25kg/m ²	Surpoids/obèses
Fan J et al (267)	Chine 2005	3175	20,82%	3,34%	40%
Younossi et al (265)	USA 2012	11613	21,45%	9,6%	28,8%
Feng RN et al (288)	Chine 2014	1779	50,4%	18,33%	72,9%
Kenichi N et al (289)	Japan 2011 2012	3271	24,6 %	15,2%	68,5%
Zemmouchi (29)	Algérie 2023	144	54,8%	25 %	56%
Sik (30)	Algérie 2024	310	32%	14%	56%

Tableau 84. Prévalence de la NAFLD/MASLD obèse, non obèse population diabétique type 2.

Référence	Nombre total	Prévalence totale	Non obèses	Obèses
Younossi(28)	2.241.753	65,33%	52,92%	79,09%
Feng R et al (288)	201	73%	43%	82%
Zemmouchi (29)	188	77,3%	42,3 %	79,6%
Dai et al (285)	20264	59,67 %	55,74%	77,87 %
Notre étude	224	63,8%	50%	86,6%

L'obésité constitue le principal phénotype et le facteur de risque majeur associé à la NAFLD, en grande partie en raison de l'insulinorésistance (IR), qui augmente également le risque de progression vers une maladie hépatique avancée.

40.3.2.BRI

L'indice BRI (Body Roundness Index) a été décrit pour la première fois en 2013 par la mathématicienne Diana Thomas et ses collaborateurs (290), Dans une analyse basée sur trois ensembles de données issues d'études démographiques, anthropométriques, ainsi que de mesures de masse grasse et de volume de graisse viscérale. Un nouvel indicateur anthropométrique récemment développé, le Body Roundness Index (BRI), a été utilisé pour identifier l'obésité. Cependant est-il lui aussi associé à la MASLD ? Les sujets ayant un score BRI égal ou supérieur à 6,9 présentent un risque de mortalité toutes causes confondues supérieur de 49 % par rapport à ceux dont le score BRI moyen est de 5.(253).

Il est remarquable que la valeur de 5,45, associée aux sujets en surpoids, est très proche du seuil diagnostique de la MASLD, établi à 5,42 (**figure 64**). À ce niveau, le risque de développer une MASLD est multiplié par trois. Ce point d'inflexion n'est pas loin de celui retrouvé dans l'étude de (291) et qui a été de 5,85 pour la détection de la stéatose métabolique.

Les deux études : Américaine de Ningning (291) et Iranienne de Motamed(292) rapportent des associations positives entre le Body Roundness Index (BRI) et la prévalence de la NAFLD/MASLD. Ces observations sont similaires et cohérentes avec nos résultats.

Tableau 85. Moyennes BRI et MASLD.

	Total / BRI (moyenne ± ET)	MASLD (-) / BRI	MASLD (+) / BRI	P
Ningning et al (291) Dg : CAP	4467 / 5,2 ± 2,4	2749 / 4,3 ± 2,0	1718 / 6,7 ± 2,3	<0,001
Motamed et al (292) Dg : échographie	4872	2824 / 3,76 ± 1,54	2048 / 5,87 ± 1,75	<0,0001
Notre étude	224 / 5,92 ± 1,92	81 / 5,03 ± 1,56	143 / 6,42 ± 1,93	<0,001

Cependant, des seuils de BRI différents pour la détection de la MASLD ont été identifiés selon le sexe. Les points d'inflexion calculés étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes (**Tableau 88**), cela a également été observé dans notre étude.

Cette différence n'est pas inattendue, car bien que le tour de taille soit presque identique entre les participants masculins et féminins, les femmes de notre étude avaient une taille significativement plus basse que les hommes.

Tableau 86. Cutoff BRI et sexe.

	Point d'inflexion BRI pour le dg de la MASLD	
	Femmes	Hommes
Ningning et al (291)	> 5,85	> 5,82
Motamed et al (292)	> 5	> 4
Notre étude	> 5,42	> 4,10

Dans notre étude, une valeur moyenne de 4,28 du BRI a été retenue, correspondant à une masse grasse saine, tandis qu'une valeur à partir de 6,9 indique des corpulences plus larges et plus

rondes (équivalente à un IMC de 30)

Nous avons analysé et comparé la valeur diagnostique du BRI et des paramètres liés à l'obésité, tels que le BMI et le tour de taille, pour la MASLD en utilisant les courbes ROC. Nous avons constaté que le BMI présentait un meilleur potentiel prédictif (AUC = 0,789) pour la MASLD par rapport aux autres indices anthropométriques liés à l'obésité, notamment le BRI (AUC = 0,708) et le tour de taille (AUC = 0,738). Nos résultats ne concordent pas totalement avec ceux de l'étude de Xinyi Tian (293) **figure 83**, qui a trouvé une meilleure AUC pour le BRI. Cela pourrait être dû à plusieurs facteurs, tels que les particularités liées au recrutement, des caractéristiques spécifiques de notre échantillon de population « diabétiques », ou plus probablement à la grande hétérogénéité des populations étudiées. Ces différences rendent les comparaisons difficiles, notamment lorsque les études ne sont pas réalisées sur de larges cohortes et sur des populations générales.

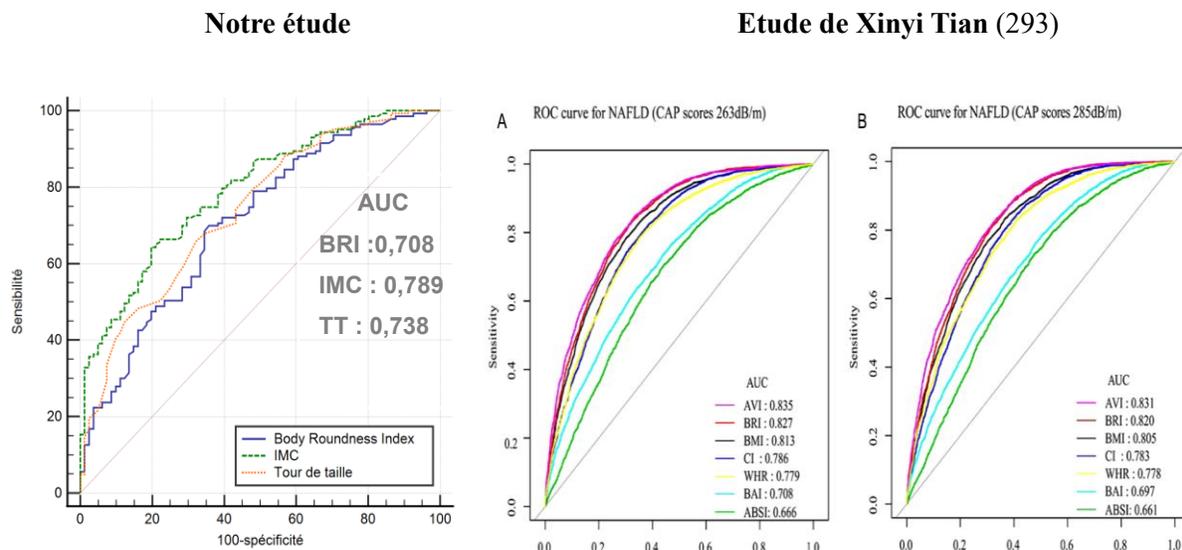


Figure 84. Comparaison des courbes ROC et paramètres métaboliques pour le dg de la MASLD.

40.3.3.MASLD et Sd métabolique

Dans notre étude, une relation très significative a été observée entre le syndrome métabolique et la MASLD. La prévalence de la MASLD chez les patients atteints de syndrome métabolique

était de 71,5 %, tandis que celle du syndrome métabolique chez les patients présentant une stéatose atteignait 93 %. Un cas carcinome hépatique a été observé sur l'ensemble de la cohorte (0,4%).

La MASLD est associée à toutes les composantes du syndrome métabolique (SM) et pourrait être considérée comme une composante supplémentaire du SM lui-même.(294).

Dans la cohorte de Targher (295) sur l'ensemble de 1974 diabétiques avec MASLD diagnostiqués par échographie, 86% présentaient un syndrome métabolique.

La présence de la MASLD au cours du sd métabolique est estimée entre 48,2 et 73,1 % dans les pays asiatiques, mais les seuils du tour de taille sont différents de ceux indiqués par l'ATP III (294).

Il est également crucial de noter que les composantes du syndrome métabolique sont fortement associées au cancer primitif du foie (PLC) chez les patients ayant des antécédents de cirrhose.

Cette association a été démontrée dans la vaste cohorte suédoise AMORIS (296) menée sur 509436 participants, où 766 cas de PLC ont été recensés. Toutefois, il est important de souligner qu'un nombre significatif de participants ont développé un PLC en l'absence de cirrhose.

40.4. MASLD et HTA

Dans notre étude la prévalence de l'HTA chez les sujets NAFLD a été de 53,1% et la prévalence de la stéatose chez les patients hypertendus est de 62,8%, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'hypertension artérielle (HTA) et la présence de stéatose hépatique.

Ce résultat contraste avec plusieurs études épidémiologiques qui ont identifié l'HTA comme un facteur fréquemment associé à la MASLD telle la méta-analyse réalisée par Gerui Li et al (297) où une synthèse de 11 études de cohorte observationnelles a montré que la MASLD est significativement associée à un risque accru d'hypertension artérielle (HTA) incidente (HR 1,55 ;

IC 95 % : 0,29-1,87 ; $I^2 = 80,5$ % ; n = 9 études, 46 487 participants). Par ailleurs, la présence d'HTA était également liée à une incidence plus élevée de la MASLD (HR 1,63 ; IC 95 % : 1,41-1,88 ; $I^2 = 37,6$ % ; n = 4 études, 25 260 participants), soulignant ainsi une association est bidirectionnelle. Cette association peut être attribuée à une dérégulation du métabolisme glucidique et des lipides, à une perturbation de l'homéostasie immunitaire, ainsi qu'à une augmentation de la libération de cytokines, d'hépatokines et de composés oxydants, couplée à l'activation du système rénine-angiotensine.

L'HTA favorise à la fois le développement de la MASLD et vice versa les données cliniques montrent que la NAFLD est associée à l'apparition d'une HTA, tandis qu'une augmentation de la pression artérielle est liée au développement d'une stéatose hépatique et à la progression ultérieure possible vers une : MASH, fibrose avancée, cirrhose et CHC (298–300).

Toutefois, certaines cohortes, comme celle de Alam et al. (301), a également noté l'absence de lien significatif et l'HTA n'était pas un prédicteur indépendant de la MASLD.

40.5. MASLD, dyslipidémie et profil lipidique

40.5.1. Dyslipidémie

La prévalence de la dyslipidémie dans notre cohorte était de 37,8 % chez les patients atteints de MASLD. Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature, dans l'étude de **Targher et al.** (295) une prévalence de la dyslipidémie de **43 %** a été observée chez les patients MASLD ; la MASLD était associée à un profil lipoprotéique athérogène plus mauvais avec utilisation des statines chez 61% et 77% des MASLD obèses/non obèses respectivement (302).

40.5.2. Triglycérides, HDL, LDL

Dans notre étude un taux élevé de triglycérides a montré une association significative avec la présence de MASLD ($p < 0,001$), de même qu'un taux diminué de HDL ($p = 0,035$). En revanche, aucune association significative n'a été observée avec l'élévation du LDL. Il est à noter que seul un taux élevé de triglycérides s'est révélé comme facteur de risque indépendant de MASLD dans notre analyse. Nos résultats vont dans le même sens de l'étude de Kannan (284) et concordent aussi avec l'étude menée en Suède auprès de plus de 100 000 sujets, indique qu'un faible taux de HDL et un taux élevé de triglycérides sont des facteurs de risque potentiels de NAFLD (296).

Dans une autre méta-analyse de 8 études incluant des données provenant de plus de 1800 individus(284) : les résultats du profil lipidique selon toutes les études ne montrent aucun effet d'un taux élevé de LDL ou un faible taux de HDL (**Figure 84 et 85**), bien que 4 études pour le LDL et 3 études pour le HDL aient montré que le LDL et un faible taux de HDL augmentent le risque de MASLD dans l'ensemble, l'effet est presque annulé, c'est-à-dire que l'effet va du négatif au positif. Toutes les études montrent un effet positif des taux élevés de triglycérides (**Figure 86**). Cependant, une seule étude parmi les 8 études a révélé que des taux élevés de triglycérides réduisent le risque de NAFLD.

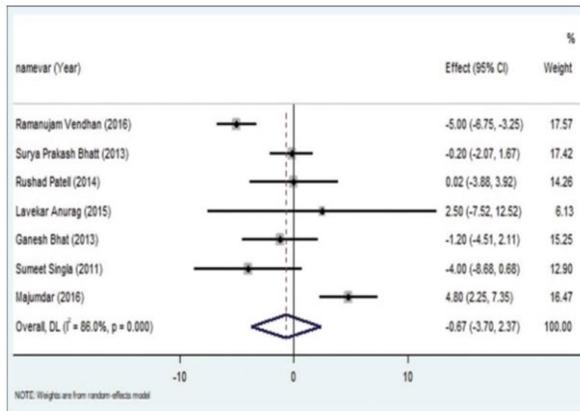


Figure 85. Graphique en forêt du facteur de risque HDL pour la NAFLD.

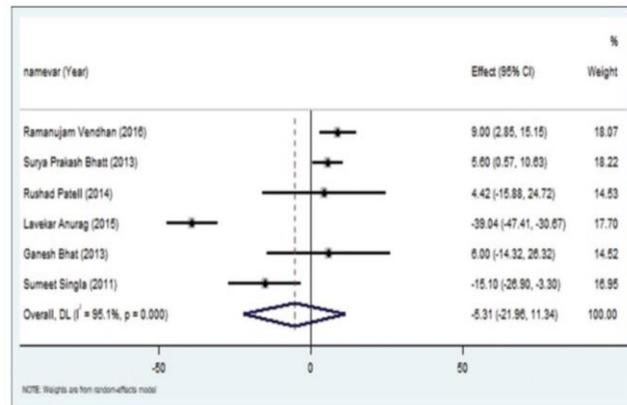


Figure 86. Graphique en forêt du facteur de risque LDL pour la NAFLD.

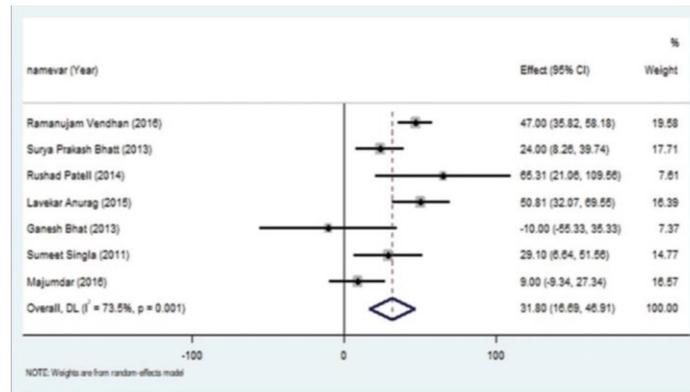


Figure 87. Graphique en forêt du facteur de risque des triglycérides pour la NAFLD.

40.5.3. Cholestérol total/HDL

Dans la cohorte de Jinchang (303), comprenant 32 121 participants, le rapport TC/HDL-C a été identifié comme un facteur associé à un risque accru de NAFLD. De plus, cet indice lipidique (TC/HDL-C) était également corrélé à l'incidence de la MASLD.

Dans notre étude le rapport CHT/HDL s'est révélé très significativement associé à la prévalence de la MASLD.

Un rapport TC/HDL-C plus élevé est associé à un risque plus élevé de NAFLD.

40.5.4. Cholestérol résiduel

Les troubles lipidiques sont liés au risque de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Le cholestérol résiduel (RC), un facteur de risque non classique et autrefois négligé de NAFLD, a récemment fait l'objet d'une nouvelle attention.

Dans une étude transversale étendue par Guo Wen (304) auprès de 13 903 participants ayant subi des tests d'élastographie transitoire (cohorte 1), ainsi qu'une étude longitudinale impliquant 17 752 participants ayant réalisé une échographie (cohorte 2), les résultats Les taux sériques de RC suivants ont été observés : dans la cohorte 1, les taux sériques de RC étaient positifs et associés à la gravité de la stéatose et de la fibrose hépatiques. Dans la cohorte 2, les taux initiaux de RC sérique étaient plus élevés chez les participants ayant développé une MASLD et diminuaient chez ceux ayant présenté une régression de cette condition au cours du suivi.

Dans une autre étude menée par Teruki (305) , des taux sériques élevés de cholestérol résiduel « CR » étaient associés à un score NAS élevé, mais pas au stade de fibrose, en particulier chez les hommes. Le contrôle du taux sérique du CR peut améliorer l'activité MASLD.

Les résultats des deux études sus citées montrent que les niveaux de CR sérique sont corrélés à la progression et à la régression de la MASLD, suggérant un rôle potentiel du CR dans le processus physiopathologique de la MASLD

Une autre méta-analyse de six grandes études (306) , les taux de RC étaient significativement plus élevés dans le groupe NAFLD que dans le groupe non NAFLD, dans les populations asiatiques et non asiatiques

Dans notre étude, le cholestérol résiduel s'est révélé très significativement associé à la MASLD, avec une spécificité de 85% et un point de coupure à 0,30 g/l

Tous ces résultats suggèrent que des taux élevés de CR sont associés à un risque accru de NAFLD/MASLD. En plus des facteurs de risque classiques de stéatose hépatique, les cliniciens doivent se préoccuper des taux de CR en clinique.

Dans notre étude la capacité discriminante des TG, HDL, CR, CHT/HDL a été estimée à l'aide de l'aire sous la courbe, l'analyse des courbes ROC a révélé que les triglycérides et le cholestérol résiduel présentaient les meilleures AUC (figure 87)

Variable	ASC	ET ^a	IC à 95 % ^b
TG	0,699	0,0356	0,634 à 0,759
CHT_HDL	0,608	0,0393	0,540 à 0,673
Ch_reisduel	0,694	0,0357	0,629 à 0,754
HDL	0,600	0,0389	0,533 à 0,665

^a DeLong et al., 1988

Figure 88. Analyse de courbes ROC des paramètres lipidiques.

40.6. MASLD et cytolysse

L'élévation des enzymes hépatiques, à savoir les aminotransférases, est associée à une augmentation de la mortalité hépatique. Des seuils plus bas que ceux actuellement en vigueur ont été proposés (123,124) (ALT) est < 33 U/L chez les hommes et < 25 U/L chez les femmes.

Les anomalies du bilan hépatique sont relativement fréquentes chez les patients diabétiques (307). Dans une étude incluant plus de 6 000 patients atteints de DT2 répartis dans 22 essais cliniques, il a été observé que 5,6 % des participants présentaient, dès l'inclusion, des taux de transaminases dépassant les valeurs normales (308)

Plus récemment, une étude rétrospective portant sur plus de 800 patients atteints de DT2, sans consommation excessive d'alcool, a rapporté une prévalence de 12,1 % d'anomalies du bilan hépatique(309).

Le risque d'anomalies du bilan hépatique augmentait avec l'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) et diminuait chez les patients traités par insuline. Globalement, le risque d'élévation des transaminases alanine aminotransférase (ALAT) est 3 à 4 fois plus élevé dans la population diabétique que dans la population non diabétique. Cependant, il est essentiel de noter qu'un taux normal de transaminases n'exclut pas la présence de NAFLD. En effet, dans une cohorte de 222 patients avec une NAFLD confirmée par biopsie, 23 % présentaient un taux d'ALAT dans les normes (310).

Dans une étude multicentrique menée en France auprès de 1 159 patients atteints de diabète de type 2 (DT2), une cytololyse hépatique a été observée chez 415 patients, soit 35,8 %. Parmi ces patients, 330 biopsies hépatiques exploitables ont été analysées, révélant une prévalence de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) de 58 % (311).

Dans l'étude de Giovanni (295) portant sur 2839 diabétiques, des ALAT élevés étaient objectivés chez 14% de la population NAFLD, mais les normes utilisées n'étaient pas standardisées en se référant aux normes du laboratoire 10 à 35 unités/l pour les femmes et de 10 à 50 unités/l pour les hommes.

Dans notre étude, 8,9 % des participants présentaient des niveaux d'AST au-dessus des normes, tandis que 32,6 % avaient des ALT élevés, en appliquant les seuils recommandés pour les ALT. Parmi les sujets avec ALT élevés, 80% présentaient une NAFLD/MASLD et sur l'ensemble des patients MASLD 40,6% présentaient des ALT élevées. L'analyse de corrélation entre les taux d'ALT (TGP) et les valeurs de l'IMC était à la limite de la signification de 0,054, de même que le test non paramétrique de Mann-Whitney entre les ALT et la prise d'insuline revenant à la limite de la signification à 0,056.

La cause la plus fréquente d'une légère augmentation des taux sériques d'ALAT est la NAFLD (307), la maladie hépatique la plus répandue dans le diabète de type 2. Ce qui a été aussi révélé dans notre étude où 80% des patients avec ALT ou AST élevés présentaient une stéatose métabolique.

Les limites du bilan hépatique : la stéatose hépatique peut être observée même chez des personnes présentant des taux d'ALAT et d'ASAT normaux.

40.7. Fibrose hépatique chez le DT2 : prévalence, méthodes diagnostiques, et FDR

40.7.1. Prévalence

Dans une étude menée par Caballería et al, visant à tester 11 facteurs, le diabète de type 2 (DT2) s'est révélé être la condition associée à la prévalence la plus élevée d'élasticité hépatique élevée (312). Ces résultats ont été corroborés par d'autres études de dépistage ciblé, où la prévalence d'une élasticité hépatique $\geq 9,6$ kPa évaluée par le Fibroscan atteignait environ 17 à 20 % chez les patients atteints de DT2 dans des centres tertiaires (313,314).

Dans l'étude de Ajmera (128), portant sur 524 sujets de plus de 50ans, 501 adultes (63 % de femmes) atteints de diabète de type 2, les patients ont participé à une visite clinique standardisée comprenant une IRM pour la fraction graisseuse à densité protonique (IRM-PDFF), une élastographie par résonance magnétique (ERM), une élastographie transitoire contrôlée par vibration (VCTE) et une évaluation du paramètre d'atténuation contrôlé, il a été estimé que 14 % des cas présentent une fibrose avancée, tandis que 6 % souffrent de cirrhose. Ces chiffres illustrent le risque accumulé de complications hépatiques avancées chez les adultes de 50 ans et plus atteints de diabète de type 2.

40.7.2.L'élastographie par ondes de cisaillement (SWE)

La fibrose hépatique constitue le principal facteur pronostique dans la NAFLD (315,316).

Dans notre étude, l'élastographie par méthode pSWM a été réalisée chez les 224 patients sans échec noté, une fibrose hépatique significative ($E > 7,15$ kPa) était présente chez 13,4%, et une fibrose avancée ($E > 9$ kPa) chez 6,2% des patients et une cirrhose hépatique chez 02 patients (1%) présentant tous deux une hypertension portale avec splénomégalie et des varices œsophagiennes grade 1 et 2.

À ce jour, l'évaluation non invasive de la présence et de la gravité de la fibrose dans les maladies hépatiques diffuses grâce aux techniques SWE a complètement remplacé la biopsie hépatique dans de nombreux contextes cliniques (186,187). Il est important de rappeler que la SWE mesure la rigidité et non la fibrose.

Plusieurs études ont comparé l'élastographie par ondes de cisaillement (SWE) au FibroScan, longtemps considéré comme la méthode de référence, mais aussi des comparaisons entre la pSWE et la SWE 2D.

La validité de l'élastographie par onde de cisaillement pour le diagnostic de fibrose chez les patients atteints de NAFLD/MASLD a également fait l'objet d'une évaluation dans une étude combine : l'élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles (pSWE) et l'élastographie transitoire (FibroScan) pour l'évaluation des patients atteints de NAFLD (190), tous les participants ont été soumis à une évaluation clinique, une échographie en mode B, une pSWE, une TE et une biopsie hépatique lors d'une seule consultation. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les AUROC des techniques TE et pSWE pour les stades de fibrose $\geq F1$, $\geq F3$ et F4 identifiés par la biopsie.

Dans une autre étude comparative portant sur l'élastographie par ondes de cisaillement (SWE) et l'élastographie transitoire (TE) pour évaluer la fibrose hépatique dans l'hépatite chronique (317), 240 patients ont subi la SWE, la TE et une biopsie hépatique le même jour. Les résultats ont démontré que la SWE est une technique précise pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Elle se

compare favorablement à la TE, notamment pour la prédiction de la fibrose avancée et de la cirrhose. De plus, la combinaison de la SWE et de la TE améliore encore la précision des diagnostics.

Une autre étude (318) compare l'élastographie par ondes de cisaillement 2D (2D-SWE) et l'élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles (pSWE) pour l'évaluation de la fibrose hépatique a révélé que ces deux techniques présentent une sensibilité et une spécificité élevée pour détecter chaque stade de fibrose hépatique. Cependant, le 2D-SWE a démontré une sensibilité supérieure à celle du pSWE, notamment pour la détection de la fibrose significative et de la fibrose avancée.

Dans l'étude comparative menée par Fang et al.(319) , les techniques d'élastographie par ondes de cisaillement 2D (2D-SWE) et ponctuelles (pSWE) de différents fabricants ont été utilisées pour la stadification de la fibrose hépatique dans les maladies hépatiques chroniques, en utilisant la biopsie hépatique comme référence standard. Les valeurs obtenues par pSWE et 2D-SWE étaient significativement corrélées aux stades de fibrose, démontrant que le 2D-SWE offre une évaluation fiable et précise de la fibrose hépatique, comparable à celle fournie par le pSWE, quel que soit le fabricant.

Dans une grande méta-analyse d'étude de prévalence de DT2(320), sept études ont estimé la prévalence de la fibrose avancée chez les patients atteints de NAFLD et de DT2 à 17,0 % (IC à 95 % 7,2-34,8).

Sur une autre grande Meta-analyse de 156 études des sujets atteints de DT2 avec NAFLD, la prévalence de la fibrose cliniquement significative (F2-F4) est de 35,54 % (IC à 95 % 19,56 % à 55,56 %, I² = 100,00 %), tandis que 14,95 % (IC à 95 % 11,03 % à 19,95 %, I² = 99,00 %) présentaient une fibrose avancée (F3-F4).(321).

Dans une étude Ivoirienne ayant inclus 52 patients diabétiques (322), la prévalence de la NAFLD a été de 53,8% au CAP et de 23% à l'échographie. Une fibrose significative a été retrouvée chez 17,3 % des patients, avancée chez 13,5 %, et une cirrhose probable chez 5,8 % des patients.

Une autre étude transversale comparant deux groupes, l'un composé de personnes diabétiques de type 2 (DT2) et l'autre de non-diabétiques(323) , a révélé que la stéatose sévère était plus fréquente chez les individus DT2. De plus, la fibrose significative (F2-F4) était enregistrée plus souvent chez les personnes atteintes de DT2 (13 % contre 4,1 %, P = 0,02).

40.7.3.Scores diagnostiques de fibrose avancée

40.7.3.1. FIB-4 et NFS

Bien que la biopsie hépatique ait longtemps été considérée comme la référence absolue pour l'évaluation de la fibrose, son caractère invasif et les risques qui y sont associés ont conduit au développement de tests non invasifs (NIT), l'évaluation de la fibrose hépatique peut également reposer sur des scores clinicobiologiques.

Plusieurs outils analysés ont montré d'excellentes performance à savoir l'indice FIB-4 et le NFS qui sont des outils de première intention largement utilisés pour leur valeur prédictive négative (VPN) élevée afin d'exclure la fibrose avancée chez les patients à faible risque, ces tests présentent l'avantage d'être gratuits et faciles à calculer, ce qui les rend accessibles pour une utilisation courante, interprétés selon deux seuils, un seuil inférieur (NFS < -1,455, FIB4 < 1,30) avec une VPN > 90 %, un seuil élevé (NFS > 0,676, FIB-4 > 2,67) affiche une performance limitée, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 67 %, et entre les seuils inférieurs et supérieurs, environ 30 % des patients se situent dans une zone grise (191).

L'âge avancé affecterait la sensibilité diagnostique des tests sériques de fibrose (324) de nouveaux seuils d'utilisation sont proposés pour exclure une fibrose avancée chez les patients âgés de plus de 65 ans (FIB-4 > 2,0 et NFS > 0,12).

Le NFS est moins performant chez les DT2, par manque de spécificité du fait d'un poids trop important de la variable "diabète", ce score ne doit pas être utilisé chez les DT2. Les deux scores FIB-4 et NFS ont montré des AUROC significativement plus faibles dans une étude de trois cent quinze patients atteints de NAFLD prouvée par biopsie, pour la fibrose avancée dans la NAFLD obèse que dans la NAFLD non obèse (325,326).

D'autres études, parfois controversées, ont été publiées concernant l'utilisation du FIB-4 chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Dans l'étude de Bertot (327), parmi les 241 sujets ayant initialement subi une biopsie hépatique, la précision du FIB-4 pour prédire la cirrhose s'est révélée plutôt faible chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Une étude multicentrique récente (328), menée sur 5129 patients provenant de plusieurs pays (Espagne, Hong Kong, Danemark, Angleterre et France), a évalué le FIB-4, le NFS et l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan. Parmi les participants, 3979 provenaient de la population générale et 1150 appartenaient à des groupes à risque (consommation d'alcool à risque, diabète de type 2 ou obèses). Dans les populations à risque, la sensibilité du FIB-4 et du NFS pour exclure la fibrose était respectivement de 70 % et 77 %, tandis que leur précision atteignait 60 % et 55 %. Cependant, la proportion de faux négatifs était plus élevée dans le groupe à risque que dans la population générale. Le FIB-4 était faussement négatif dans 11 % des cas chez les sujets diabétiques, contre 2,5 % avec le NFS. Près d'un tiers (28 % à 29 %) des résultats élevés pour le FIB-4 et le NFS étaient des faux positifs, tant dans la population générale que dans la cohorte à risque.

Dans notre étude, en prenant l'élastographie comme référence, le FIB-4 a été significativement associé à la présence de la fibrose hépatique avec un Cutoff à 1,38. Cependant, nous avons identifié 5 patients faux négatifs, dont un, ayant subi une biopsie hépatique, se trouve au stade F1 de fibrose mais avec une inflammation lobulaire importante, étant classé MASH F1. Cela met en lumière l'impact de l'inflammation sur l'augmentation de la rigidité hépatique. Et comme attendu, le score NFS s'est avéré non significativement associé aux stades de la fibrose hépatique, présentant une zone grise pour plus de la moitié de la population étudiée.

40.7.3.2. APRI

Le score APRI a été évalué chez des patients de MASLD, la capacité de l'APRI à prédire les résultats chez les patients atteints de MASLD a été examinée dans une série rétrospective de 320 patients sur la base d'une analyse de biopsie hépatique [24]. L'aire sous la courbe ROC pour

prédire les résultats indésirables liés au foie était de 0,80 et pour prédire le décès ou la transplantation hépatique était de 0,63.

Dans l'étude d'Édimbourg sur le diabète de type 2, les scores de risque (APRI, NFS, APRI, AST/ALT), parmi les 1059 participants sans cirrhose/CHC au départ, 43 ont développé une maladie incidente. Tous les scores étaient significativement associés à l'apparition d'une maladie hépatique incidente par rapport aux cotes ($P < 0,05$). Cependant, la capacité des outils de stratification du risque à identifier précisément les personnes ayant développé une cirrhose/CHC incidente était faible. Lorsque les scores de risque de fibrose étaient utilisés en combinaison avec l'algorithme européen, ils étaient légèrement meilleurs que lorsqu'ils étaient appliqués de manière isolée.

Dans nos résultats le score APRI a présenté 04 faux négatifs en ayant pris le seuil de $> 0,7$ pour la fibrose avancée, avec une AUC de 0,784.

40.7.3.3. eLIFT et King

Une étude menée par R. Tababi et al (329) a évalué le score eLIFT et le score King en les comparant au score FAST. Les résultats indiquent que ces deux outils constituent des alternatives non invasives prometteuses pour exclure la présence d'une NASH fibrosante active chez les patients atteints de MAFLD/MASLD.

Dans notre étude, le score King a présenté la meilleure aire sous la courbe, avec une spécificité de 82 % et des valeurs seuils presque identiques à celles rapportées dans la littérature (**Voir Tableau 90**).

Tableau 87. Valeurs seuils et AUC des scores de fibrose hépatique, comparaison.

	FIB-4		APRI		eLIFT		KING	
	AUC	Cutoff	AUC	Cutoff	AUC	Cutoff	AUC	Cutoff
Etude de Tababi (329)	0,84	1,54	0,95	0,47	0,88	6,5	0,92	7,99
Notre étude	0,698	1,38	0,784	0,27	0,767	7	0,804	8,18

40.7.3.4. BARD

Plusieurs études ont validé l'utilisation du score BARD pour l'évaluation de la fibrose avancée (29,330,331). Cependant, dans notre étude, ce score s'est montré peu pertinent, diagnostiquant une fibrose hépatique dans 88,4 % des cas, avec un grand nombre de faux positifs. Cette surestimation semble liée aux caractéristiques de notre population, majoritairement composée de patients diabétiques, dont 51,3 % avaient un IMC supérieur à 28 kg/m². Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans la thèse du Dr Zemmouchi (29) , où un score BARD élevé a été observé dans 87 % des cas.

40.7.3.5. FNI

Le score FNI conçu principalement pour le dépistage de la NASH/MASH fibrotique, revenant dans notre série de relation significative $K^2=0,033$ avec les stades avancés de la fibrose, avec augmentation du risque mais l'effet est presque annulé càd va du négatif au positif.

40.7.4.Fibrose hépatique et baisse du LDL

Dans une cohorte suédoise de 509 436 participants, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme étant associés à un risque accru de développer une cirrhose. Parmi eux figurent un faible taux de LDL, un rapport TG/HDL élevé, une ApoA-I basse et une ApoB basse (296).

Dans l'étude de thèse de Zemmouchi, le LDL a également été identifié comme un facteur de risque indépendant pour le développement d'une fibrose avancée, selon une analyse multivariée. (29).

Ces résultats sont en parfaite concordance avec les nôtres, où un faible taux de LDL a été significativement associé aux stades avancés de la fibrose.

40.7.5.FIBROSE ET ASAT

En tant que marqueur de l'intégrité des hépatocytes, l'activité ALT diminue à mesure que la stéatose progresse alors qu'inversement une augmentation du taux d'AST a été observée chez les

patients plus âgés. Cette dernière observation peut être attribuée au fait que la clairance de cette enzyme est principalement réalisée par les cellules sinusoidales du foie. Bien qu'il n'y ait aucun effet de l'activité nécro-inflammatoire sur le taux d'AST, la fibrose progressive qui endommage les cellules sinusoidales conduit à l'augmentation relative de l'AST sérique (332).

Dans l'étude menée par Sobhonslidsuk (333) portant sur 141 patients diabétiques et 60 sujets non diabétiques, la stéatose et la fibrose hépatique ont été évaluées à l'aide de l'échographie et du FibroScan. Les résultats montrent que la fibrose hépatique significative était plus fréquente chez les patients diabétiques (16,1 %) comparativement aux sujets non diabétiques (1,7 %). De plus, un taux élevé d'ASAT (OR : 1,24 ; IC à 95 % : 1,07-1,42 ; $p = 0,003$) a été associé à une fibrose hépatique significative.

Dans notre étude, les TGO se sont avérés significativement associés à la fibrose, avec une spécificité élevée de 85 % et un seuil de 30 UI, confirmant ainsi les résultats précédemment rapportés.

40.8. Facteurs prédictifs de survenue de la MASLD et de la fibrose

Dans la vaste cohorte française CONSTANCE (26), comprenant 119 150 participants, la prévalence de la NAFLD a été estimée à 18,2 % et celle de la fibrose avancée à 2,6 %. Parmi la population diabétique, la NAFLD était présente chez 62,4 % des individus, tandis que la fibrose avancée touchait 7,6 %. Les principaux facteurs de risque associés étaient le sexe masculin, l'âge et les troubles métaboliques, en particulier le diabète.

L'influence du sexe sur la prévalence de la NAFLD est interprétée de manière variable dans la littérature. Certaines études ont mis en évidence un risque accumulé de NAFLD et de fibrose chez les femmes (323). En revanche, d'autres travaux menés aux États-Unis, au Japon et en Espagne (334,335) ont rapporté une prévalence plus élevée.

Dans de nombreuses études, l'hypertension artérielle et l'hypertriglycémie se distinguent comme les meilleurs prédicteurs de la mortalité toutes causes confondues. Par ailleurs, des résultats cohérents mettent en évidence une association significative entre l'hypertension artérielle, la MASLD, ainsi que la fibrose hépatique (336,337).

Une étude menée au Bangladesh en 2015 (338), portant sur 204 sujets (118 hommes et 86 femmes) atteints de NAFLD déterminée par échographie, a permis d'identifier plusieurs facteurs prédictifs de son apparition. Parmi ceux-ci figurent un âge supérieur à 30 ans, le sexe masculin, un tour de taille dépassant 90 cm chez les hommes et 85 cm chez les femmes, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m², et une intolérance au glucose.

Une étude réalisée dans trois centres de santé au Japon (334), portant sur 5075 sujets, a révélé une prévalence globale de la NAFLD de 29,7 %. La prévalence de la NASH, présumée par un indice BAAT ≥ 3 , était de 2,7 %, tandis que celle de la fibrose avancée, à l'aide du score FIB-4, atteignait 1,9 %. En outre, la prévalence de la NAFLD était en corrélation linéaire avec l'indice de masse corporelle (IMC) et les dyslipidémies, notamment des triglycérides élevés et un faible taux de cholestérol HD.

Dans l'étude de Abhasnee Sobhonslidsuk (333), Soixante et seize pour cent des patients diabétiques souffraient de NAFLD et d'une fibrose hépatique significative. Un IMC et des taux élevés d'ALAT sont des facteurs prédictifs de NAFLD, et un taux élevé d'ASAT est associé à une fibrose hépatique significative.

Dans l'étude de Hossein Poustchi (323), il a été observé que les sujets diabétiques présentent un risque d'accumulation de fibrose sévère. Par ailleurs, l'obésité, en particulier l'obésité centrale, le sexe féminin, des taux élevés d'enzymes hépatiques et une résistance accumulée à l'insuline sont étroitement liées à une progression plus avancée de la maladie hépatique chez les patients atteints de diabète de type 2

Dans notre étude, le sexe ne semblait pas influencer sur la présence ou la sévérité des MASLD (La majorité des études suggère des niveaux plus élevés de stéatose et de fibrose chez les hommes (339), avec une convergence des prévalences entre les sexes après la ménopause. Le fait que seulement 18 % des femmes incluses dans notre étude soient en âge de procréer pourrait ainsi expliquer l'absence d'effet du sexe observée dans nos résultats), trois facteurs indépendants étaient prédictifs de la présence d'une MASLD chez le sujet diabétique sont :

- L'IMC (obésité modérée et sévère).
- TGP élevées.
- Triglycérides >1,5 g/l.

Les facteurs prédictifs de fibrose ont été :

- L'âge avancé.
- Taux élevé des ASAT.
- Taux abaissé de LDLc.
- Plaquettes < 150.000.
- Scores : FIB-4, APRI, eLIFT et KING.

41. Limites et avantages de l'étude

41.1. Limites de l'étude

- Etude monocentrique.
- Un biais de sélection pourrait être présent dans mon étude, car le travail a été fait sur les patients diabétiques consultants à l'hôpital.
- Biais d'information : les bilans ont été fait dans divers laboratoires.

41.2. Avantages de l'étude

- Recrutement prospectif des participants, garantissant une méthodologie rigoureuse.
- Uniformité dans le protocole d'évaluation et de prise en charge de l'ensemble des patients recrutés.
- Dépistage systématique de tous les facteurs de risque cardio-métaboliques.
- Évaluation systématique du bilan de retentissement du diabète et le calcul du risque cardiovasculaire.
- Contribution significative à une meilleure compréhension du foie métabolique, notamment :
 - Prévalence de la MASLD et de la fibrose.
 - Identification des facteurs de risque associés à la MASLD et à la fibrose.
 - Étude des outils diagnostiques et des méthodes non invasives du diagnostic de la sévérité de l'atteinte hépatique.
- Un biais d'information est écarté concernant le dg de la MASLD car ce dernier a été posé par un seul opérateur moi-même

Conclusions et perspectives

Notre étude souligne que la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique « MASLD » est fréquente chez 64% des patients diabétiques, elle est significativement associée à l'IMC, à un âge moyennement jeune, et à l'hypertriglycémie.

L'augmentation de la charge cardiométabolique et l'augmentation de l'incidence de la MASLD, notamment chez les patients jeunes et atteints de DT2, mettent en évidence l'importance de cette étude.

Comprendre la charge de morbidité des patients atteints de MASLD est crucial, bien que cela représente un défi pour les professionnels de la santé. Les résultats de l'étude soulignent que la gestion du risque métabolique et cardiovasculaire est particulièrement pertinente chez le patient diabétique.

Il est essentiel de réaliser un bilan approfondi en vue d'élaborer un programme national de prise en charge de la MASLD. Cette évaluation devrait prioritairement se concentrer sur les aspects hépatiques, tout en s'élargissant à une approche globale qui intègre également les dimensions cardiovasculaires par le calcul des scores de risque cardiovasculaire, dans le but d'identifier les patients nécessitant en priorité une prise en charge cardiovasculaire spécifique.

Des directives récentes recommandent désormais d'évaluer la fibrose MASLD chez tous les patients atteints de DT2. Cela doit être réalisé en utilisant des tests non invasifs (NI) à haute valeur prédictive négative visant à « exclure » la fibrose.

Cela souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge des patients atteints de stéatose hépatique.

Ce programme impliquerait les médecins généralistes des centres de soins primaires, les diabétologues, ainsi que les spécialistes prenant en charge les différents facteurs de risque métaboliques, tels que l'obésité, le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle (HTA), le syndrome d'apnées du sommeil et les dyslipidémies.

CHAPITRE VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A ce stade, il serait essentiel de dépister systématiquement et régulièrement la MASLD principalement dans la population à risque à savoir les diabétique type2, allant du dépistage de la MASLD : l'échographie, combinée au calcul du FLI, constituent une méthode simple et adaptée à une utilisation à grande échelle pour le diagnostic de la stéatose, de la MASH, à la fibrose MASH, voire le CHC, mais aussi de stratifier les comorbidités.

La recherche d'une cytolyse hépatique, accompagnée du calcul systématique du score FIB-4, devrait également s'intégrer au bilan standard réalisé régulièrement lors des consultations des patients diabétiques. D'autres scores, tels que le APRI, le eLIFT et le KING, sont également pertinents et facilement réalisables, permettant une évaluation complémentaire du risque de fibrose dans ces populations.

La combinaison de deux méthodes non invasives à la fois le calcul des scores biologiques et l'étude de la rigidité hépatique par l'élastographie à onde de cisaillement, permettrait d'améliorer la sensibilité dans la détection ou l'exclusion d'une fibrose avancée.

La biopsie hépatique sera réalisée chez les patients présentant des résultats incertains avec les deux méthodes non invasives, ainsi que dans les cas controversés ou en présence de pathologies hépatiques frontières.

Les patients avec fibrose avancée devront bénéficier d'un dépistage systématique et semestriel du CHC et des autres complications de la pathologie hépatique chronique.

La gestion de la MASLD est complexe et difficile, requérant une approche interdisciplinaire. Elle devrait débiter par des mesures préventives visant à réduire l'incidence et la prévalence des facteurs de risque, tels que l'obésité et le diabète de type 2. Cela inclut un régime hypocalorique, pauvre en sucres et en graisses, de type méditerranéen, ainsi qu'une pratique régulière de l'activité physique.

Cela souligne la nécessité d'instaurer un programme national de prévention et de lutte contre l'obésité et la sédentarité, qui sont les principales pourvoyeuses de diabète et de MASLD.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. van Erpecum KJ, van Kleef LA, Beuers U, de Kneegt RJ. The new international nomenclature for steatotic liver disease: One step forward towards enhanced awareness for healthier life. Vol. 117, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2023. p. 1–2.
2. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1611-1625.e12.
3. *Journal of Hepatology* 2016. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
4. Portincasa P, Baffy G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Evolution of the final terminology. *Eur J Intern Med*. 2024 Jun 1;124:35–9.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202–9.
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1.
7. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Vol. 79, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2023. p. 1542–56.
8. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep;81(3):492–542.
9. Dr Sunil G Sheth MACP. Clinical features and diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) in adults - UpToDate [Internet]. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=MASLD&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H2996834676

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1980 Jul;55(7):434–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7382552>
11. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jun;9(6):524-530.e1.
12. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016 Sep 20;17(9):1575.
13. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May;77(5):1797–835.
14. Dible JH. Degeneration, Necrosis, and Fibrosis in the Liver. *BMJ*. 1951 Apr 21;1(4711):833–41.
15. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mccullough AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity.
16. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. *JHEP Reports*. 2021 Jun;3(3):100261.
17. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*. 2021 Mar 6;73(3):1194–8.
18. Ratziu V, Rinella M, Beuers U, Loomba R, Anstee QM, Harrison S, et al. The times they are a-changin' (for NAFLD as well). *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1307–9.
19. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2004 Aug 1;53(8):2087–94.
20. Hardy T, Wonders K, Younes R, Aithal GP, Aller R, Allison M, et al. The European NAFLD Registry: A real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. *Contemp Clin Trials*. 2020 Nov;98:106175.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

21. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):287–95.
22. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):851–61.
23. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017–2018. *PLoS One.* 2021 Jun 3;16(6):e0252164.
24. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1335–47.
25. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr;77(4):1335–47.
26. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, Zins M, Serfaty L. Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: the French Nationwide NASH-CO Study. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):791-793.e2.
27. Younossi ZM, Golabi P, Paik J, Owrangi S, Yilmaz Y, El-Kassas M, et al. Prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the Middle East and North Africa. *Liver International.* 2024 Apr 1;44(4):1061–70.
28. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* W.B. Saunders; 2024.
29. ZEMMOUCHI Shahrazed. Prévalence et facteurs prédictifs de survenue des stéatoses hépatiques non alcooliques. 2023.
30. Sik Arezki. ASSOCIATION ENTRE STÉATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE ET SEVERITE DES LESIONS CORONAIRES DANS L'INSUFFISANCE CORONAIRE CHRONIQUE. 2024 May.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

31. Chong KS, Chang YH, Yang CT, Chou CK, Ou H, Kuo S. Longitudinal economic burden of incident complications among metabolic syndrome populations. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jul 10;23(1):246.
32. Nze Ossima A, Brzustowski A, Paradis V, Van Beers B, Postic C, Laouénan C, et al. P076 - Identification des caractéristiques et du coût des soins de santé des patients à coût élevé atteints de NAFLD: étude observationnelle utilisant la cohorte CONSTANCES. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2023 May;71:101719.
33. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Oct 21;64(5):1577–86.
34. Garrett N, Martini EM. The Boomers Are Coming: A Total Cost of Care Model of The Impact of Population Aging on The Cost of Chronic Conditions in The United States. *Disease Management*. 2007 Apr;10(2):51–60.
35. Younossi ZM, Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacoeconomics*. 2015 Dec 2;33(12):1245–53.
36. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, Qiu Y, Burns L, Younossi I, et al. Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020 Feb 1;43(2):283–9.
37. Díaz Carnicero J, Saurí-Ferrer I, Redon J, Navarro J, Fernández G, Hurtado C, et al. Clinical and Economic Burden of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in a Spanish Mediterranean Region: A Population-Based Study. *J Clin Med*. 2025 Apr 3;14(7):2441.
38. Martin SS AAZ et al. Le conseil de l’American Heart Association sur l’épidémiologie et le comité des statistiques de prévention ; Sous-comité des statistiques sur les accidents vasculaires cérébraux. *Statistiques 2024 sur les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux : un rapport de données américaines et mondiales de l’American Heart Association*. Diffusion 2024 ; 149 :e347 à 913. 2024;
39. Tilg H, Moschen AR. Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1836–46.
40. MATTEONI C, YOUNOSSI Z, GRAMLICH T, BOPARAI N, LIU Y, MCCULLOUGH A. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity☆, ☆☆. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1413–9.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

41. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):268–79.
42. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–10.
43. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A Protein-Truncating *HSD17B13* Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine.* 2018 Mar 22;378(12):1096–106.
44. Verweij N, Haas ME, Nielsen JB, Sosina OA, Kim M, Akbari P, et al. Germline Mutations in *CIDEB* and Protection against Liver Disease . *New England Journal of Medicine.* 2022 Jul 28;387(4):332–44.
45. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):280–95.
46. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2005 May 2;115(5):1343–51.
47. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. Vol. 23, *Lipids in Health and Disease.* BioMed Central Ltd; 2024.
48. Musso G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):909–16.
49. Lettéron P. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: Another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology.* 2003 Jul;38(1):133–40.
50. Kajikawa S, Harada T, Kawashima A, Imada K, Mizuguchi K. Highly Purified Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester Prevents Development of Steatosis and Hepatic Fibrosis in Rats. *Dig Dis Sci.* 2010 Mar 24;55(3):631–41.
51. Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, Cummings OW, Chalasani N. <scp>NASH</scp> resolution is associated with improvements in <scp>HDL</scp> and triglyceride levels but not improvement in <scp>LDL</scp> or non- <scp>HDL</scp> -C levels. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Feb 28;41(3):301–9.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

52. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM. Alterations in Liver ATP Homeostasis in Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 1999 Nov 3;282(17):1659.
53. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Jul 1;112(1):91–100.
54. Hand NJ, Master ZR, Le Lay J, Friedman JR. Hepatic function is preserved in the absence of mature microRNAs. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):618–26.
55. Jin X, Ye YF, Chen SH, Yu CH, Liu J, Li YM. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2009 Apr;41(4):289–97.
56. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):373–9.
57. Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*. 2001 Sep;358(9285):893–4.
58. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, De Iasio R, Manini R, Vanni E, et al. Low Ghrelin Concentrations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Related to Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec 1;88(12):5674–9.
59. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 25;164(19):2169.
60. Kral JG, Lundholm K, Björntorp P, Sjöström L, Scherstén T. Hepatic lipid metabolism in severe human obesity. *Metabolism*. 1977 Sep;26(9):1025–31.
61. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1183–92.
62. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2003 Oct;285(4):E906–16.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

63. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 2002 Apr 18;346(16):1221–31.
64. Hruszkewycz AM. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988 May;153(1):191–7.
65. Chen J, Schenker S, Frosto TA, Henderson GI. Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1998 May;1380(3):336–44.
66. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, Kleiner DE, Kowdley K V., Dasarathy S, et al. Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2023 Aug;165(2):463-472.e5.
67. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1406–14.
68. Sastre J, Pallardó F V., Llopis J, Furukawa T, Vinã JR, Viña J. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci*. 1989 Jan;45(2):183–7.
69. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2000 Jun;136(6):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10839867>
70. Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T, Fukushima H, Itabe H, Jomura H, et al. Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: Impact on disease progression. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):506–14.
71. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2000 Jun;136(6):734–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10839868>
72. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2485–90.
73. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance–associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999 Nov;117(5):1155–63.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

74. Viganò M, Vergani A, Trombini P, Pozzi M, Paleari F, Piperno A. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology*. 2000 May;118(5):986–7.
75. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, et al. HFE Genotype, Parenchymal Iron Accumulation, and Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):905–12.
76. George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*. 1998 Feb;114(2):311–8.
77. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O’Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):847–50.
78. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St. Pierre TG, Webb M, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2015 May 20;61(5):1555–64.
79. Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, et al. Environment and Obesity in the National Children’s Study. *Environ Health Perspect*. 2009 Feb;117(2):159–66.
80. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of Insulin Activities by Leptin. *Science* (1979). 1996 Nov 15;274(5290):1185–8.
81. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of Insulin Activities by Leptin. *Science* (1979). 1996 Nov 15;274(5290):1185–8.
82. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004 Dec;41(6):943–9.
83. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating Adiponectin Levels Are Associated with Better Glycemic Control, More Favorable Lipid Profile, and Reduced Inflammation in Women with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug 1;90(8):4542–8.
84. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Sep 20;32(6):769–75.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

85. Leclercq IA, Lebrun VA, Stärkel P, Horsmans YJ. Intrahepatic insulin resistance in a murine model of steatohepatitis: effect of PPAR γ agonist pioglitazone. *Laboratory Investigation*. 2007 Jan;87(1):56–65.
86. Satoh H, Nguyen MTA, Miles PDG, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic “hyper-resistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *Journal of Clinical Investigation*. 2004 Jul 15;114(2):224–31.
87. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10019):679–90.
88. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):399–408.
89. Samson SL, Bajaj M. Potential of incretin-based therapies for non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Complications*. 2013 Jul;27(4):401–6.
90. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct 12;jc.2016-2775.
91. Wigg AJ. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001 Feb 1;48(2):206–11.
92. Rahman K, Desai C, Iyer SS, Thorn NE, Kumar P, Liu Y, et al. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):733-746.e12.
93. Zhao M, Zhao L, Xiong X, He Y, Huang W, Liu Z, et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2266-2281.e27.
94. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):343–50.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

95. Hughes A, Dahmus J, Rivas G, Hummer B, Chen See JR, Wright JR, et al. Exercise Training Reverses Gut Dysbiosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proof of Concept Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Aug;19(8):1723–5.
96. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Dec;394(10215):2184–96.
97. Zamora-Valdés D, Méndez-Sánchez N. Experimental evidence of obstructive sleep apnea syndrome as a second hit accomplice in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Ann Hepatol [Internet]*. 2007 Oct;6(4):281–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18007563>
98. Asfari MM, Niyazi F, Lopez R, Dasarathy S, McCullough AJ. The association of nonalcoholic steatohepatitis and obstructive sleep apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;29(12):1380–4.
99. Wouters K, van Gorp PJ, Bieghs V, Gijbels MJ, Duimel H, Lütjohann D, et al. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):474–86.
100. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10213):2012–24.
101. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2024 Feb 8;390(6):497–509.
102. Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yim JY, Ahmed A, Kim JS. Longitudinal Change in Thyroid-Stimulating Hormone and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Apr;19(4):848-849.e1.
103. Wang J, Wu AH, Stanczyk FZ, Porcel J, Nouredin M, Terrault NA, et al. Associations Between Reproductive and Hormone-Related Factors and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Multiethnic Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Jun;19(6):1258-1266.e1.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

104. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Eguchi Y, Schiff ER. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1792–1792.
105. Zampaglione L, Ferrari J, Goossens N. La stéatopathie dysmétabolique. *Schweizer Gastroenterologie*. 2020 Sep 21;1(3):79–85.
106. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2018 Feb 2;2(2):199–210.
107. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):643-654.e9.
108. Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *Presse Med*. 2019 Dec;48(12):1468–83.
109. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2020 Feb 17;71(2):539–48.
110. Chiang DJ, McCullough AJ. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):157–63.
111. Fan JG, Xu XY, Yang RX, Nan YM, Wei L, Jia JD, et al. Guideline for the Prevention and Treatment of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease (Version 2024). *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Nov 4;000(000):000–000.
112. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS One*. 2011 Jun 14;6(6):e21041.
113. Gariani K, Hagon-Traub I, Philippe J. [Type 1 or 2 diabetes? Or other?]. *Rev Med Suisse*. 2009 Jun 3;5(206):1248–50, 1252–3.
114. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFP de L, Queiroz EC de, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009 Mar;53(2):281–7.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

115. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Effect of homeostasis model assessment computational method on the definition and associations of insulin resistance. *cclm*. 2010 Nov 1;48(11):1629–34.
116. Kevser Demir A, Şahin Ş, Uzun Kaya S, Bütün İ, Çıtıl R, Önder Y, et al. Prevalence of insulin resistance and identifying HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in the Middle Black Sea region of Turkey. *Afr Health Sci*. 2020 Apr 20;20(1):277–86.
117. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul 1;85(7):2402–10.
118. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Dec;6(4):299–304.
119. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2018 Jan 30;6:1337.
120. Liu L, Luo Y, Liu M, Tang C, Liu H, Feng G, et al. Triglyceride glucose-related indexes and lipid accumulation products—reliable markers of insulin resistance in the Chinese population. *Front Nutr*. 2024 Jul 3;11.
121. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting Triglyceride and the Triglyceride–HDL Cholesterol Ratio Are Not Markers of Insulin Resistance in African Americans. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1395.
122. Pantoja-Torres B, Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Jan;13(1):382–8.
123. Prati D, Taioli E, Zanella A, Torre E Della, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated Definitions of Healthy Ranges for Serum Alanine Aminotransferase Levels. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 2;137(1):1.
124. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Jan;112(1):18–35.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

125. Tamaki N, Ahlholm N, Luukkonen PK, Porthan K, Sharpton SR, Ajmera V, et al. Risk of advanced fibrosis in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2022 Nov 1;132(21).
126. Ciardullo S, Pizzi M, Pizzi P, Oltolini A, Muraca E, Perseghin G. Prevalence of Elevated Liver Stiffness Among Potential Candidates for Bariatric Surgery in the United States. *Obes Surg*. 2022 Mar 5;32(3):712–9.
127. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care*. 2021 Feb 1;44(2):399–406.
128. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2023 Mar;78(3):471–8.
129. Sterling RK, Patel K, Duarte-Rojo A, Asrani SK, Alsawas M, Dranoff JA, et al. AASLD Practice Guideline on blood-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology*. 2024 Mar 15;
130. Kowdley K V., Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):77–85.
131. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothenauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1657–69.
132. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1082–90.
133. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver International*. 2015 Sep 27;35(9):2139–46.
134. Aubé C, Paisant A, Lebigot J, Gandon Y. Comment quantifier la stéatose hépatique. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*. 2018 Apr;1(2):92–6.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

135. Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Tsuchiya K, Izumi N. Attenuation coefficient (ATT) measurement for liver fat quantification in chronic liver disease. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2021 Oct 24;48(4):481–7.
136. Cerit M, Şendur HN, Cindil E, Erbaş G, Yalçın MM, Cerit ET, et al. Quantification of liver fat content with ultrasonographic attenuation measurement function: Correlation with unenhanced multidimensional computerized tomography. *Clin Imaging*. 2020 Sep;65:85–93.
137. Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Tsuchiya K, Izumi N. Attenuation coefficient (ATT) measurement for liver fat quantification in chronic liver disease. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2021 Oct 24;48(4):481–7.
138. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;6(3):185–98.
139. Ferraioli G. Quantitative assessment of liver steatosis using ultrasound controlled attenuation parameter (Echosens). *Journal of Medical Ultrasonics*. 2021 Oct 16;48(4):489–95.
140. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep;75(3):659–89.
141. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Use of CT for Quantitative and Qualitative Assessment. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):105–12.
142. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005 Feb;288(2):E462–8.
143. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1930–40.
144. Kim JW, Lee CH, Yang Z, Kim BH, Lee YS, Kim KA. The spectrum of magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF), magnetic resonance

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- spectroscopy (MRS), and two different histopathologic methods (artificial intelligence vs. pathologist) in quantifying hepatic steatosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Nov;12(11):5251–62.
145. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006 Dec 2;6(1):33.
 146. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010 Jul;42(7):503–8.
 147. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol*. 2010 Dec 25;10(1):98.
 148. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):865–72.
 149. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, Sprung VS, Dobson R, Shoajee-Moradie F, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014 Nov;171(5):561–9.
 150. Lind L, Johansson L, Ahlström H, Eriksson JW, Larsson A, Risérus U, et al. Comparison of four non-alcoholic fatty liver disease detection scores in a Caucasian population. *World J Hepatol*. 2020 Apr 27;12(4):149–59.
 151. Caussy C. Moyens de dépistage de la stéatose et de la fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2023 May;17(3):253–60.
 152. Kleiner D, Brunt E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. *Semin Liver Dis*. 2012 Feb 13;32(01):003–13.
 153. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009 Sep;51(3):433–45.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

154. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(3):598-607.e2.
155. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. *Semin Liver Dis*. 2001;21(01):003–16.
156. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Modern Pathology*. 2007 Feb;20:S40–8.
157. Brunt EM. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286.
158. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
159. Brunt EM. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286.
160. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, Anstee QM, Bedossa P, Castera L, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology*. 2018 May 22;67(5):2001–12.
161. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32–6.
162. Chong SE, Chang F, Chuah KH, Sthaneshwar P, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, et al. Validation of the Hepamet fibrosis score in a multi-ethnic Asian population. *Ann Hepatol*. 2023 Mar;28(2):100888.
163. Tababi R, Krifa N, Alaya O, Yacoub H, Cherif D, Hassine H, et al. Les scores APRI, FIB-4, eLIFT et King aident à exclure une stéatohépatite à risque de progression chez les patients atteints de stéatopathie dysmétabolique MAFLD. *Rev Med Interne*. 2023 Dec;44:A513–4.
164. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

165. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017 Nov 26;66(5):1486–501.
166. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
167. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846–54.
168. Yang Z, Ma X, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, et al. Predictive performance of eLIFT for liver inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3599–608.
169. Tavaglione F, Jamialahmadi O, De Vincentis A, Qadri S, Mowlaei ME, Mancina RM, et al. Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Jun;21(6):1523-1532.e1.
170. Huttman M, Parigi TL, Zoncapè M, Liguori A, Kalafateli M, Noel-Storr AH, et al. Liver fibrosis stage based on the four factors (FIB-4) score or Forns index in adults with chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024 Aug 13;2024(8).
171. Alsebaey A, Badr R, Abdelsameea E, Amer MO, Eljaky MA, El-Azab G, et al. King's Fibrosis, Fibrosis Index, GPR, and ALBI Score Are Useful Models for Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients Pre- and Post-Treatment. *Hepat Mon*. 2019 Nov 27;19(11).
172. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT Ratio Predicts Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 1998 Jan;93(1):44–8.
173. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 2001 Apr;357(9262):1069–75.
174. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective Validation of ELF Test in Comparison with Fibroscan and FibroTest to Predict Liver Fibrosis in Asian Subjects with Chronic Hepatitis B. *PLoS One*. 2012 Jul 27;7(7):e41964.
175. Arai T, Takahashi H, Seko Y, Toyoda H, Hayashi H, Yamaguchi K, et al. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Its Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024 Apr;22(4):789-797.e8.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

176. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.
177. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48–54.
178. Lin H, Lee HW, Yip TCF, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography Scores to Predict Liver-Related Events in Steatotic Liver Disease. *JAMA*. 2024 Apr 16;331(15):1287.
179. Woreta TA, Van Natta ML, Lazo M, Krishnan A, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, et al. Validation of the accuracy of the FASTTM score for detecting patients with at-risk nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in a North American cohort and comparison to other non-invasive algorithms. *PLoS One*. 2022 Apr 15;17(4):e0266859.
180. Ravaioli F, Dajti E, Mantovani A, Newsome PN, Targher G, Colecchia A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with fibrotic non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023 Jul;72(7):1399–409.
181. D’Onofrio M. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4841.
182. Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, et al. Liver Fibrosis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Elastography—Comparison with FibroScan M and XL Probes and FibroTest in Patients with Chronic Liver Disease. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):283–92.
183. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Méndez-Navarro J, et al. Shear-Wave Elastography for the Estimation of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease: Determining Accuracy and Ideal Site for Measurement. *Radiology*. 2015 Mar;274(3):888–96.
184. Gao Y, Zheng J, Liang P, Tong M, Wang J, Wu C, et al. Liver Fibrosis with Two-dimensional US Shear-Wave Elastography in Participants with Chronic Hepatitis B: A Prospective Multicenter Study. *Radiology*. 2018 Nov;289(2):407–15.
185. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2125–33.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

186. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):263–74.
187. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2024 Aug;50(8):1071–87.
188. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):263–74.
189. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC -W., Leung VY -F., Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan 15;67(1):260–72.
190. Argalia G, Ventura C, Tosi N, Campioni D, Tagliati C, Tufillaro M, et al. Comparison of point shear wave elastography and transient elastography in the evaluation of patients with NAFLD. *Radiol Med*. 2022 May 15;127(5):571–6.
191. Dawod S, Brown K. Non-invasive testing in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Nov 13;11.
192. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.
193. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006 Apr;44(4):686–93.
194. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1821–7.
195. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int*. 2013 Dec 18;7(S2):765–70.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

196. Fan JG, Xu XY, Yang RX, Nan YM, Wei L, Jia JD, et al. Guideline for the Prevention and Treatment of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease (Version 2024). *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Nov 4;000(000):000–000.
197. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2019 Oct 4;2(10):e1912565.
198. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1822–30.
199. Taylor-Weiner A, Pokkalla H, Han L, Jia C, Huss R, Chung C, et al. A Machine Learning Approach Enables Quantitative Measurement of Liver Histology and Disease Monitoring in NASH. *Hepatology*. 2021 Jul 24;74(1):133–47.
200. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Apr 19;65(4):1196–205.
201. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1706-1718.e1.
202. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1109–16.
203. Joint Task Force for Guideline on the Assessment and Management of Cardiovascular Risk in China. [Guideline on the assessment and management of cardiovascular risk in China]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2019 Jan 6;53(1):13–35.
204. National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease CS of HCMA, Fatty Liver Expert Committee CMDA. [Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018 Mar 20;26(3):195–203.
205. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Nov 4;20(11):708–22.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

206. Henney AE, Gillespie CS, Alam U, Hydes TJ, Cuthbertson DJ. Ultra-Processed Food Intake Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 May 10;15(10):2266.
207. Tsompanaki E, Thanapirom K, Papatheodoridi M, Parikh P, Chotai de Lima Y, Tsochatzis EA. Systematic Review and Meta-analysis: The Role of Diet in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Jun;21(6):1462-1474.e24.
208. Abdallah J, Assaf S, Das A, Hirani V. Effects of anti-inflammatory dietary patterns on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic literature review. *Eur J Nutr*. 2023 Jun 24;62(4):1563–78.
209. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers JC, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2022 Sep;41(9):1913–31.
210. Hadeifi A, Arvanitakis M, Trépo E, Zelber-Sagi S. Dietary strategies in non-alcoholic fatty liver disease patients: From evidence to daily clinical practice, a systematic review. *United European Gastroenterol J*. 2023 Sep 25;11(7):663–89.
211. Del Bo' C, Perna S, Allehdan S, Rafique A, Saad S, AlGhareeb F, et al. Does the Mediterranean Diet Have Any Effect on Lipid Profile, Central Obesity and Liver Enzymes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Subjects? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients*. 2023 May 9;15(10):2250.
212. Lange M, Nadkarni D, Martin L, Newberry C, Kumar S, Kushner T. Intermittent fasting improves hepatic end points in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2023 Aug;7(8).
213. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Jun;42(6).
214. Nam H, Yoo JJ, Cho Y, Kang SH, Ahn SB, Lee HW, et al. Effect of exercise-based interventions in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review with meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2023 Sep;55(9):1178–86.
215. Stine JG, DiJoseph K, Pattison Z, Harrington A, Chinchilli VM, Schmitz KH, et al. Exercise Training Is Associated With Treatment Response in Liver Fat Content by

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Magnetic Resonance Imaging Independent of Clinically Significant Body Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2023 Jul;118(7):1204–13.
216. Yu X, Wang Y, Lai J, Song T, Duan J. Comparative efficacy of exercise training processes in improving nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 2023 Feb 2;192(1):131–42.
217. Chen G, Banini BA, Do A, Gunderson C, Zaman S, Lim JK. Exercise Does Not Independently Improve Histological Outcomes in Biopsy-Proven Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2023 Sep 17;14(9):1811.
218. Houttu V, Bouts J, Vali Y, Daams J, Grefhorst A, Nieuwdorp M, et al. Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 3;13.
219. Chen G, Banini B, Do A, Lim JK. The independent effect of exercise on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb 28;29(Suppl):S319–32.
220. Balakrishnan M, Liu K, Schmitt S, Heredia NI, Sisson A, Montealegre JR, et al. Behavioral weight-loss interventions for patients with NAFLD: A systematic scoping review. *Hepatol Commun*. 2023 Aug;7(8).
221. Zhang X, Goh GB -B., Chan W, Wong GL -H., Fan J, Seto W, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2020 Nov 13;40(11):2719–31.
222. Kositamongkol C, Kanchanasurakit S, Auttamalang C, Inchai N, Kabkaew T, Kitpark S, et al. Coffee Consumption and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Umbrella Review and a Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 13;12.
223. Muftah AA, Banala C, Raasikh T, Jamali T, Bustamante G, Cholankeril G, et al. Telehealth interventions in patients with chronic liver diseases: A systematic review. *Hepatology*. 2023 Jul;78(1):179–94.
224. Chinese Society of Hepatology CMA. [Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2024 May 20;32(5):418–34.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

225. Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2020 Dec 1;14(6):889–919.
226. Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2020 Dec 1;14(6):889–919.
227. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice*. 2022 May;28(5):528–62.
228. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 May;17(6):1040-1060.e11.
229. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric–metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet*. 2023 May;401(10390):1786–97.
230. Ren M, Zhou X, Zhang Y, Mo F, Yang J, Yu M, et al. Effects of Bariatric Endoscopy on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 17;13.
231. Peppas S, Doumas S, Suvarnakar A, Chou J, Arafat A, Ahmad AI, et al. Clinical outcomes with metformin use in diabetic patients with compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 May 11;36(5):674–82.
232. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong VWS, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Eslam M, et al. Type 2 Diabetes and Metformin Use Associate With Outcomes of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis–Related, Child–Pugh A Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Jan;19(1):136-145.e6.
233. Papadakos SP, Ferraro D, Carbone G, Frampton AE, Vennarecci G, Kykalos S, et al. The Emerging Role of Metformin in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Is There Any Value in Repurposing Metformin for HCC Immunotherapy? *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 13;15(12):3161.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

234. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10019):679–90.
235. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 25;384(12):1113–24.
236. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 Feb 1;43(2):298–305.
237. Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, et al. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2064–75.
238. Takahashi H, Kessoku T, Kawanaka M, Nonaka M, Hyogo H, Fujii H, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022 Jan 17;6(1):120–32.
239. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):141.
240. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab*. 2021 Aug;50:101122.
241. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 12;14(1):32–42.
242. Harrison SA, Taub R, Neff GW, Lucas KJ, Labriola D, Moussa SE, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023 Nov 16;29(11):2919–28.
243. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May;77(5):1797–835.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

244. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
245. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
246. Fedala N, Mekimene L, Bitam A, Haddam AEM, Fedala NS. Fréquence de l'obésité chez les adolescents algériens en milieu urbain. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Sep;74(4):456.
247. Dr. NADIR – AZIROU Djamila DrTSDrKNDrBMDrHHPMrMAMrHNMrDMEAMrMA. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Principaux résultats [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. 2012. Available from: <https://www.afro.who.int/fr/publications/enquete-nationale-sur-la-mesure-du-poids-des-facteurs-de-risque-des-maladies-non>
248. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419–40.
249. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104.
250. Bruno RM, Rossi GP, Sandset EC, Norway (, Scheenaerts B, Staessen JA, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO) Maurizio Volterrani (Italy), Rhian M. Touyz * † , (Chairperson) (Canada), and ESC Scientific Document Group. Charles J Ferro [Internet]. 2024;1. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
251. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10113):2627–42.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

252. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006 May 20;23(5):469–80.
253. Zhang X, Ma N, Lin Q, Chen K, Zheng F, Wu J, et al. Body Roundness Index and All-Cause Mortality Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2024 Jun 5;7(6):e2415051.
254. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
255. Calanca L, Hayoz D. Quoi de neuf dans la prévention de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ? *Rev Med Suisse*. 2004;62(2470):377–84.
256. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1):29–36.
257. Harifi G, Ouilki I, El Bouchti I, Ait Ouazar M, Belkhou A, Younsi R, et al. Validity and Reliability of the Arabic Adapted Version of the DN4 Questionnaire (*Douleur Neuropathique 4 Questions*) for Differential Diagnosis of Pain Syndromes with a Neuropathic or Somatic Component. *Pain Practice*. 2011 Mar 4;11(2):139–47.
258. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr 1;105(4):S117–314.
259. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–7.
260. Tamosiunas A, Luksiene D, Kranciukaite-Butylkiniene D, Radisauskas R, Sopagiene D, Bobak M. Predictive importance of the visceral adiposity index and atherogenic index of plasma of all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged and elderly Lithuanian population. *Front Public Health*. 2023 Mar 13;11.
261. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544–56.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

262. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
263. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan 29;67(1):328–57.
264. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):124–31.
265. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals in the United States. *Medicine*. 2012 Nov;91(6):319–27.
266. Bhat G, Baba CS. Insulin resistance and metabolic syndrome in nonobese Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Tropical Gastrology*. 2013 Mar 1;34(1):18–24.
267. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):508–14.
268. Nakhostin-Ansari A, Menbari Oskouie I, Aghajani R, Khadembashiri MM, Ahmadi M, Gandomkar A, et al. Prevalence and Correlates of Probable Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Pars Cohort Study. *Arch Iran Med*. 2024 Nov 1;27(11):598–605.
269. Le MH, Yeo YH, Zou B, Barnet S, Henry L, Cheung R, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022 Oct 1;28(4):841–50.
270. Paik JM, Henry L, Younossi Y, Ong J, Alqahtani S, Younossi ZM. The burden of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rapidly growing in every region of the world from 1990 to 2019. *Hepatol Commun*. 2023 Oct;7(10).
271. Golabi P, Paik JM, Kumar A, Al Shabeeb R, Eberly KE, Cusi K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism*. 2023 Sep;146:155642.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

272. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent Predictors of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Nov;7(11):1224-1229.e2.
273. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020 Apr 30;17(4):e1003100.
274. Khov N. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6821.
275. Lee SS. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7392.
276. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011 Jan 31;21(1):87–97.
277. de Alwis NMW, Anstee QM, Day CP. How to Diagnose Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases*. 2016;34(Suppl. 1):19–26.
278. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J Hepatol*. 2009 Dec;51(6):1061–7.
279. Mathiesen UL, Franzen LE, Åselius H, Resjö M, Jacobsson L, Foberg U, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Digestive and Liver Disease*. 2002 Jul;34(7):516–22.
280. Vilgrain V, Ronot M, Abdel-Rehim M, Zappa M, d'Assignies G, Bruno O, et al. La stéatose hépatique : un grand piège de l'imagerie hépatique. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2013 Jul;94(7–8):724–38.
281. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1082–90.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

282. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006 Dec 2;6(1):33.
283. Establishment LAP.
284. Kannan S, Nelliyanil M, Mendagudli R, Rajeshwari S, Kona C, Kundapur R, et al. Evaluation of risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in India: A systematic review and meta-analysis. *J Educ Health Promot*. 2023 Dec;12(1).
285. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. 2017 Sep;96(39):e8179.
286. Duseja A. Nonalcoholic fatty liver disease in India--is it different? *Trop Gastroenterol*. 2006;27(4):142–6.
287. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 22;64(1):73–84.
288. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC, et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):17932–40.
289. Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, Mochizuki N, Kobayashi M, Nishimura T, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011–2012. *J Gastroenterol*. 2015 Jan 12;50(1):95–108.
290. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity*. 2013 Nov;21(11):2264–71.
291. Jiang N, Zhang S, Chu J, Yang N, Lu M. Association between body roundness index and non-alcoholic fatty liver disease detected by Fibroscan in America. *J Clin Lab Anal*. 2023 Oct 18;37(19–20).
292. Motamed N, Rabiee B, Hemasi GR, Ajdarkosh H, Khonsari MR, Maadi M, et al. Body Roundness Index and Waist-to-Height Ratio are Strongly Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Hepat Mon*. 2016 Aug 14;16(9).

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

293. Comparison of Obesity-Related Indicators for Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Transient Elastography. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2023 Oct 3;34(10):1078–87.
294. Soresi M, Noto D, Cefalù AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol*. 2013 Apr 9;50(2):241–9.
295. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007 May 1;30(5):1212–8.
296. Nderitu P, Bosco C, Garmo H, Holmberg L, Malmström H, Hammar N, et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1148–60.
297. Li G, Peng Y, Chen Z, Li H, Liu D, Ye X. Bidirectional Association between Hypertension and NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Endocrinol*. 2022 Mar 24;2022:1–10.
298. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;30(9):979–85.
299. Ciardullo S, Monti T, Sala I, Grassi G, Mancina G, Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in US Adults Across Blood Pressure Categories. *Hypertension*. 2020 Aug;76(2):562–8.
300. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020 Mar 26;71(3):808–19.
301. Alam S, Fahim SM, Chowdhury MAB, Hassan MZ, Azam G, Mustafa G, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in Bangladesh. *JGH Open*. 2018 Apr;2(2):39–46.
302. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sanchez P, Biernacki D, et al. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):644–52.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

303. Ren XY, Shi D, Ding J, Cheng ZY, Li HY, Li JS, et al. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: Jinchang cohort study. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 11;18(1):47.
304. Guo W, Lu J, Li X, Zhao X, Xu N, Diao Q, et al. Remnant cholesterol is associated with the progression and regression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in Chinese adults. *J Clin Lipidol.* 2024 Jul;18(4):e509–17.
305. Miyake T, Furukawa S, Matsuura B, Yoshida O, Kanamoto A, Miyazaki M, et al. Association Between Serum Remnant Cholesterol Level and Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Histology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Aug 28;
306. Tang J, Tang T, Yu Q, Tong X, Liu C, Chen C, et al. Association Between Remnant Cholesterol and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024 Nov 1;22(9):637–45.
307. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care.* 2007 Mar 1;30(3):734–43.
308. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of Liver Function in Type 2 Diabetic Patients During Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2002 May 1;25(5):815–21.
309. West J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A, et al. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM.* 2006 Nov 3;99(12):871–6.
310. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of <sc>ALT</sc> levels for non-alcoholic steatohepatitis (<sc>NASH</sc>) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (<sc>NAFLD</sc>). *Liver International.* 2013 Oct 13;33(9):1398–405.
311. Castera Laurent. Prévalence élevée de NASH et fibrose F3-F4 chez des patients diabétiques de type 2 avec stéatose dépistés en diabétologie (projet QUID-NASH) CO 11 – AFEF [Internet]. 2024. Available from: <https://afef.asso.fr/prevalence-elevee-de-nash-et-fibrose-f3-f4-chez-des-patients-diabetiques-de-type-2-avec-steatose-depistes-en-diabetologie-projet-quid-nash-co-11>
312. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Population-Based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Jul;16(7):1138-1145.e5.
313. Kwok R, Choi KC, Wong GLH, Zhang Y, Chan HLY, Luk AOY, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1359–68.
314. Lai L, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan W. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 21;34(8):1396–403.
315. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May 23;61(5):1547–54.
316. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, 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 Aug;149(2):389-397.e10.
317. Paul SB, Das P, Mahanta M, Sreenivas V, Kedia S, Kalra N, et al. Assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis: comparison of shear wave elastography and transient elastography. *Abdominal Radiology*. 2017 Dec 22;42(12):2864–73.
318. Zhou X, Rao J, Wu X, Deng R, Ma Y. Comparison of 2-D Shear Wave Elastography and Point Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2021 Mar;47(3):408–27.
319. Fang C, Rafailidis V, Konstantatou E, Yusuf GT, Barrow I, Pagkalidou E, et al. Comparison Between Different Manufacturers' 2-D and Point Shear Wave Elastography Techniques in Staging Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease Using Liver Biopsy as the Reference Standard: A Prospective Study. *Ultrasound Med Biol*. 2022 Nov;48(11):2229–36.
320. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793–801.
321. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023 Nov;72(11):2138–48.

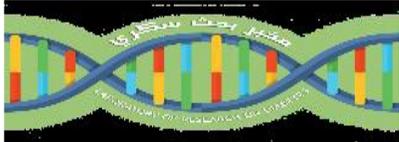
CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

322. Abodo J, Kouamé D, Danho J, Léilatou M, Koffi-Dago P, Hué A, et al. Stéatopathie métabolique hépatique évaluée par le FibroScan® avec contrôle des paramètres d'atténuation (CAP) chez la personne diabétique de type 2 en Côte d'Ivoire. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2022 Oct;16(6):550–7.
323. Poustchi H, Alaei-Shahmiri F, Aghili R, Nobarani S, Malek M, Khamseh ME. Hepatic Steatosis and Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Risk-Based Approach to Targeted Screening. *Arch Iran Med*. 2021 Mar 1;24(3):177–86.
324. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 May;112(5):740–51.
325. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart JB, et al. Impact of Obesity and Alanine Aminotransferase Levels on the Diagnostic Accuracy for Advanced Liver Fibrosis of Noninvasive Tools in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Jun 5;114(6):916–28.
326. Joo SK, Kim W, Kim D, Kim JH, Oh S, Lee KL, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2018 Feb 5;38(2):331–41.
327. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Chin J, et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2018 Oct 31;38(10):1793–802.
328. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, Caballeria L, Roulot D, Wong GLH, et al. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Nov;20(11):2567-2576.e6.
329. Tababi R, Krifa N, Alaya O, Yacoub H, Cherif D, Hassine H, et al. Les scores APRI, FIB-4, eLIFT et King aident à exclure une stéatohépatite à risque de progression chez les patients atteints de stéatopathie dysmétabolique MAFLD. *Rev Med Interne*. 2023 Dec;44:A513–4.
330. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, Kajor M, Chwist A, Milkiewicz P, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol*. 2010 Dec 28;10(1):67.

CHAPITRE IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

331. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2012 Dec;18(12):CR735-40.
332. Judi L, Toukan A, Khader Y, Ajlouni K, Khatib MA. Prevalence of elevated hepatic transaminases among Jordanian patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med.* 2010;30(1):25–32.
333. Sobhonslidsuk A, Pulsombat A, Kaewdoug P, Petraksa S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Significant Hepatic Fibrosis Defined by Non-invasive Assessment in Patients with Type 2 Diabetes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015 Mar 18;16(5):1789–94.
334. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* 2012 May 11;47(5):586–95.
335. Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jan;22(1):24–32.
336. Pustjens J, van Kleef LA, Janssen HLA, de Kneegt RJ, Brouwer WP. Differential prevalence and prognostic value of metabolic syndrome components among patients with MASLD. *JHEP Reports.* 2024 Dec;6(12):101193.
337. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study * #. *Hepatology.* 2005 Jul;42(1):44–52.
338. Saha M, Chandra Shil B, Ahmed F, Chandra Dhar S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Study of Demographic and Predictive Factors. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2015 Jan 1;5(1):4–6.
339. Rinaldi R, De Nucci S, Donghia R, Donvito R, Cerabino N, Di Chito M, et al. Gender Differences in Liver Steatosis and Fibrosis in Overweight and Obese Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease before and after 8 Weeks of Very Low-Calorie Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2024 May 8;16(10):1408.

ANNEXE 1 : fiche exploration

	<p>FACULTY OF MEDICINE BENAOUA BENZERDJEB</p>	
<p>UNIVERSITY ABOUBEKR BELKAID FACULTY OF MEDICINE BENAOUA BENZERDJEB</p>	 <p>LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES</p> <p>مخبر البحث السكري</p> <p>« LAREDIAB » Code ATRSS/DGRST N° W0417700</p> <p>https://larediab.univ-tlemcen.dz / Mobile : 0770 218 100 E-mail: ali.lounici@univ-tlemcen.dz</p>	<p>ACADEMIC HOSPITAL TIDJANI DAMERDJI</p>
<p>Fiche exploration MASLD chez les DT2</p> <p>Dr.BouabdAllah Nesrine</p> <p>Maitre assistante en médecine interne</p> <p>E-mail : bouabdellah.nesrine@univ-tlemcen.dz</p>		
<p>Date</p>		
<p>Nom</p>		
<p>Prénom</p>		

Sexe	
Date de naissance	
Résidence/adresse	
Numéro de téléphone	

Informations cliniques patient

Patient :

DT2 depuis	
HTA	
Tabac	
Dyslipidémie	
Maladie cardio vasculaire /Autres pathologies associées	
Poids	
Taille	

BMI							
TT							
TA							
FC							
IPS							
DN4							
Phytothérapie ?							
Traitement	Metf	Autres ADO	Insuline	HTA	Dyslipid	Aspegc	Autres
Autres							

Exploration para clinique

Patient :

Paramètres	Date	
GAJ		
HbA1c		
GB		
Hb		
Plaquettes		
VGM=		
CCMH=		
RDW=		
MPV =		
TGO		

LSN AST		
TGP		
PAL		
yGT		
TP		
INR		
Ferritinémie		
Cholesterol Total		
HDL		
LDL		
TG		

MicroAlb / Proteinurie		
Albuminémie		
Insulinémie		
Urée		
Créat		
Clairance créat CKD-EPI		
Clairance MDRD		
Peptide C		
TSH		
Non HDL		
ECG		

Examen ophtalmologique		
-------------------------------	--	--

Scores	Patient	Normes
ASAT/ALAT		
FIB 4		
NFS NAFLD fibrosis score		
FNI		
APRI		
FLI		
TyG		
HSI		

NAFLD-LFS		
ANI		
VAI		
C-HOMA2-B (%) =		
I-HOMA2-S (%) =		
I-HOMA2-R (%) =		
QUIKI		
TG/HDL c		
elift		
BARD		
Risq cardio vxaire à 10ans		

CH T/HDL N inf 4,44		
LAP		
BRI		

Exploration hépatique**Patient :**

Exploration échographique		
Date		
Flèche hépatique		
Contours		
Echostructure		
Elasticité hépatique		
IQR/M		
Tronc porte		
Rate		
Autres		

Cause d'hépatopathie		Remarques
-----------------------------	--	------------------

Consommation d'alcool		
Corticoïdes		
Methotrexate		
Amiodarone		
Tamoxifène		
Estrogènes		
Tetracyclines		
Inhibiteurs calciques		
HBS		
HCV		
Hépatopathie auto-immune		
Hémochromatose		
Wilson		

Atcds familiaux d'hépatopathie		
-----------------------------------	--	--

Annexe 2 : Normes des paramètres biologiques

Paramètres	Normes
Alanine aminotransférase (ALAT)	<25 Femme, <33 Homme
Aspartate aminotransférase (ASAT)	Normes du laboratoire
Gamma glutamyltranspeptidase (GGT)	Normes du laboratoire
Phosphatase alcaline (PAL)	Normes du laboratoire
International normalized ratio (INR)	0.8-1.2
Albumine	35-50 g/L
Urée	0.15-0.45 g/L
Créat et calcul de la clairance	4.5-12 mg/L
Insulinémie	0-25 UI/L
Hb	H : 13-18 g/dL F : 12-16 g/dL
GB	4000-10000 /mm ³
Pqtttes	150000-450000 / mm ³
GAJ	≥ 0.8 ; < 1g/L
HbA1c	Selon l'objectif personnalisé
TP	70-100%
Ferritinémie	18-270 ng/ml

Annexe 3 : questionnaire DN4

Questionnaire DN4 pour le diagnostic des douleurs neuropathiques

Le patient doit répondre à chaque des 4 questions suivantes par oui ou par non

Question n°1: la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes

	Oui	Non
1. Brûlures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensations de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question n°2: la douleur est elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question n°3: la douleur est elle localisée dans le même territoire ou l'examen met en évidence:

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la pique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question n°4: la douleur est elle provoquée ou augmentée par:

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Oui = 1 point

Non = 0 point

Score = / 10

Prévalence de l'atteinte hépatique chez le patient diabétique

Résumé

Introduction : les stéatopathies hépatiques d'origine dysmétabolique MASLD, représentent la principale cause des maladies chroniques du foie. Les études disponibles dans la littérature sont basées sur des populations présentant une grande diversité et une importante variabilité. Ces disparités sont liées à des facteurs tels que l'origine ethnique ou géographique, ainsi que la nature et la durée d'exposition à différents facteurs de risque métabolique. L'objectif principal de notre étude visait à évaluer la prévalence et la sévérité de l'atteinte hépatique chez les diabétiques de type 2

Matériels et méthodes : étude transversale à recrutement prospectif, menée sur 224 patients. Tous les sujets ont bénéficié d'un examen clinique, de bilans biologique et la réalisation de l'échographie du foie et de l'élastométrie par onde de cisaillement 2D, le diagnostic de MASLD a été établi sur les critères d'imagerie. **Résultats :** la MASLD était présente chez 63,8% de nos patients diabétiques, l'élasticité hépatique était $\leq 7,1$ kPa chez plus de 86,6% des patients, suggérant une fibrose nulle ou minime (stades F0-F1), cependant une fibrose hépatique avancée > 9 kPa a été objectivée chez 14 patients soit 6,2%. L'excès pondéral, obésité, le syndrome métabolique, l'hypertriglycéridémie, l'hypoHDLémie et l'âge entre 40 et 50 ans sont les principaux facteurs de risque de la MASLD, le score FLI a été le plus approprié pour le diagnostic de la MASLD. La corrélation entre la fibrose avancée et les divers paramètres retrouve une relation statistiquement significative entre l'augmentation des TGO, la thrombopénie et un LDL bas et la fibrose avancée, les scores elif, KING et FNI se sont révélés avec les meilleurs aires sous la courbe. **Conclusion :** La MASLD (Maladie du Foie Stéatosique Associée au Métabolisme) est particulièrement courante chez les patients atteints de diabète type 2. L'échographie et le score FLI sont des outils de dépistage fiables. La fibrose hépatique est présente chez 13,4% des patients, d'où l'intérêt de toujours combiner deux méthodes non invasives dans le dépistage de la fibrose voire la cirrhose hépatique

انتشار الإصابة الكبدية لدى مرضى السكري

المخلص

المقدمة:

تمثل الأمراض الكبدية الدهنية ذات الأصل الديسميتابولي السبب الرئيسي للأمراض المزمنة في الكبد. الدراسات المتاحة في معطيات الأبحاث تعتمد على مجموعات سكانية متنوعة للغاية وبدرجة كبيرة من التباين. يرتبط هذا التفاوت بعوامل مثل الأصل الإثني أو الجغرافي، وكذلك طبيعة ومدة التعرض لعوامل الخطر الأيضية المختلفة. الهدف الرئيسي من دراستنا كان تقييم انتشار وشدة التليف الكبدية لدى مرضى السكري من النوع الثاني.

المواد والطرق

دراسة مستعرضة ذات تجنيد استباقي أجريت على 224 مريضاً. خضع جميع المرضى لفحص سريري، تحاليل مخبرية، بالإضافة إلى إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية للكبد وقياس مرونته باستخدام الموجات القصية ثنائية الأبعاد، تم تشخيص مرض MASLD بناءً على معايير التصوير.

النتائج:

كانت التدهورات الكبدية ذات الأصل الديسميتابولي موجودة لدى 63,8% من مرضانا المصابين بالسكري، وكانت مرونة الكبد $\geq 7,1$ كيلوباسكال لدى أكثر من 86,6% من المرضى، مما يشير إلى تليف صفري أو بسيط (المرحلة F0-F1). ومع ذلك، تم اكتشاف تليف كبدية متقدم > 9 كيلوباسكال في 14 مريضاً، أي 6,2%. العوامل الرئيسية المسببة لمرض MASLD تشمل زيادة الوزن، السمنة، المتلازمة الأيضية، ارتفاع الدهون الثلاثية، انخفاض مستوى الـ HDL والعمر بين 40 و 50 عاماً. كان مقياس FLI هو الأكثر ملاءمة لتشخيص مرض MASLD. أظهرت العلاقة بين التليف الكبدية المتقدم والمعايير المختلفة وجود ارتباط ذو دلالة إحصائية بين زيادة مستويات TGO، انخفاض الصفائح الدموية، وانخفاض مستوى LDL مع التليف الكبدية المتقدم. كما أظهرت مؤشرات elif و KING و FNI أفضل المناطق تحت المنحنى.

الختامة:

مرض MASLD (مرض الكبد الدهني المرتبط بالأيض) شائع بشكل خاص لدى مرضى السكري من النوع الثاني. تُعد الموجات فوق الصوتية ومقياس FLI أدوات موثوقة للكشف. تم اكتشاف التليف الكبدية لدى 13,4% من المرضى، مما يبرز أهمية الجمع بين طريقتين غير جراحتين في الكشف عن التليف الكبدية أو حتى التليف الكبدية المتقدم.

Prevalence of Liver Involvement in Diabetic Patients

Summary

Introduction: Dysmetabolic hepatic steatosis (MASLD) is the leading cause of chronic liver diseases. Available studies in the literature are based on populations with great diversity and significant variability. These disparities are linked to factors such as ethnic or geographical origin, as well as the nature and duration of exposure to various metabolic risk factors. The main objective of our study was to evaluate the prevalence and severity of liver involvement in type 2 diabetics.

Materials and Methods: A cross-sectional study with prospective recruitment, conducted on 224 patients. All subjects underwent clinical examination, biological testing, liver ultrasound, and 2D shear wave elastography. The diagnosis of MASLD was based on imaging criteria.

Results: MASLD was present in 63.8% of our diabetic patients, and liver elasticity was ≤ 7.1 kPa in more than 86.6% of patients, suggesting no or minimal fibrosis (F0-F1 stages). However, advanced liver fibrosis > 9 kPa was observed in 14 patients, or 6.2%. Overweight, obesity, metabolic syndrome, hypertriglyceridemia, hypo-HDL cholesterolemia, and age between 40 and 50 years were the main risk factors for MASLD. The FLI score was the most suitable for diagnosing MASLD. The correlation between advanced fibrosis and various parameters showed a statistically significant relationship between increased AST, thrombocytopenia, and low LDL, and advanced fibrosis. The ELIF, KING, and FNI scores demonstrated the best areas under the curve.

Conclusion: MASLD (Metabolic Associated Steatotic Liver Disease) is particularly common in type 2 diabetic patients. Ultrasound and the FLI score are reliable screening tools. Liver fibrosis is present in 13.4% of patients, highlighting the importance of always combining two non-invasive methods in the screening of fibrosis and even cirrhosis.