

**UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE**



**جامعة أبي بكر بلقايد
- كلية الطب**

Tél. : (213) 43 20 68.18 - Télécopie : (213) 43.20.29.80 e-mails. doyen_med@mail.univ-tlemcen.dz

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

Soutenue à la faculté de médecine de Tlemcen

Par

Saidani Ouidjdane

Interne en Médecine

Septembre 2025

**Impact des Paramètres Lipidiques sur la Survenue de la MASLD
chez les Diabétiques**

Encadrant de la thèse :

**Dr BouabdAllah Kahouadji Nesrine _ Maitre de conférences en Médecine
interne**

Année Universitaire : 2024-2025

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à Dieu Tout-Puissant, source de toute science et de tout savoir, qui m'a guidé, protégé et donné la force morale et intellectuelle nécessaire pour mener à terme ce projet de thèse.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements au **Docteur BouabdAllah Kahouadji Nesrine**, maître-assistante, qui a accepté de diriger cette thèse. Je lui suis profondément reconnaissant(e) pour son accompagnement constant, sa rigueur scientifique et sa précieuse guidance tout au long de ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à **Meriem Mezouar**, diplômée de Master 2 en Génétique, qui m'a généreusement apporté son expertise précieuse pour l'analyse statistique sous SPSS. Son soutien méthodologique a été d'une aide inestimable tout au long de ce travail.

Je souhaite également remercier **Guenad Abdennour**, interne en médecine, et **Zinai Ibrahim El Khalil**, interne en pharmacie pour leurs conseils éclairés, leurs aides dans l'accès aux outils numériques nécessaires et pour m'avoir initiée aux subtilités de la rédaction scientifique.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à **l'ensemble du personnel médical, paramédical et administratif du service de médecine interne du CHU de Tlemcen** pour leur collaboration et leur soutien dans la réalisation de cette étude.

Une pensée particulière va aux **patients** qui ont accepté de participer à cette étude. Leur contribution a été essentielle à la réalisation de ce travail.

Enfin, je souhaite remercier **toutes les personnes** qui, de près ou de loin, ont contribué par leurs encouragements, leurs conseils ou leur soutien moral à la réussite de ce projet de thèse.

À tous, je dis **merci** pour votre précieuse contribution.

Dédicaces

À ma mère,

Tu as été mon roc, ma forteresse et ma source de lumière. Ta force silencieuse face aux épreuves, ton soutien indéfectible dans les moments de doute, et ta présence réconfortante ont été le pilier sur lequel j'ai pu m'appuyer tout au long de ce parcours. Chaque sacrifice, chaque parole d'encouragement, chaque prière murmurée a contribué à faire de ce rêve une réalité. Merci d'avoir cru en moi bien avant que je ne croie en moi-même.

À mon grand-père bien-aimé,

Merci pour tes prières quotidiennes qui ne m'oublient jamais, et pour cette phrase si réconfortante que tu répètes avec tant de foi : "Que Dieu te facilite tout". Chacune de tes invocations a été une bénédiction qui m'a accompagné à chaque étape de ce parcours. Ta sagesse et ta foi inébranlable sont pour moi un exemple précieux.

À mes tantes et oncles Tika , Tiha ,Ammaria , Abdelkrim et Abdelkader,

Votre affection sincère et vos motivations constantes ont été comme un vent porteur qui a poussé ma voile aux moments où je doutais de ma route. Merci de m'avoir toujours rappelé d'où je viens, et où je pouvais aller. Vos appels, vos messages, et cette façon unique de me redonner courage m'ont accompagné même dans les nuits les plus longues de rédaction.

À mes frères Islam et Alaeddine,

Vous êtes la joie de ma vie, le rythme qui donne de la couleur à mes journées. Merci pour cette ambiance unique que vous créez autour de moi, pour les fous rires qui ont su dédramatiser les stress, pour votre présence simple et vraie. Vous m'avez rappelé que même dans les défis les plus sérieux, il y a toujours une place pour la légèreté et le bonheur familial.

À ma grand-mère chérie,

C'est toi qui as planté en moi la première graine de ce rêve. Merci de m'avoir raconté des histoires de guérison, de m'avoir montré la beauté du soulagement de la souffrance, et d'avoir éveillé en moi cette vocation médicale. Bien que tu ne sois plus physiquement à mes côtés, c'est ton héritage d'amour et de compassion qui guide aujourd'hui mes pas.

À mes amis Meriem, Rachida, Nawel et Mohammed,

Notre amitié est un trésor que je chéris profondément. Merci de m'avoir accompagné sans

jamais vous éloigner, d'avoir été là dans les moments de doute comme dans ceux de joie. Votre amour inconditionnel et votre aide continue ont été une ancre solide. Merci de faire partie de mon histoire, et de permettre à nos chemins de toujours se retrouver, peu importe les distances ou le temps.

Cette thèse n'est pas seulement le fruit d'un travail académique, mais celui de l'amour, des prières et du soutien de toutes ces personnes extraordinaires qui ont illuminé mon chemin.

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

AGL: Acids 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 CardioVasculaires

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-Aminovalérique

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 TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 . Définition de NAFLD/MAFLD.	29
Tableau 2 . Implication des gènes dans la pathogénèse de MASLD. (34)	30
Tableau 3. Diagnostics différentiels de la MASLD. (112)	48
Tableau 4. Evaluation du RCV global. (193).....	69
Tableau 5 . Données anthropométriques.....	72
Tableau 6 . Variations du périmètre abdominal en fonction du sexe.....	72
Tableau 7 . Facteurs de RCV.....	73
Tableau 8 . Les grades de HTA chez les patients hypertendus.....	74
Tableau 9. La variabilité des chiffres de TA.	74
Tableau 10. La répartition de l'IMC en population générale et selon le sexe.	74
Tableau 11. Les taux moyens des paramètres du bilan lipidique.	75
Tableau 12. La fréquence et type d'anomalie du bilan lipidique.	75
Tableau 13. Les caractéristiques moyennes de l'âge du diabète, la variabilité de la GAJ et de l'HbA1c.	77
Tableau 14 . La répartition des patients selon le début du diabète.....	78
Tableau 15. Les perturbations de la GAJ et de l'HbA1c.....	78
Tableau 16. Catégories du risque cardiovasculaire selon le Score2 diabète et le Score2_OP.	78
Tableau 17. Variabilités des Score2 diabète et Score2_OP.....	79
Tableau 18. Les perturbations du bilan Hépatique.	79
Tableau 19. Les données du bilan hépatique.....	80
Tableau 20. Les traitements médicamenteux "Antidiabétiques".....	80
Tableau 21. TRT "Antihypertenseurs".....	81
Tableau 22. TRT "Hypolipémiants"	82
Tableau 23 . Les moyens de mesure de la flèche hépatique.	84
Tableau 24. Résultats des score FLI et HSI.	84
Tableau 25 . . Les résultats des différents scores de la fibrose hépatique.....	85
Tableau 26. Les moyennes des scores de diagnostic de la fibrose au cours de la MASLD.	86
Tableau 27. Les moyennes des scores diagnostiques de l'insulinorésistance.	86
Tableau 28. Les résultats des scores TYG, TG/HDL.	86

Tableau 29.Comparaison de la prévalence de la stéatose selon les différentes méthodes diagnostique.	87
Tableau 30. Répartition de la stéatose en fonction des classes de l'IMC.....	89
Tableau 31. La corrélation entre le sexe, les tranches d'âge et la stéatose.....	105
Tableau 32.Corrélation syndrome métabolique et stéatose.....	106
Tableau 33. La corrélation entre le tour de taille, IMC et MASLD.	106
Tableau 34.Corrélation entre profil glucidique et MASLD.	108
Tableau 35. Corrélaiton entre HTA et MASLD.	108
Tableau 36.La corrélation entre le profil lipidique et MASLD.....	109
Tableau 37. Relation entre la MASLD et les Ratios lipidiques.	110
Tableau 38. Corrélaiton Ch résiduelle, ChT/HDLc et MASLD.....	110
Tableau 39.Corrélaiton Risque cardio vasculaire et MASLD.....	112
Tableau 40. Paramètres de la biologie hépatique et MASLD	113
Tableau 41. Corrélaitons des indices d'insulinorésistance et MASLD.....	114
Tableau 42. Marqueurs de risque de survenue de MASLD selon les scores diagnostiques. ..	114
Tableau 43.Scores diagnostiques de la MASLD et stéatose échographique. Aire sous la courbe.	115
Tableau 44. Relation entre la dyslipidémie et le score FLI.....	118
Tableau 45. Corrélaitons entre les complications du diabète et la MASLD.	118
Tableau 46.Facteurs de survenue de MASLD retenus en régression logistique.	121
Tableau 47.Scores diagnostiques de la MASLD en régression logistique.	123
Tableau 48. Bilan lipidique et sa corrélation au MASLD en régression logistique.	123
Tableau 49. Ratios lipidiques en régression logistique.....	124

Figure 1. Historique de la nomenclature de la SLD. 22

Figure 2 fréquence globale de MASLD (22)	23
Figure 3. Fréquence de la MASLD dans la région MENA. (23)	24
Figure 4 la prévalence globale et régionale de MASLD et de DT2 dans la période 1990-2021 (27)	25
Figure 5. Fréquence de MASLD chez la population DT2 dans la région MENA	26
Figure 6 la stéatose hépatique et ses sub-catégories (28)	27
Figure 7 . Algorithme de dépistage de la Fibrose Hépatique.(50)	34
Figure 8 . Moyen de Dépistage et Diagnostic de MASLD.(52)	35

Figure 9. Approche semi-quantitative pour l'évaluation de la stéatose hépatique. La stéatose est classée visuellement en comparant l'échogénicité du parenchyme hépatique à celle du rein droit.(56)	36
Figure 10 . Mesure de l'index hépatorénal.(56).....	37
Figure 11: A. Histologie d'une biopsie hépatique. (84).....	42
Figure 12: Dépistage, Diagnostic et Évaluation de la Stéatose Hépatique Métaboliquement Associée (MASLD).	46
Figure 13: Sources Majeures d'Acides Gras Hépatiques dans la MASLD (120)	52
Figure 14 . Relation entre la résistance d'insuline la dyslipidémie et MASLD.	53
Figure 15 Classification de L'IMC selon OMS(186)	67
Figure 16.Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âges.	71
Figure 17.Résultats de l'échographie en fonction du BMI et du sexe	89
Figure 18 . Résultats du FLI en fonction du BMI et du sexe.	90
Figure 19 .La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon IDF.....	91
Figure 20 . La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon ATP.	91
Figure 21 . La fréquence de la stéatose en fonction de l'ancienneté du diabète.....	92
Figure 22. La prévalence du Syndrome Métabolique au cours de la stéatose.	92
Figure 23 . La prévalence de la stéatose en présence et absence du Sd métabolique.	93
Figure 24. La prévalence de la stéatose en fonction du profil glucidique.	93
Figure 25 . La prévalence du déséquilibre glycémique chez le sujet avec stéatose.	94
Figure 26. Prévalence de la stéatose au cours de l'HTA.	95
Figure 27 . Prévalence de la stéatose selon les grades de l'HTA.....	95
Figure 28. Prévalence de la stéatose par rapport au profil lipidique : HDL, LDL, TG, Non HDL, CHt et CH résiduel.	96
Figure 29. Fréquence de MASLD en fonction des ratios lipidiques.	97
Figure 30 . Prévalence de dyslipidémie au cours du sd métabolique.	98
Figure 31 . Prévalence de stéatose en fonction du bilan hépatique.....	98
Figure 32 . Perturbation du bilan lipidique au cours de la stéatose.....	99
Figure 33 . Prévalence d'hépatomégalie au cours de la stéatose.	100
Figure 34 . Relation entre stéatose et RCV.	101
Figure 35 . Prévalence des RCV lors de la MASLD.	101
Figure 36. Prévalence de stéatose avec ou sans la prise d'Atorvastatine.	102
Figure 37. Prévalence de stéatose avec ou sans prise de metformine.	103
Figure 38 .Cholestérol résiduel et MASLD. Courbe AUROC.....	111

Figure 39 . Rapport NONHDL/ HDL et MASLD. Courbe AUROC.	112
Figure 40 .FLI et MASLD. Courbe AUROC.....	116
Figure 41 . HSI et MASLD. Courbe AUROC.	117
Figure 42 .Scores de dg de la MASLD Comparaison des courbes ROC.	117

TABLE DES MATIERES

1	Généralités	18
2	Historique :	19
3	Epidémiologie :.....	22
3.1	Prévalence de la MASLD en association avec le diabète de type 2.....	24
3.1.1	Au niveau mondial.....	24
3.1.2	Au niveau régional : Région MENA.....	25
4	Définition	27
5	PATHOGENESE	29
5.1	Génétique.....	29
5.2	Insulinorésistance.....	30
5.3	L'accumulation des lipides	31
5.4	Le microbiote intestinal.....	31
5.5	Détérioration du réticulum endoplasmique et stress oxydatif.....	32
6	Dépistage	33
6.1	Dépistage de la Stéatose.....	33
6.2	Dépistage de la Fibrose.....	33

7	Diagnostic	35
7.1	Diagnostic de la stéatose	35
7.1.1	Imagerie	35
7.1.2	Scores Clinico-biologiques	39
7.2	Diagnostic de sévérité	42
7.2.1	TESTS SÉROLOGIQUES	43
7.2.2	Les examens d'imagerie « élastométrie hépatique ».....	44
7.3	Diagnostics Différentiels de MASLD (Tableau 03).....	46
7.3.1	Maladie Hépatique Alcoolique (ALD) :	46
7.3.2	2. Drug-Induced Liver Injury (DILI) : Lésion Hépatique Induite par les Médicaments :	46
7.3.3	3. Hépatites Virales (VHB/VHC)	47
7.3.4	Troubles Génétiques :	47
7.3.5	Maladies Hépatiques Auto-immunes.....	47
7.3.6	Pathologies Rares Imitant la MASLD	47
8	Complications	49
8.1	Relation de MASLD et risques Cardiométabolique	49
8.2	MASLD et Dyslipidémie	50
8.2.1	Définition.....	50
8.2.2	Mécanismes Physiopathologiques Liant la Stéatose et la Dyslipidémie ...	50
8.2.3	Relations Bidirectionnelles entre Dyslipidémie et Stéatose	52
8.2.4	Cholestérol Total :	53
8.2.5	HDL (High-Density Lipoprotéine) :	54
8.2.6	LDL (Low-Density Lipoprotéine) :	55
8.2.7	Triglycérides	56
8.2.8	Non-HDL Cholestérol.....	57
8.2.9	Cholestérol Résiduel.....	58
8.2.10	VLDL	59
8.2.11	Ratio TG/HDL-C	59
8.2.12	Ratio Non-HDL/HDL.....	59
8.2.13	LDL/HDL	60
9	Approches Thérapeutiques de la MASLD : Stratégies actuelles et émergentes..	60
9.1	Interventions sur le Mode de Vie.....	61

9.2	Prise en Charge des Comorbidités Métaboliques	61
9.3	Pharmacothérapie Spécifique Resmetirom	61
9.4	Prise en Charge de la Fibrose Avancée	61
10	Type de l'étude :	63
11	. Population de l'étude	63
12	Lieu de l'étude :.....	64
13	Période de l'étude :	64
14	Taille de l'échantillon :	64
15	Recueil et source des données	64
16	Protocole de l'étude	65
16.1	Première étape :	65
16.2	Deuxième étape : échographie et élastographie	66
16.3	Troisième étape :	66
17	Définitions des paramètres de l'étude	66
17.1	HTA :.....	66
17.2	L'IMC (BMI) :	66
17.3	Tour de taille :	67
17.4	Diabète type 2(DT2) :	67
17.5	Dyslipidémie :	67
17.6	Risque Cardiovasculaire (RCV) :.....	68
17.7	Evaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique :.....	69
18	Plan d'Analyse Statistique : Méthodologies	70
19	Description de la population.....	71
20	Données anthropométriques.....	71
21	: Facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques :	73
21.1	HTA, obésité, syndrome métabolique et tabac :.....	73
21.1.1	HTA.....	73
21.1.2	BMI :	73
21.1.3	Syndrome métabolique :.....	73
21.1.4	Tabac :.....	74

22	Dyslipidémie :.....	75
23	Caractéristiques du diabète :.....	77
24	Evaluation du risque cardio-vasculaire.....	78
25	Exploration biologique hépatique.....	79
26	Traitements	80
26.1	Antidiabétiques	80
26.2	Antihypertenseurs.....	81
26.3	Hypolipémiants et anti-agrégants plaquettaires.....	82
26.4	Autres causes médicamenteuses impliquées dans la stéatose hépatique et inclues dans notre étude	83
27	Prévalence de la MASLD	83
27.1	Echographie :.....	83
27.2	Les autres mesures de l'échographie	84
27.3	Scores diagnostiques de la MASLD.....	84
27.3.1	FLI et HSI	84
28	Diagnostic de sévérité de la MASLD.....	85
28.1	Scores de fibrose hépatique.....	85
29	Scores d'insulinorésistance.....	86
30	Particularités de la MASLD	87
30.1	Prévalence de la stéatose selon la méthode diagnostique	87
30.2	Corrélations de la stéatose avec L'IMC, le sexe et en fonction de la méthode diagnostic :	88
30.2.1	Echographie :.....	88
30.2.2	Score Clinico-biologique : FLI (Fatty Liver Index).....	89
30.3	Corrélation entre la stéatose hépatique et le tour de taille :.....	91
30.4	Particularités de la MASLD selon l'ancienneté du diabète.....	91
30.5	Stéatose et syndrome métabolique	92
30.6	Corrélation stéatose hépatique et profil glucidique.....	93
30.7	Stéatose hépatique et HTA :.....	95
30.8	Stéatose hépatique et profil lipidique :	96
30.9	Dyslipidémie et Sd métabolique	97
30.10	Stéatose et biologie hépatique :.....	98

30.11	MASLD et hépatomégalie :	100
30.12	Stéatose hépatique et risque cardiovasculaire :	101
30.13	Stéatose et prise médicamenteuse :	102
30.13.1	Statines :	102
30.13.2	Metformine :	103
30.13.3	Les inhibiteurs SGLT2, analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP4 : 103	
31	Etude des FDR et des marqueurs de risque de la stéatose :	105
31.1	Paramètres socio démographiques sexe et Classes d'âge :	105
31.2	Syndrome métabolique	106
31.3	Paramètres anthropométriques	106
31.4	Corrélation profil glucidique et MASLD	107
31.5	Corrélation HTA et MASLD	108
31.6	Profil lipidique et MASLD	108
31.7	Corrélation MASLD et RCV	112
31.8	Corrélation MASLD et paramètres biologiques hépatiques	113
31.9	Corrélation insulino-résistance et MASLD	114
31.10	Scores clinicobiologiques de dg de la MASLD	114
31.11	Scores de la stéatose hépatique et courbes ROC	115
31.12	Dyslipidémie et FLI	117
31.13	MASLD et complications du diabète	118
32	Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de MASLD :	121
33	Méthodes diagnostiques de la stéatose métabolique	127
33.1	Echographie	127
33.2	FLI	128
33.3	HSI	128
34	Prévalence de la MASLD et DT2	129
34.1	MASLD et : BMI et syndrome métabolique	129
34.1.1	Obésité et IMC	129
34.1.2	Syndrome métabolique	130
34.2	MASLD et HTA	130
34.3	MASLD, dyslipidémie et profil lipidique	131

34.3.1	Dyslipidémie	131
34.3.2	Triglycérides, HDL, LDL, NonHDL.....	131
34.3.3	Cholestérol total/HDL	132
34.3.4	Cholestérol total.....	132
34.3.5	Cholestérol résiduel.....	132
34.3.6	NonHDL/HDL	133
34.4	MASLD et cytolyse.....	133
34.5	Fibrose hépatique chez le DT2 : prévalence, méthodes diagnostiques, et FDR 134	
34.5.1	Prévalence	134
34.5.2	FLI	134
34.5.3	APRI	135
34.5.4	FIBROSE ET ASAT	136
34.6	Facteurs prédictifs de survenue de la MASLD et de la fibrose	136

1 Généralités

Le foie occupe une position centrale dans la régulation de l'homéostasie glucido-lipidique, faisant de cet organe une cible privilégiée des complications métaboliques. Le diabète de type 2, au-delà de ses manifestations vasculaires conventionnelles, s'accompagne fréquemment d'atteintes hépatiques dont la stéatose représente l'expression la plus commune (1)

La maladie hépatique stéatosique (Steatotic Liver Disease, SLD) constitue désormais l'hépatopathie la plus prévalente à l'échelle mondiale, avec une incidence reflétant l'expansion pandémique des maladies métaboliques. Son impact sanitaire s'avère considérable, représentant une cause majeure de morbidité et de mortalité hépatique (2). Le degré de fibrose hépatique demeure le principal facteur pronostique, conditionnant l'évolution vers les complications (3).

La SLD se définit par une infiltration graisseuse hépatique excessive, objectivée par :

- Une stéatose >5% à l'examen histologique
- Ou une fraction graisseuse >5,6% en IRM quantitative (4)

Le paradigme diagnostique a considérablement évolué depuis la description initiale de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) en 1986 (5). La convergence des données physiopathologiques a conduit à l'émergence de nouvelles entités nosologiques :

MAFLD (2020) : Introduction de critères positifs basés sur la dysfonction métabolique (6)

MASLD (2023) : Consensus international unifié intégrant cinq critères cardiométaboliques (7)

Cette approche présente plusieurs avantages fondamentaux :

- Abandon du diagnostic par exclusion
- Reconnaissance de l'hétérogénéité phénotypique
- Meilleure stratification du risque cardiométabolique
- Prise en compte des comorbidités associées (8)

Les données récentes confirment que >95% des cas précédemment classés NAFLD répondent aux critères MASLD, validant cette transition nosologique tout en permettant une caractérisation plus fine des profils à risque (9).

2 Historique :

Les approches globales et unifiées de la nomenclature et de la définition des maladies sont essentielles pour accroître la sensibilisation, identifier les personnes à risque et faciliter le diagnostic ainsi que l'accès aux soins. Le langage peut créer ou aggraver la stigmatisation,

marginaliser certains segments de la population affectée et, en fin de compte, contribuer aux inégalités en matière de santé.(10)

L'historique de la nomenclature de la stéatose hépatique d'origine métabolique est un cas d'école démontrant comment l'approfondissement des connaissances scientifiques et la considération pour le patient peuvent conduire à une refonte fondamentale d'une terminologie médicale. Le parcours commence en 1836, Addison fut le premier à décrire le foie gras lié à la consommation d'alcool (11) Par la suite, il est devenu évident que des caractéristiques histologiques similaires pouvaient également se retrouver chez des non-consommateurs présentant des facteurs de risque métaboliques. Par exemple, Adler et Schaffner ont décrit une « hépatite et une cirrhose du foie gras chez des patients obèses »(12). En 1980 lorsque **Ludwig et ses collègues de la Mayo Clinic** ont été les premiers à décrire les caractéristiques histologiques d'une stéatohépatite chez des patients sans consommation alcoolique significative, qu'ils ont nommée « **Stéatohépatite Non Alcoolique** » (**NASH, Non-Alcoholic Steatohepatitis**). Ce terme historique a établi pour la première fois la maladie comme une entité distincte. Rapidement, le concept plus large de « **Maladie du Foie Gras Non Alcoolique** » (**NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease**) a émergé comme un terme parapluie pour décrire l'ensemble du spectre pathologique, allant de la stéatose simple (foie gras sans inflammation) à la NASH (avec inflammation et ballooning des hépatocytes), pouvant évoluer vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.(13). Cependant, au début des années 2010, des voix de plus en plus critiques, portées par des hépatologues et chercheurs de premier plan comme **Mary Rinella, Quentin Anstee et Vlad Ratziu**, ont commencé à souligner les limites majeures de l'acronyme NAFLD. Premièrement, la définition par la négative (« non alcoolique ») était considérée comme stigmatisante et réductrice, centrant l'attention sur l'absence d'alcool plutôt que sur la cause sous-jacente. Deuxièmement, elle ne reflétait pas la physiopathologie centrale, à savoir la **dysfonction métabolique** et la résistance à l'insuline. Cette inadéquation était identifiée comme un frein à la sensibilisation des patients, des cliniciens et des autorités de santé publique, ainsi qu'à l'élancement de la recherche de traitements pharmacologiques. (Figure 1)(14).

Face à ce constat, un processus de consensus international et multidisciplinaire sans précédent a été initié, rassemblant les plus grandes sociétés savantes mondiales : l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH). (15) Ce

processus, piloté par un comité d'experts, a abouti en 2023 à la publication d'une déclaration de consensus Delphi qui a radicalement changé la nomenclature. Les principales décisions furent :(16)

1. **Introduction du terme « Stéatose Hépatique » (*Steatotic Liver Disease - SLD*)** comme terme générique supérieur, reconnaissant que la stéatose peut avoir diverses étiologies.
2. **Remplacement de NAFLD par « Stéatose Hépatique Associée à la Dysfonction Métabolique » (*MASLD, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*)**. Ce changement crucial définit la maladie par ce qu'elle est (associée à la dysfonction métabolique) et non par ce qu'elle n'est pas. Le diagnostic de MASLD repose sur la présence d'une stéatose hépatique (radiologique ou histologique) plus au moins un des cinq critères cardiométaboliques (obésité, dysglycémie, hypertension, dyslipidémie).
3. **Remplacement de NASH par « Stéatohépatite Associée à la Dysfonction Métabolique » (*MASH, Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis*)** pour la forme inflammatoire et progressive de la maladie. (17)
4. **Reconnaissance d'une nouvelle catégorie mixte** : pour les patients répondant aux critères de MASLD mais ayant également une consommation d'alcool modérée ou une autre étiologie coexistante, le terme « **Stéatose Hépatique Métabolique et Alcoolique** » (*MetALD, Metabolic and Alcohol associated Liver Disease*) a été créé (18,19) tableau définition MASLD

Dans le cadre de cet exposé, et conformément aux recommandations internationales les plus récentes, nous avons adopté la nouvelle nomenclature « **Stéatose Hépatique Associée à la Dysfonction Métabolique** » (**MASLD**) pour remplacer l'ancien terme « Maladie du Foie Gras Non Alcoolique » (NAFLD). De même, nous utiliserons « **Stéatohépatite Associée à la Dysfonction Métabolique** » (**MASH**) pour désigner la forme histologiquement active et progressive de la maladie, en lieu et place de la « Stéatohépatite Non Alcoolique » (NASH)

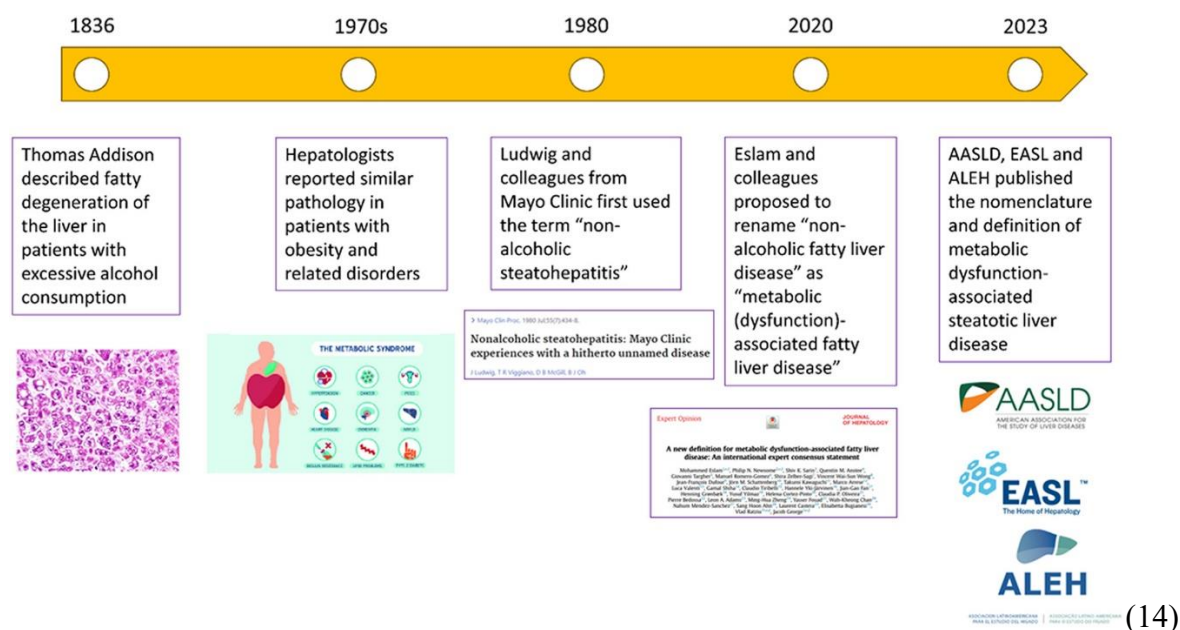


Figure 1. Historique de la nomenclature de la SLD.

3 Épidémiologie :

Le fardeau de la **MASLD** (maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique) a considérablement augmenté dans le monde entier, devenant la cause la plus fréquente de maladies chroniques du foie (7).

La **NAFLD** (stéatose hépatique non alcoolique) progresse presque parallèlement à l'augmentation des taux d'obésité et de diabète de type 2 (DT2), et elle est reconnue comme l'une des causes les plus courantes de maladies chroniques du foie chez l'adulte, avec une prévalence mondiale actuelle estimée à 30 %. Une analyse des tendances a montré une augmentation de la prévalence passant de 25,3 % (1990–2006) à 38,2 % (2016–2019), soit une hausse de 50,4 % sur environ trois décennies. Ces taux sont plus élevés que ceux rapportés en 2016 et reflètent l'épidémie mondiale croissante d'obésité et de diabète de type 2. La NAFLD est également très fréquente chez les enfants et les adolescents, avec une prévalence mondiale estimée à 7,4 % (20)

Des différences significatives dans les taux de prévalence régionaux de la NAFLD ont également été observées. Le taux le plus élevé de prévalence de la NAFLD a été relevé en Amérique latine (44,4 %), suivi de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient (MENA) (36,5 %),

de l'Asie du Sud (33,8 %), de l'Asie du Sud-Est (33,1 %), de l'Amérique du Nord (31,2 %), de l'Asie de l'Est (29,7 %), de la région Asie-Pacifique (28,0 %), et de l'Europe de l'Ouest (25,1 %) (21)

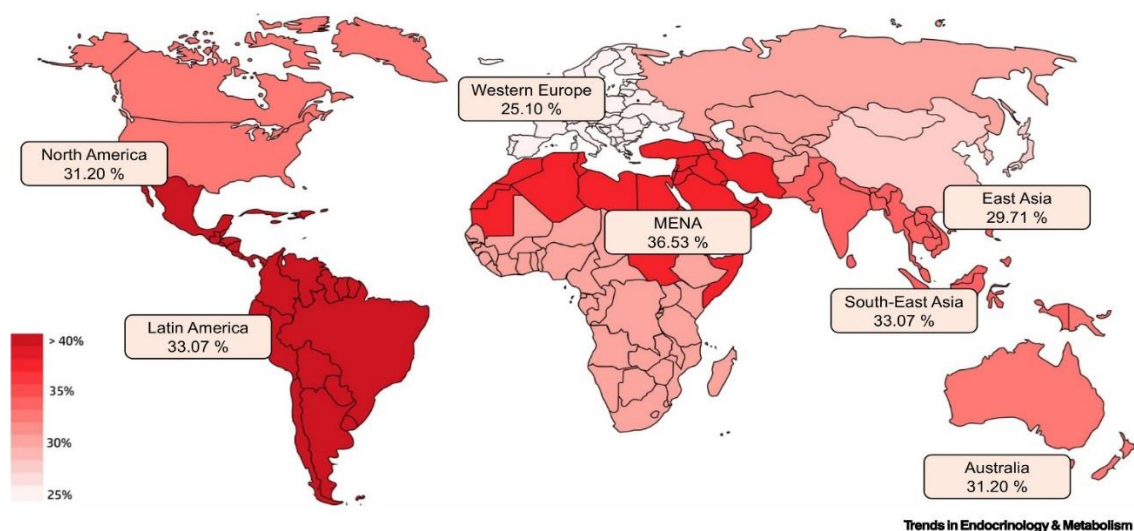


Figure 2 fréquence globale de MASLD (22)

Bien qu'elle touche l'ensemble du globe, cette maladie hépatique présente une concentration particulièrement élevée dans certaines régions. Ainsi, plusieurs pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord (MENA) affichent les taux de prévalence les plus élevés de la **MASLD (anciennement NAFLD)** (23)

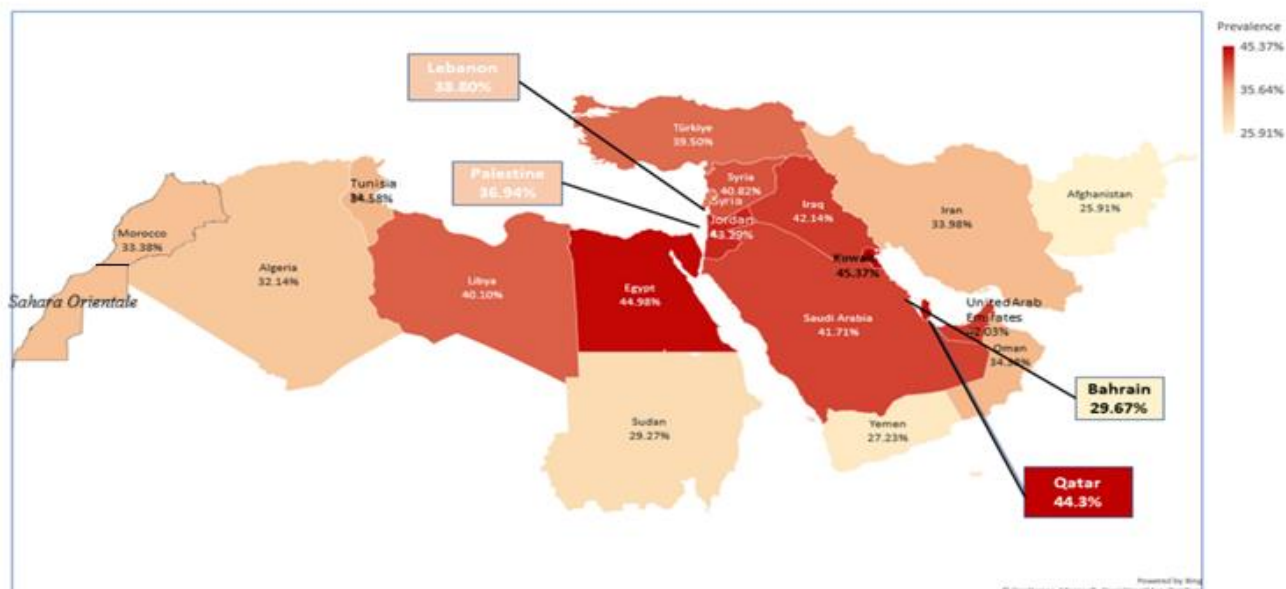


Figure 3. Fréquence de la MASLD dans la région MENA. (23)

NB : La région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) désigne, dans le contexte médical, un ensemble de pays présentant des profils sanitaires et des défis de santé publique distincts. Ces spécificités sont déterminées par les caractéristiques démographiques, les facteurs socioéconomiques et les évolutions des modes de vie propres à cette zone géographique.

Parmi les comorbidités associées, le diabète de type 2 (DT2) apparaît comme le principal facteur de risque de développer une NAFLD (ou MASLD) et une stéatohépatite non alcoolique (NASH). Il constitue également le prédicteur clinique le plus important des complications graves, telles que la fibrose hépatique avancée et la mortalité.

3.1 Prévalence de la MASLD en association avec le diabète de type 2

3.1.1 Au niveau mondial

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), désormais redéfinie sous le terme MASLD (maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique), coexiste fréquemment avec le diabète de type 2 (DT2), ces deux pathologies partageant des mécanismes physiopathologiques communs tels que l'excès d'adiposité et la résistance à

l'insuline.

Bien que le diabète de type 1 (DT1) soit lié à un déficit relatif en insuline, la NAFLD/MASLD est également présente chez ces patients. En effet, les méta-analyses récentes estiment que la prévalence mondiale de la MASLD chez les patients atteints de DT2 est d'environ **55% à 70%**, (24) La prévalence rapportée de la MASLD chez les patients DT1 est beaucoup plus variable que dans le DT2, allant généralement de 20% à 30% (25)(26)

Les personnes atteintes d'obésité ou de diabète (DM) présentent le risque le plus élevé de développer la forme la plus sévère de la maladie, à savoir la **MASH**, caractérisée par une inflammation, des lésions des hépatocytes et une fibrose hépatique sévère.

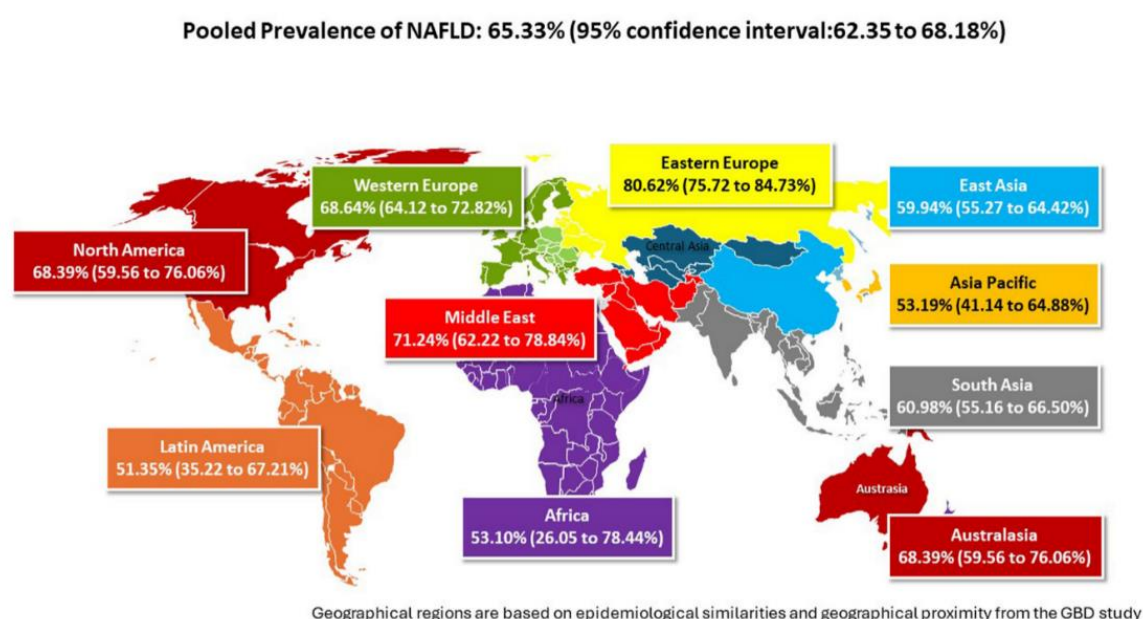


Figure 4 la prévalence globale et régionale de MASLD et de DT2 dans la période 1990-2021 (27)

3.1.2 Au niveau régional : Région MENA

La région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) connaît l'une des croissances démographiques les plus rapides au monde, principalement en raison de l'augmentation rapide de la population de jeunes adultes, de niveaux élevés d'immigration, d'une activité physique insuffisante et de modifications des habitudes alimentaires.

Ces facteurs ont déjà entraîné une hausse significative du taux de diabète de type 2 (DT2), ce qui, à son tour, a conduit à une **prévalence élevée de la MASLD chez les patients atteints de DT2, atteignant près de 75,94 % en 2020.**

En 2019, le plus grand nombre de cas de MASLD associés au DT2 a été observé en **Iran**

(3,80 millions), suivi de la **Turquie (3,46 millions)**, de l'**Égypte (3,12 millions)** et de l'**Algérie (2,12 millions)**. (23)

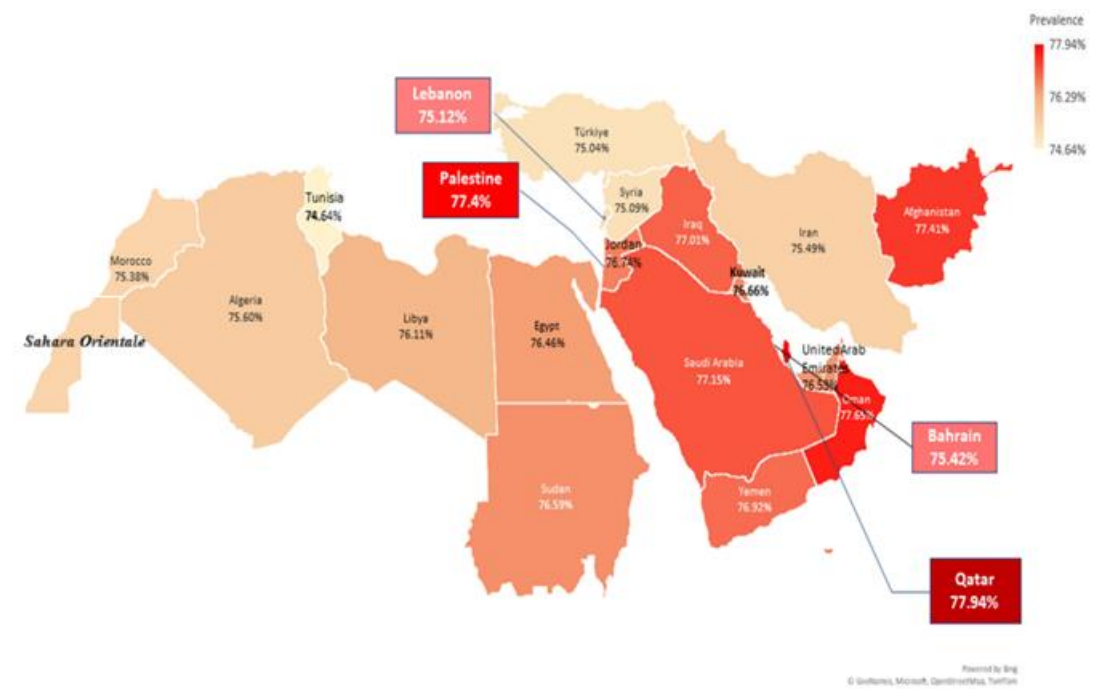


Figure 5. Fréquence de MASLD chez la population DT2 dans la région MENA. (23)

4 Définition

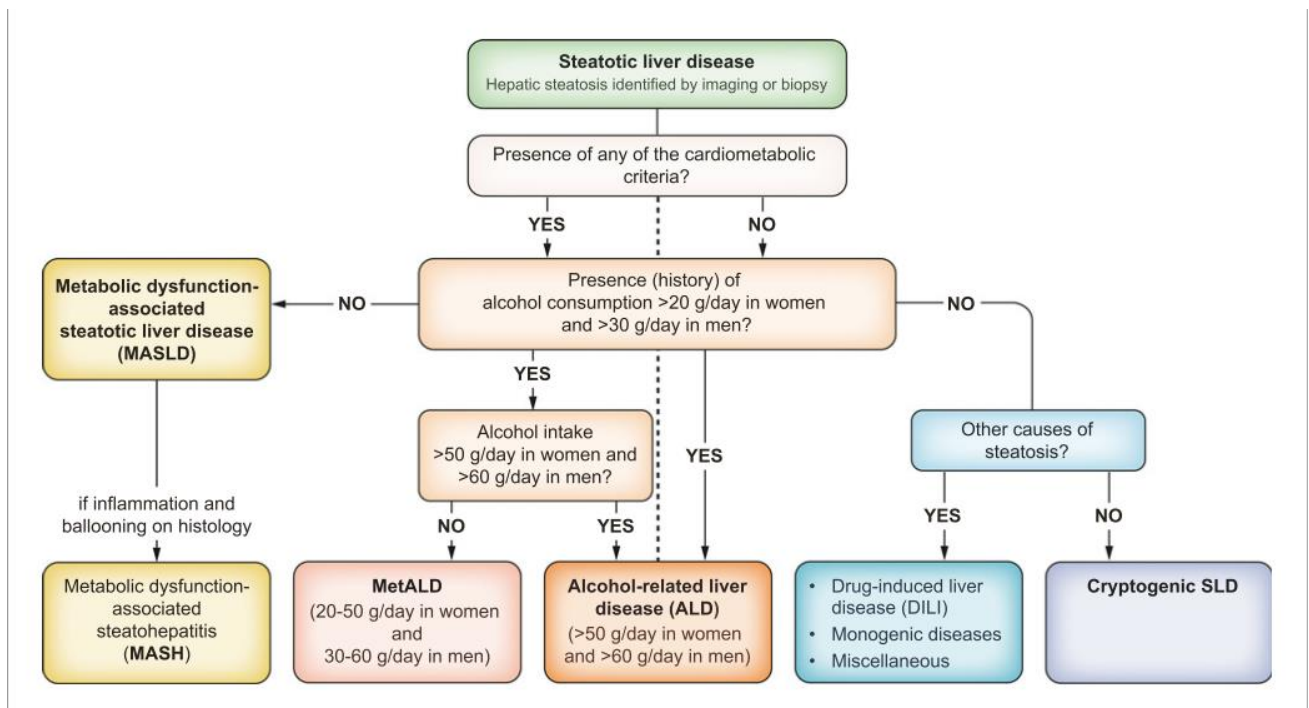


Figure 6 la stéatose hépatique et ses sub-catégories (28)

SLD : « Steatotic Liver Disease », La maladie hépatique stéatosique (steatotic liver disease) est un terme générique désignant un ensemble d'affections caractérisées par une accumulation anormale de lipides dans le foie, appelée stéatose hépatique.

Ce terme englobe ce qui était auparavant désigné comme la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), désormais renommée maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD).

La maladie hépatique stéatosique inclut également la maladie hépatique liée à l'alcool (ALD), ainsi que la MetALD, une nouvelle classification désignant le chevauchement entre MASLD et ALD. Elle englobe enfin les causes rares de stéatose hépatique (29)

Sont également incluses les étiologies spécifiques de la maladie hépatique stéatosique (SLD), telles que les maladies monogéniques et les formes induites par des médicaments, ainsi que la SLD cryptogénique. (28)

MASLD: « Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease », (anciennement NAFLD, MAFLD) se définit par la présence d'un stockage excessif de triglycérides dans le foie, en association avec au moins un facteur de risque cardiométabolique.

Le terme MASLD regroupe plusieurs conditions, incluant la stéatose hépatique isolée

(maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique, MASL), la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), ainsi que la fibrose et la cirrhose, (28) tout en excluant la consommation d'alcool supérieure à 20 g par jour chez la femme et 30 g par jour chez l'homme. (30)

MetALD : désigne les personnes atteintes de MASLD qui consomment des quantités d'alcool plus élevées (respectivement 20 à 50 g/jour chez les femmes et 30 à 60 g/jour chez les hommes), sans toutefois répondre aux critères de la maladie hépatique alcoolique (ALD). Le MetALD est associé à un risque accru de mortalité toutes causes confondues, ce qui en fait une sous-catégorie distincte de la maladie hépatique stéatosique (SLD) avec un pronostic plus défavorable. (28)

MASH : La stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), anciennement appelée NASH, est la forme plus agressive de la maladie évoluant à partir de la MASLD. Elle se caractérise par une stéatose hépatique dépassant 5 %, associée à des signes de lésions hépatocytaires, tels que le ballonnement cellulaire et des réactions inflammatoires. La MASH peut évoluer vers la cirrhose ou l'insuffisance hépatique, augmentant ainsi le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) à mesure que la maladie progresse. (31)

ALD : La maladie hépatique liée à l'alcool (ALD) désigne les lésions hépatiques causées par une consommation excessive d'alcool, définie par une consommation supérieure à 50 g/jour chez les femmes et à 60 g/jour chez les hommes. (28)

Cette maladie englobe un large spectre d'affections, incluant la stéatose hépatique, la stéatohépatite, l'hépatite, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

La progression de l'ALD dépend principalement de la quantité et de la durée de consommation d'alcool, mais elle est également modulée par des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. (32)

Cirrhose MASH : La cirrhose est largement répandue dans le monde et peut résulter de diverses causes telles que l'obésité, la stéatose hépatique non alcoolique (notamment la MASH), une consommation excessive d'alcool, les infections par les hépatites B ou C, ainsi que les maladies auto-immunes.

La cirrhose se développe après une longue période d'inflammation chronique, entraînant la substitution du parenchyme hépatique sain par du tissu fibreux.

Ce processus est fréquemment observé chez des patients présentant actuellement ou ayant présenté des signes de MASH ou de MASLD. (33)

Tableau 1 . Définition de NAFLD/MAFLD.

	NAFLD	MAFLD	ALD
Definition	Presence steatosis with exclusion of other liver disease and excessive alcohol consumption	Presence of steatosis without exclusion of other liver diseases (including alcohol consumption), definition requires presence of metabolic comorbidities (e.g., T2DM).	Steatosis caused by increased alcohol consumption (20 g/d for women and 30 g/d for men).
Subclassifications	NAFL, NASH	N/A	Alcoholic hepatitis
			Alcohol-associated steatosis
			Alcohol-associated steatohepatitis
			Alcohol-associated cirrhosis
Histologic findings	>5% steatosis	>5% steatosis	-
Exclusions	Excessive alcohol consumption	-	-
	Viral hepatitis		
	Autoimmune hepatitis		

5 PATHOGENESE

Étant donné que la MASLD est un phénotype complexe, les interactions dynamiques entre facteurs génétiques et environnementaux jouent probablement un rôle clé dans la susceptibilité à la maladie et son évolution.

Ce processus implique plusieurs mécanismes, notamment la résistance à l'insuline, la lipotoxicité liée à l'accumulation de graisses, l'inflammation, les déséquilibres des cytokines, l'activation de l'immunité innée, ainsi que les altérations du microbiote intestinal (34).

5.1 Génétique

De nombreuses études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié de nouveaux loci associés aux phénotypes de sévérité de la MASLD.

La variante **PNPLA3 (rs738409 C>G)**, qui entraîne une altération de la mobilisation des triglycérides (TG) à partir des gouttelettes lipidiques, prédispose à la progression sur l'ensemble du spectre des lésions hépatiques liées à la stéatose hépatique.

La variante **TM6SF2 (rs58542926 C>T)**, une variante perte de fonction, est associée à la stéatose hépatique via une diminution de la sécrétion des triglycérides dans les lipoprotéines de très basse densité (VLDL-TG) par le foie.

La variante **MBOAT7 (rs641738 C>T)**, qui entraîne une expression réduite de la protéine MBOAT7 dans le foie, est liée à une augmentation du contenu en graisses hépatiques, en induisant des modifications dans le remodelage des phospholipides.

Par ailleurs, d'autres variantes génétiques impliquées dans la régulation du métabolisme lipidique (**LYPLAL1, APOB, MTP, LPIN1, UCP2**), le métabolisme du glucose et la lipogenèse (**GCKR**), l'immunité innée (**IL28B, MERTK**), la signalisation de l'insuline (**ENPP1, IRS1**), le stress oxydatif (**SOD2**), et la fibrogenèse (**KLF6**) ont également été associées à la progression de la MASLD. (35)

Tableau 2 . Implication des gènes dans la pathogénèse de MASLD. (34)

Gene	SNP	Effect on MAFLD
PNPLA3	rs738409 C > G	Increases risk of MAFLD by promoting liver fat accumulation
TM6SF2	rs58542926 C > T	Increases risk of MAFLD by impairing VLDL and steatosis
MBOA7	RS651738 C > T	Increases risk of MAFLD by promoting steatosis and fibrosis
MARC1	RS2642438 A > G	Appears to be protective against MAFLD by reducing fibrosis and fat accumulation
HSD17B13	rs72613567 T > TA and rs62305723	Associated with less hepatic inflammation and cellular ballooning
FNDC5	NA	Potential therapeutic opportunity for MAFLD
IFNL3/4	rs12979860 and rs368234815	Linked with higher degrees of liver inflammation and fibrosis
FGF21	rs838133	Associated with more hepatic inflammation in MAFLD individuals
CNV	NA	Believed to influence MAFLD pathogenesis, but more research is needed
Epigenetics	NA	DNA methylation is the most significant factor in MAFLD pathogenesis

5.2 Insulinorésistance

L'insulinorésistance représente le mécanisme physiopathologique fondamental dans le développement de la stéatopathie métabolique (MASLD). Elle initie un cercle vicieux via plusieurs voies interconnectées :

Augmentation du flux d'acides gras libres (AGL) vers le foie L'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux entraîne une lipolyse non contrôlée, libérant un excès d'AGL dans la circulation portale. Ces AGL s'accumulent dans les hépatocytes, constituant la source principale des triglycérides hépatiques (≈60%)(36) (37)

Stimulation de la lipogenèse de novo (DNL) L'insulinorésistance hépatique active paradoxalement la voie de transcription SREBP-1c, augmentant la synthèse hépatique de nouveaux acides gras à partir des glucides. La DNL contribue à hauteur d'environ 26% des lipides hépatiques dans la MASLD, contre seulement 5% chez les sujets sains (36)

3. Réduction de l'oxydation des acides gras et de l'exportation des VLDL

L'insulinorésistance altère la β -oxydation mitochondriale et diminue la synthèse des VLDL, limitant l'exportation des triglycérides hors du foie (38)

Conséquences métaboliques :

Cette accumulation lipidique engendre un stress du réticulum endoplasmique, une production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et un stress oxydatif mitochondrial, conduisant à l'inflammation hépatocyte et à l'apoptose qui caractérisent la stéatohépatite métabolique (MASH) (39)

5.3 L'accumulation des lipides

L'accumulation intracellulaire de lipides dans les hépatocytes, principalement sous forme de triglycérides, constitue l'événement initial central dans la pathogenèse de la stéatopathie métabolique (MASLD). Cette surcharge lipidique résulte d'un déséquilibre entre les voies d'entrée et de sortie des lipides hépatiques : (40)

- Apport accru d'acides gras libres (AGL) provenant du tissu adipeux ($\approx 60\%$)
- Lipogenèse de novo (DNL) augmentée ($\approx 26\%$ dans la MASLD vs 5% chez le sujet sain)
- Apport alimentaire direct ($\approx 14\%$)

Loin d'être un phénomène bénin, cette accumulation déclenche une cascade pathologique incluant une lipotoxicité par les diglycérides et céramides, un stress oxydatif mitochondrial et l'activation des voies inflammatoires via les récepteurs TLR (41)

5.4 Le microbiote intestinal

La perturbation du microbiote intestinal est associée à l'obésité, au diabète de type 2, à la maladie du foie gras (stéatose hépatique), aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ainsi qu'à plusieurs types de cancers.

Ces déséquilibres microbiens peuvent affecter de multiples voies biologiques, notamment la fonction immunitaire, la régulation énergétique et le métabolisme lipidique.

La dysbiose intestinale joue un rôle clé dans le développement et la progression de la MASLD (34)

5.5 Détérioration du réticulum endoplasmique et stress oxydatif

Un déséquilibre chronique entre l'apport et les besoins énergétiques, tel qu'observé dans l'obésité, peut exposer les cellules à des lipides toxiques, activant ainsi des voies de stress cellulaire. Ce stress cellulaire résulte de l'accumulation de protéines non repliées ou mal repliées dans le réticulum endoplasmique (RE) et déclenche généralement une réponse adaptative visant à résoudre ce stress. (42)

La présence d'une hyperglycémie chronique, fréquemment observée chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2), est associée à divers processus pathologiques, notamment une inflammation chronique de bas grade, un stress oxydatif et un stress du réticulum endoplasmique. (34)

Le foie doit s'adapter et fonctionner dans le contexte des troubles liés à l'obésité, sous cette exposition chronique à un apport élevé en énergie et en nutriments. Les hépatocytes maintiennent l'un des taux de synthèse protéique les plus élevés de l'organisme, produisant des millions de protéines par minute. Par conséquent, l'incapacité à préserver l'intégrité du RE peut se développer plus facilement dans un tel organe et conduire à d'autres événements contrôlés par le stress du RE, tels que l'inflammation. (42)

Autres facteurs on peut citer les perturbations des systèmes endocriniens, incluant les adipokines (leptine, adiponectine) et les hormones intestinales, modulent l'inflammation systémique et le métabolisme énergétique (43)

Cette complexité physiopathologique justifie une approche multifacette dans la recherche thérapeutique.

6 Dépistage

6.1 Dépistage de la Stéatose

Le dépistage de la stéatose hépatique, définie par une infiltration graisseuse $>5\%$ des hépatocytes, constitue la première étape diagnostique de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD). Contrairement au dépistage de la fibrose, l'objectif principal ici est de confirmer la présence d'une accumulation anormale de graisse dans le foie. L'**échographie abdominale** est la méthode d'imagerie de première intention la plus utilisée en pratique clinique courante. Elle est recommandée pour son accessibilité, son faible coût et son absence d'irradiation, permettant de détecter une stéatose avec une bonne spécificité lorsque les signes caractéristiques (foie hyperéchogène ou "brillant", atténuation du faisceau ultrasonore) sont présents (44,45). Cependant, sa sensibilité est limitée, notamment pour les stéatoses légères ($<20\text{-}30\%$).

Pour une quantification plus précise, notamment dans le cadre d'essais cliniques ou de suivi, les techniques d'imagerie avancée sont privilégiées. La mesure du **paramètre d'atténuation (ATT)**, connue en pratique clinique sous sa forme validée, le *Controlled Attenuation Parameter* (CAP™). Cette technologie, intégrée au FibroScan® permet une évaluation quantitative et non invasive de la stéatose(46). L'**IRM** avec séquence spécifique (PDFF - Proton Density Fat Fraction) est considérée comme la méthode de référence non invasive pour la quantification de la stéatose, offrant une excellente précision et reproductibilité(47). Le dépistage biologique direct de la stéatose reste un défi, mais des indices comme le Fatty Liver Index (FLI), qui combine des paramètres cliniques et biologiques courants (GGT, triglycérides, IMC, tour de taille), peuvent être utiles pour identifier les patients à risque avant de recourir à l'imagerie (45).

6.2 Dépistage de la Fibrose

Le dépistage de la fibrose hépatique est l'objectif central de la prise en charge de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD), car le stade de fibrose est le principal déterminant pronostique, dictant le risque de progression vers la cirrhose et ses complications (48). La stratégie de dépistage repose sur une approche séquentielle et non invasive, visant à identifier les patients atteints de fibrose significative (stade $F \geq 2$) justifiant une surveillance rapprochée et une intervention thérapeutique agressive sur les facteurs de risque métaboliques. L'**algorithme** consensuel (**Figure 07**) recommande l'utilisation en première

intention du score FIB-4 (calculé à partir de l'âge, des transaminases et des plaquettes) en raison de son excellente valeur prédictive négative (49,50). Pour les patients classés dans la zone indéterminée ou à haut risque par le FIB-4, l'élastographie hépatique constitue l'examen de deuxième intention de référence pour confirmer et quantifier la fibrose. Les deux méthodes les plus validées et utilisées en pratique clinique sont l'élastographie impulsionnelle (VCTE) telle que mesurée par le FibroScan®, et l'élastographie par ondes de cisaillement (2D-SWE ou pSWE) intégrée aux échographes conventionnels (51), évitant ainsi le recours à la biopsie hépatique dans la majorité des cas.

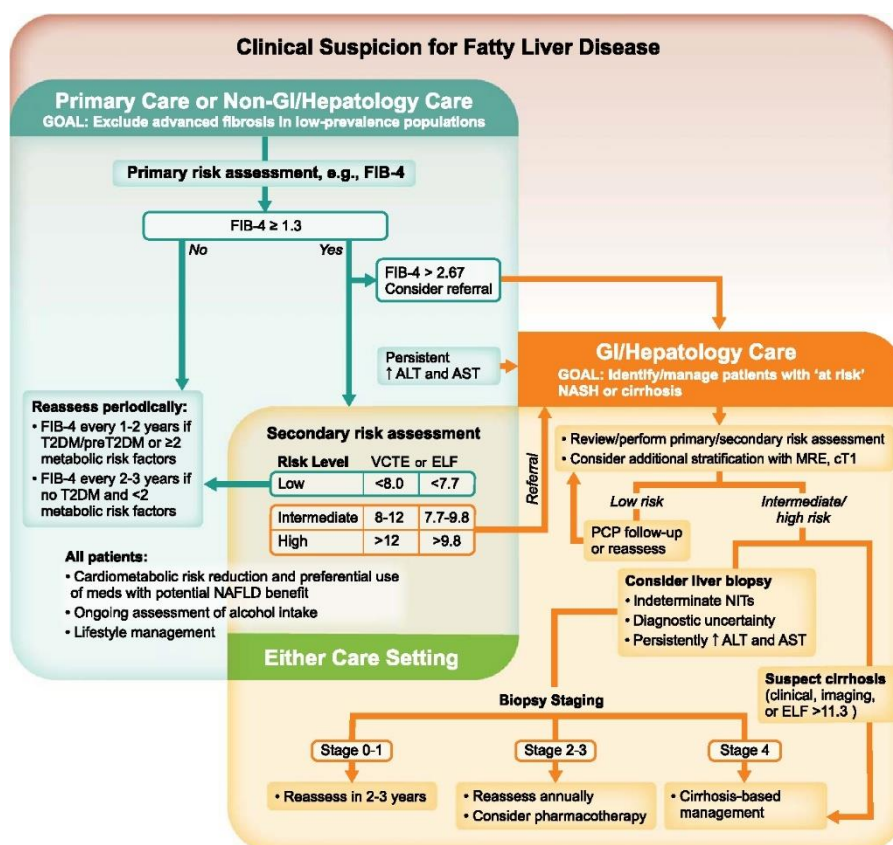


Figure 7 . Algorithme de dépistage de la Fibrose Hépatique.(50)

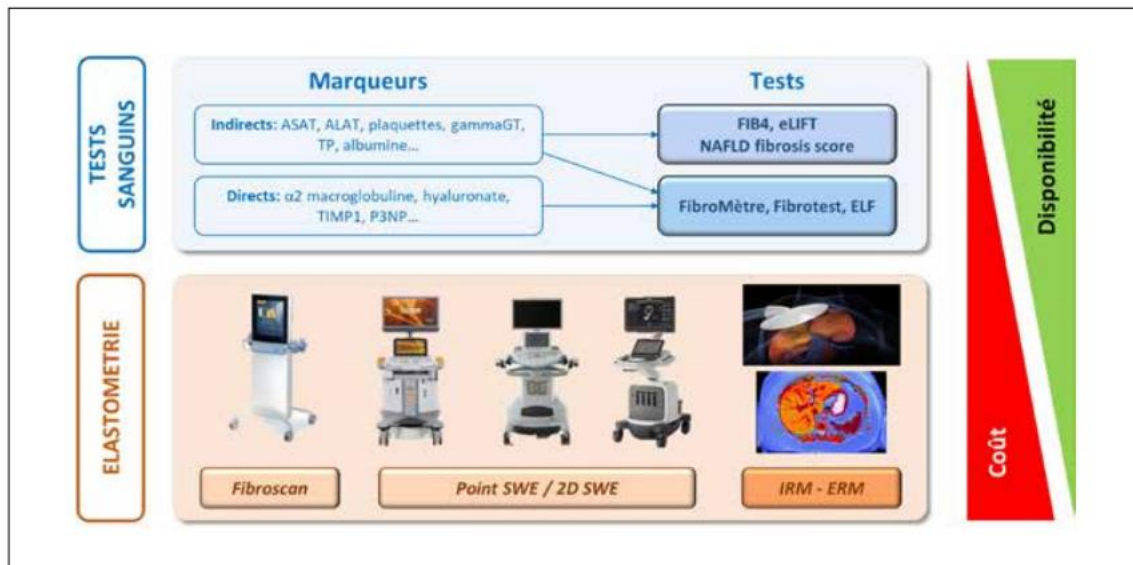


Figure 8 . Moyen de Dépistage et Diagnostic de MASLD.(52)

7 Diagnostique

7.1 Diagnostic de la stéatose

Le diagnostic de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD) repose sur la démonstration d'une stéatose hépatique (par imagerie ou histologie) chez un patient présentant au moins un facteur de risque métabolique, après exclusion d'autres causes de maladie hépatique et d'une consommation d'alcool significative (53). La confirmation de la stéatose par échographie (44) , CAP ou IRM-PDFF est suivie d'une évaluation du stade de fibrose, élément pronostique essentiel guidant la prise en charge ultérieure(54)

7.1.1 Imagerie

7.1.1.1 Échographie

7.1.1.1.1 Approche semi-quantitative par échographie

L'échographie abdominale repose sur une évaluation semi-quantitative basée sur l'analyse visuelle de quatre paramètres clés :

- L'hyperéchogénicité hépatique relative par rapport au cortex rénal
- L'atténuation du faisceau ultrasonore,
- La perte de définition des structures vasculaires

- La visibilité du diaphragme

. Cette méthode permet une classification en grades (0-3) corrélée avec le pourcentage histologique de stéatose. Selon la méta-analyse de (44), elle présente une excellente spécificité ($\geq 90\%$) pour les stéatoses significatives ($\geq 20-30\%$), mais une sensibilité limitée ($\sim 55\%$) pour les stéatoses légères ($< 20\%$). Ses principales limitations incluent la variabilité inter-observateur et la réduction de précision chez les patients obèses ou en présence de fibrose concomitante(55).

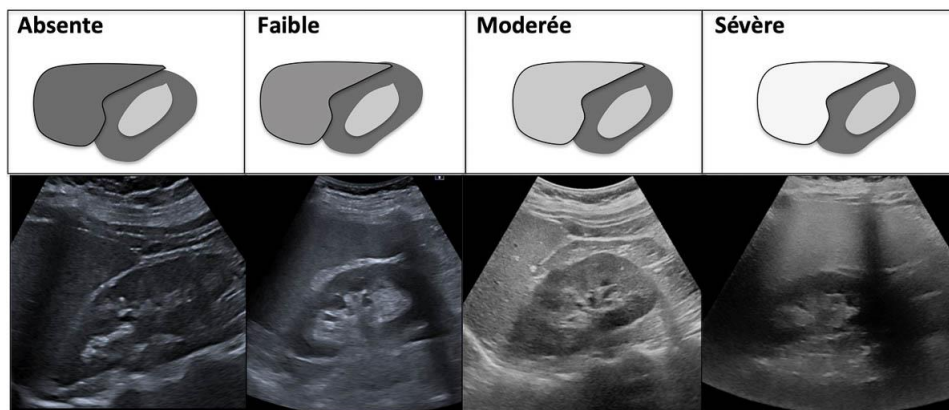


Figure 9. Approche semi-quantitative pour l'évaluation de la stéatose hépatique. La stéatose est classée visuellement en comparant l'échogénicité du parenchyme hépatique à celle du rein droit.(56)

7.1.1.1.2 Approche quantitative

L'indice hépatorénal (HRI) représente une méthode d'évaluation quantitative de la stéatose hépatique par échographie conventionnelle. Cette approche consiste à mesurer le rapport des échogénicités entre le foie et le cortex rénal sur des images échographiques standardisées. Le principe physique sous-jacent repose sur la différence d'atténuation des ultrasons entre le tissu hépatique stéatosique (plus hyperéchogène) et le tissu rénal (servant de référence interne) ($\text{IHR} < 1.1$)(57).

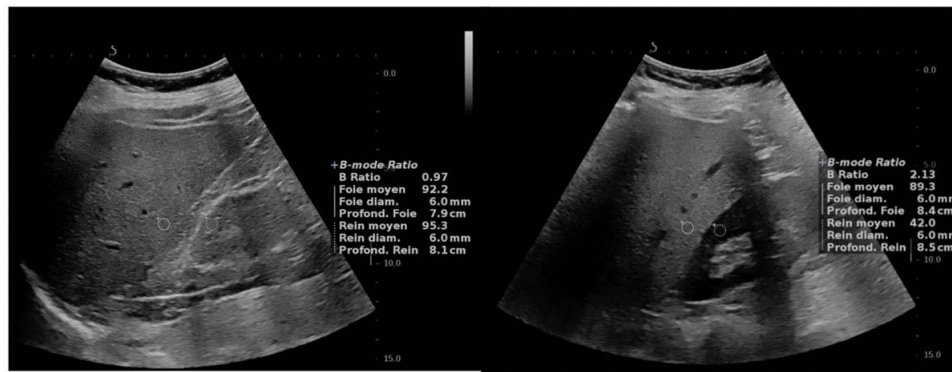


Figure 10 . Mesure de l'index hépatorénal. Les régions d'intérêt sont positionnées sur le parenchyme hépatique et rénal, à la même profondeur. Dans le premier cas (image à gauche), l'index est mesuré à 0,97, en rapport avec l'absence de stéatose. Dans le deuxième(56)

7.1.1.2 Coefficient d'atténuation (ATT)

La mesure du coefficient d'atténuation (ATT) représente une avancée significative dans la quantification échographique de la stéatose hépatique. Cette technique utilise l'analyse de la pente d'atténuation des ultrasons dans le parenchyme hépatique, fournissant une mesure quantitative en décibels par centimètre par mégahertz (dB/cm/MHz). Le principe physique repose sur la relation linéaire entre l'atténuation ultrasonore et la concentration en gouttelettes lipidiques intracellulaires, permettant une évaluation objective de la stéatose.

Les études valides démontrent une excellente corrélation entre l'ATT et la stéatose histologique. Une étude multicentrique (58) a établi une corrélation significative ($r = 0,81$, $p < 0,001$) entre les valeurs d'ATT et le pourcentage de stéatose évalué par histologie, avec une aire sous la courbe ROC de 0,91 pour la détection d'une stéatose $\geq 5\%$. Les travaux de Tada (59) ont confirmé ces résultats, proposant des valeurs seuils optimisées selon les grades de stéatose.

Comparée aux méthodes semi-quantitatives conventionnelles, l'ATT présente l'avantage d'une moindre variabilité inter-observateur et d'une meilleure reproductibilité. Cependant, sa précision peut être affectée par la profondeur de mesure, la présence de fibrose concomitante et les paramètres techniques de l'appareil. Des algorithmes de correction intégrés dans les systèmes récents permettent de minimiser ces biais.

7.1.1.3 Paramètre d'atténuation contrôlé (CAP)

Le Paramètre de Contrôle de l'Atténuation (CAP) est une technologie non invasive, intégrée aux appareils FibroScan®, qui permet une évaluation quantitative de la stéatose hépatique en

mesurant l'atténuation des ondes ultrasonores à 3,5 MHz. Validé par de nombreuses études, le CAP démontre une corrélation significative avec les grades de stéatose déterminés par histologie ($r = 0,78-0,85$) et avec l'IRM-PDFF ($r = 0,82$) (60). Les recommandations actuelles de l'Association Européenne pour l'Étude du Foie (2023) proposent des valeurs seuils de CAP à ≥ 248 dB/m (S1, stéatose $\geq 5\%$), ≥ 268 dB/m (S2, $\geq 11\%$) et ≥ 280 dB/m (S3, $\geq 17\%$), avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 91% pour la détection d'une stéatose $\geq$ S1 (61). Bien que le CAP fournisse des résultats immédiats, indépendants de l'opérateur, et permette une mesure simultanée de la rigidité hépatique, certaines limitations persistent, notamment une précision réduite chez les patients présentant une obésité sévère ($IMC > 35$ kg/m²) et des interférences potentielles en cas d'inflammation hépatique ou de cholestase (62). Le CAP est désormais considéré comme l'examen de première intention pour l'évaluation quantitative de la stéatose en pratique clinique courante, bien que l'IRM-PDFF reste la méthode de référence pour les essais cliniques et les cas complexes (63). Intégrés dans les systèmes récents permettent de minimiser ces biais (64).

7.1.1.4 Scanner

La tomodensitométrie (TDM ou scanner) représente une modalité d'imagerie validée pour la détection et la quantification de la stéatose hépatique. Son principe repose sur la mesure de l'atténuation des rayons X par le tissu hépatique, exprimée en unités Hounsfield (UH). En conditions physiologiques, le foie présente une densité supérieure à celle de la rate (45-65 UH contre 35-55 UH)(65). La présence de graisse intra-hépatocytaire entraîne une diminution proportionnelle de cette densité, permettant une évaluation semi-quantitative de la stéatose. Plusieurs études ont établi la validité de ces paramètres. Une méta-analyse de 2017 (66) a démontré une sensibilité de 82% et une spécificité de 92% pour la détection de stéatose modérée à sévère par mesure de densité hépatique absolue(67).

7.1.1.5 IRM

7.1.1.5.1 Spectroscopie par RMN (1H-MRS)

Technique historique considérée comme référence absolue, mesurant précisément les concentrations hépatiques de triglycérides sur un voxel défini. Plus limitée en couverture spatiale que l'IRM-PDFF. Ses avantages cliniques précision supérieure à l'échographie et la TDM, détection des stéatoses légères ($< 5\%$), évaluation multi-segmentaire et l'absence d'irradiation(68)

7.1.1.5.2 L'IRM PDFF (proton density fat fraction)

L'IRM-PDFF (Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction) constitue actuellement la méthode non invasive de référence pour la quantification précise de la stéatose hépatique, servant d'étalon-or tant en recherche clinique qu'en pratique spécialisée (69). Cette technique sophistiquée repose sur l'imagerie par déplacement chimique qui permet de discriminer les signaux hydriques et lipidiques, offrant une mesure volumétrique fiable de l'infiltration graisseuse sur l'ensemble du parenchyme hépatique (70). Validée histologiquement dans de multiples études, elle démontre une corrélation exceptionnelle avec le contenu graisseux biopsique ($r=0,93$) et une reproductibilité inter-observateur remarquable (variabilité de 1-2%), les seuils diagnostiques standardisés sont établis à $\geq 5\%$ (S1), $\geq 11\%$ (S2) et $\geq 17\%$ (S3) de fraction graisseuse (71). Si ses limitations incluent le coût élevé, la disponibilité restreinte et les contre-indications liées aux implants métalliques, l'IRM-PDFF reste incontournable lorsqu'une quantification précise est requise, surpassant les méthodes échographiques et étant indépendante des conditions morphologiques comme l'obésité (72)

7.1.2 Scores Clinico-biologiques

7.1.2.1 The Fatty Liver Index (FLI):

FLI est un marqueur substitutif largement utilisé pour le dépistage de la stéatose hépatique dans le cadre de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD). Cet algorithme intègre l'IMC, le tour de taille, les triglycérides et les gamma-GT dans une formule validée (73). Un $FLI \geq 60$ identifie de manière fiable la présence de stéatose hépatique avec une spécificité de 86%, ce qui en fait un outil privilégié pour les études épidémiologiques en raison de son rapport coût-efficacité favorable (74). Cependant, le FLI présente des limitations importantes : une précision réduite chez les individus maigres présentant une dysrégulation métabolique, des performances médiocres dans les populations non-européennes, et une incapacité à distinguer les grades de stéatose ou à détecter la fibrose hépatique (75). Comparé aux méthodes d'imagerie (comme l'IRM-PDFF) ou à l'histologie, le FLI sert principalement d'outil de dépistage de première ligne en soins primaires, mais nécessite une confirmation par des diagnostics plus avancés chez les patients à haut risque (76).

7.1.2.2 The Hepatic Steatosis Index (HSI):

L'Indice de Stéatose Hépatique (HSI) est un outil non invasif simple pour prédire la stéatose hépatique dans la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD). Il intègre le ratio

ALT/AST, l'IMC, le statut diabétique et le sexe, avec un seuil ≥ 36 démontrant une sensibilité de 93% et une spécificité de 92% par rapport à l'IRM-PDFF (77). Des validations récentes dans des cohortes multiethniques (2023) confirment son utilité pour le dépistage de première ligne, particulièrement dans les contextes à ressources limitées (78). Cependant, l'HSI surestime la stéatose chez les individus maigres et présente des performances modestes pour la détection de fibrose avancée (AUROC 0,72 contre 0,90 pour l'IRM-PDFF) (79). Comparé au FLI, l'HSI nécessite moins de paramètres biologiques, améliorant son accessibilité, mais partage des limitations dans la spécificité pour les stades précoces de la maladie. Les recommandations actuelles (EASL 2023) préconisent l'HSI pour la stratification du risque en population générale, mais insistent sur la nécessité d'une confirmation par imagerie (CAP, IRM-PDFF) ou biomarqueurs spécialisés (80).

7.1.2.3 The NAFLD Liver Fat Score (NAFLD-LFS):

Le Score de Stéatose Hépatique de la NAFLD (NAFLD-LFS) est un modèle prédictif cliniquement validé qui intègre des marqueurs métaboliques et biochimiques - incluant le statut de syndrome métabolique, le diabète de type 2, l'insulinémie à jeun, l'AST et le ratio AST/ALT - pour évaluer de manière non invasive la stéatose hépatique dans la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD). Ce système de score démontre des performances diagnostiques robustes pour détecter une stéatose cliniquement significative ($\geq 5\%$ de contenu graisseux hépatique), montrant une utilité particulière dans les populations à haut risque avec comorbidités métaboliques. (81). Des études comparatives ont établi sa précision supérieure par rapport au FLI et au HSI dans les populations diabétiques, bien que sa dépendance aux mesures d'insuline à jeun puisse limiter son application clinique routinière. Bien que le score maintienne une bonne valeur prédictive à travers diverses cohortes, les variations de performance dans les populations non-européennes soulignent la nécessité de validations ethniques spécifiques (82). Les recommandations actuelles (EASL 2023) approuvent son utilisation pour la stratification initiale du risque métabolique, tout en soulignant que les résultats positifs doivent être confirmés par des techniques d'imagerie avancée (IRM-PDFF ou élastographie) pour une prise de décision clinique définitive. Les méta-analyses récentes renforcent sa fiabilité dans les populations atteintes de syndrome métabolique et de diabète, bien que des biomarqueurs émergents continuent d'être étudiés comme alternatives potentielles (83)

7.1.2.4 Biopsie hépatique

La biopsie hépatique demeure la méthode de référence pour le diagnostic et la stadification de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD), fournissant des informations histopathologiques essentielles non accessibles par les méthodes non invasives. Cette procédure permet l'évaluation directe des caractéristiques clés incluant le grade de stéatose (S0-S3), l'inflammation lobulaire, la ballonnisation des hépatocytes (score NAS) et le stade de fibrose (F0-F4) selon des systèmes de score validés comme les critères NASH CRN (84).

Bien que la biopsie démontre une précision diagnostique élevée pour la stéatohépatite (MASH) et la fibrose avancée, d'importantes limitations incluent la variabilité d'échantillonnage (discordance de 33-50% entre sites de biopsie) et les risques procéduraux (douleur 30%, saignement 0,5%, mortalité 0,01%) (85). Les recommandations actuelles réservent la biopsie principalement pour : (86)

- (1) les cas avec discordance entre tests non invasifs.
- (2) les étiologies compétitives suspectées (ex. hépatite auto-immune).
- (3) l'inclusion dans des essais cliniques.

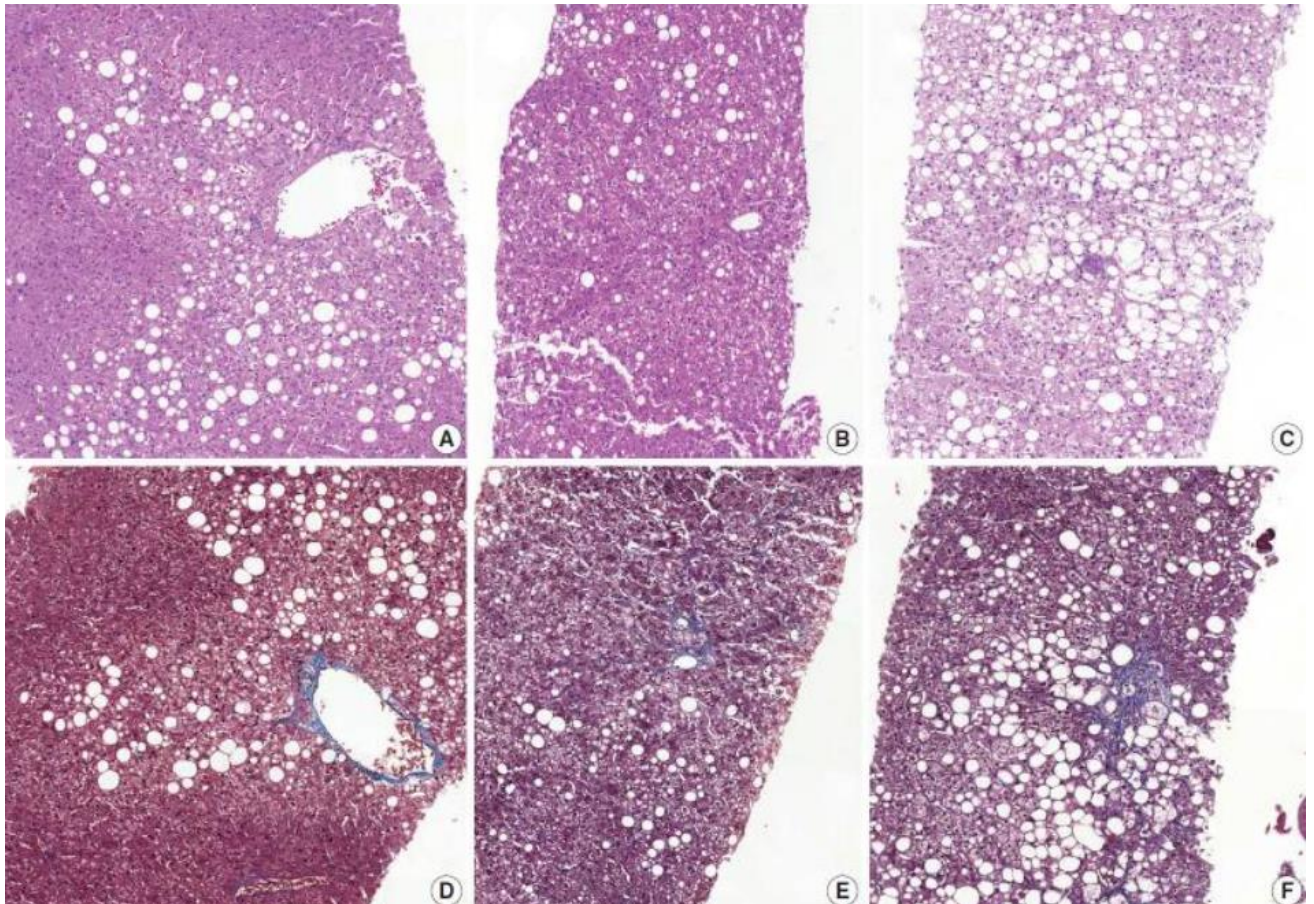


Figure 11: **A. not MASH:** "Fat without damage: Steatosis ($\geq 5\%$) with minimal inflammation, no ballooning, and mild fibrosis (Stage 1a), **B. Borderline MASH** "Early warning: Steatosis with mild inflammation, rare ballooning, and early fibrosis (Stage 1b), **C. Definitive MASH** "Active disease: Steatosis with moderate inflammation, clear ballooning, and fibrosis (Stage 1b+), **D. Not-MASH Fibrosis Pattern** "Delicate scarring: Mild perisinusoidal fibrosis (Stage 1a) on trichrome stain.", **E. Borderline MASH Fibrosis** "Early network: Thin fibrous strands forming partial sinusoid outlines (Stage 1b).", **F. Definitive MASH Fibrosis** "Established damage: Denser collagen deposits with sinusoid encapsulation (Stage 1b+). (84)

7.2 Diagnostic de sévérité

L'évaluation de la fibrose hépatique est cruciale pour déterminer le pronostic et orienter la prise en charge de la MASLD. Les méthodes non invasives ont révolutionné cette évaluation, avec une approche séquentielle recommandée par les sociétés savantes.

7.2.1 TESTS SÉROLOGIQUES

7.2.1.1 FIB-4 index :

Le FIB-4 est un score biologique simple et validé pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique dans la MASLD. Calculé à partir de paramètres routiniers, il intègre l'âge, les transaminases (AST, ALT) et les plaquettes selon l'équation : (87)

$$\text{FIB-4} = (\text{Âge} \times \text{AST}) / (\text{Plaquettes} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

Les valeurs seuils conventionnelles permettent une stratification du risque fibrotique : (88)

< **1,3** : faible probabilité de fibrose avancée (F3-F4)

1,3 - 2,67 : zone indéterminée

> **2,67** : forte probabilité de fibrose avancée

Validé dans de grandes cohortes, le FIB-4 présente une excellente valeur prédictive négative (>90%) pour exclure la fibrose avancée, ce qui en fait un outil de premier choix pour le triage en soins primaires. Son utilisation permet de réduire significativement le recours à des investigations plus invasives (89).

7.2.1.2 APRI :

L'APRI est un score biologique simple et largement utilisé pour l'évaluation de la fibrose hépatique, initialement développé pour la prise en charge des hépatites virales chroniques et désormais appliqué à la MASLD. Ce score est calculé à partir de deux paramètres biologiques routiniers selon la formule : (90)

$$\text{APRI} = [(\text{AST} / \text{N}) / \text{Plaquettes}] \times 100$$

où N représente la limite supérieure de la normale des AST.

Les valeurs seuils conventionnelles permettent une stratification du risque fibrotique : (91)

- < **0,5** : faible probabilité de fibrose significative ($\geq$ F2)
- > **1,5** : forte probabilité de fibrose avancée (F3-F4)

Bien que l'APRI présente une bonne spécificité pour la détection de la cirrhose, sa sensibilité modeste et ses performances inférieures à celles du FIB-4 dans le contexte de la MASLD limitent son utilisation en pratique courante.

7.2.1.3 ASAT/ALAT

Dans la stéatose hépatique simple (sans fibrose avancée), le rapport AST/ALT reste généralement **inférieur à 1,0**. Une élévation progressive du rapport ($>1,0$) peut suggérer le développement d'une fibrose hépatique ou la progression vers la stéatohépatite (MASH). Un rapport **supérieur à 1,3** est considéré comme un indicateur de fibrose avancée dans la MASLD (92).

7.2.2 Les examens d'imagerie « élastométrie hépatique »

L'élastographie hépatique (FibroScan®) est une technique d'imagerie non invasive qui mesure la rigidité hépatique, exprimée en kilopascals (kPa), permettant une quantification précise et reproductible de la fibrose hépatique.

7.2.2.1 Élastographie transitoire (VCTE, Fibroscan®)

Est une technique échographique non invasive qui mesure la rigidité hépatique (LSM) comme marqueur substitut de la fibrose. Par la propagation d'ondes de cisaillement, elle quantifie la sévérité fibrotique en kilopascals (kPa), avec des valeurs plus élevées indiquant une maladie plus avancée. Chez les patients atteints de stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD), la TE démontre une excellente précision pour détecter la fibrose avancée ($\geq F3$) et la cirrhose ($F4$)(93). Les recommandations actuelles en font un outil de première intention pour la stadification fibrotique grâce à sa reproductibilité, ses résultats rapides et sa capacité à évaluer simultanément la stéatose via le CAP (94). Ses limitations incluent une fiabilité réduite chez les patients obèses ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), en contexte inflammatoire aigu ou de congestion hépatique, situations où l'élastographie par IRM peut être préférée (95). Les seuils optimaux varient selon l'étiologie, avec des valeurs spécifiques à la MASLD de $\geq 8,2 \text{ kPa}$ pour la fibrose significative ($F2$) et $\geq 10,4 \text{ kPa}$ pour la cirrhose ($F4$) (96).

7.2.2.2 L'imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI) et SWE

Est une technique d'élastographie ultrasonore quantitative intégrée aux systèmes d'échographie conventionnels, permettant d'évaluer la rigidité hépatique en mesurant la vitesse de cisaillement (m/s). Cette méthode présente une excellente corrélation avec la fibrose hépatique dans la MASLD, avec une AUC de 0,89-0,92 pour le diagnostic de fibrose significative ($\geq F2$)(97).

La particularité du SWE réside dans sa capacité à générer une cartographie élastographique en temps réel et en couleurs, permettant une évaluation visuelle de l'hétérogénéité tissulaire et

des mesures sur une zone étendue, offrant ainsi une meilleure reproductibilité que les méthodes ponctuelles(50).

7.2.2.3 L'élastographie par résonance magnétique (ERM)

(MRE) est une technique d'imagerie avancée et non invasive qui combine l'IRM avec des ondes de cisaillement mécaniques pour évaluer quantitativement la rigidité hépatique, offrant une précision diagnostique élevée pour la stadification de la fibrose hépatique. En propageant des vibrations basse fréquence (40-60 Hz) à travers le tissu hépatique, la MRE génère des cartographies de rigidité (en kilopascals, kPa) avec une résolution spatiale supérieure à l'élastographie ultrasonore. La MRE démontre des performances exceptionnelles pour détecter la fibrose significative ($\geq F2$; AUROC 0,91-0,97) et la cirrhose (F4 ; AUROC 0,95-0,99), surpassant l'élastographie impulsionnelle (TE) et les biomarqueurs sériques chez les patients obèses (IMC ≥ 30) et ceux atteints de maladie hépatique hétérogène (98,99).

7.2.2.4 Ponction biopsie hépatique (PBH)

Reste la méthode de référence pour le diagnostic histologique de la stéatohépatite métaboliquement associée (MASH) et la stadification précise de la fibrose, (100) offrant une évaluation directe des lésions élémentaires (stéatose, balloonnisation, inflammation lobulaire et fibrose) selon le système de score NAS/CRN. Cependant, son caractère invasif, le risque de complications (douleur 20-30%, saignement 0.5%) et les erreurs d'échantillonnage (discordance de 10-20% pour le staging fibrotique) limitent son utilisation aux cas complexes ou discordants avec les tests non invasifs(101,102). Ses indications sont : (51)

- Diagnostic différentiel : En cas de suspicion de chevauchement avec d'autres maladies hépatiques (hépatite auto-immune...)
- Lorsque les tests non invasifs (TNI) sont discordants ou non concluants (Zone grise).
- Patients à haut risque : notamment ceux avec 02 TNI suggestifs d'une fibrose hépatique.

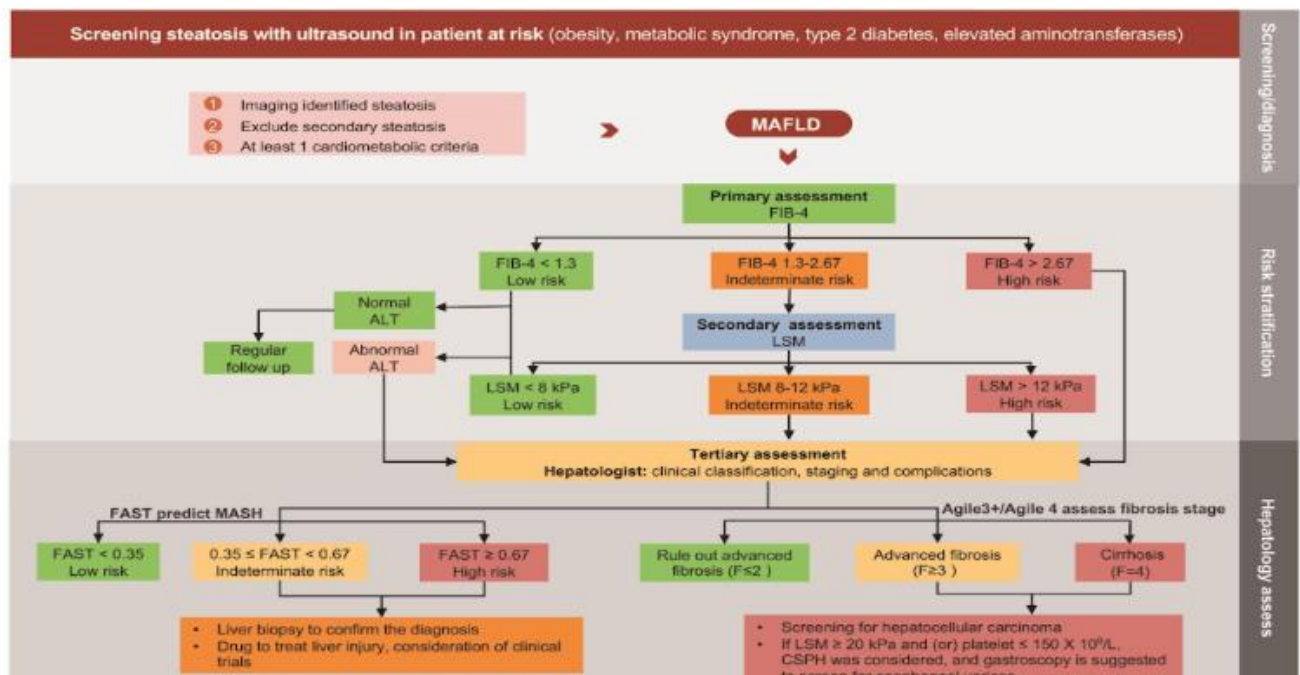


Figure 12: Dépistage, Diagnostic et Évaluation de la Stéatose Hépatique Métaboliquement Associée (MASLD).

7.3 Diagnostics Différentiels de MASLD (Tableau 03)

7.3.1 Maladie Hépatique Alcoolique (ALD) :

- Antécédents : Consommation d'alcool >20 g/jour (homme) ou >10 g/jour (femme).
- Paramètres biologiques : Rapport AST/ALT >2, élévation des GGT, macrocytose.
- Histologie : Fibrose péri veinulaire, corps de Mallory-Denk, infiltration neutrophilique.
- Chevauchement : La MASLD et l'ALD peuvent coexister (« MetALD » selon la nomenclature 2023) (103).

7.3.2 2. Drug-Induced Liver Injury (DILI) : Lésion Hépatique Induite par les Médicaments :

- Association temporelle : Lien chronologique avec des médicaments hépatotoxiques (amiodarone, méthotrexate, tamoxifène)
- Histologie : Stéatose micro vésiculaire, nécrose zonale 3.
- Diagnostic : Un score RUCAM ≥6 suggère une DILI probable.(104)

7.3.3 3. Hépatites Virales (VHB/VHC)

- Sérologie : Antigène HBs positif, anticorps anti-VHC positif.
- Génotype 3 du VHC : Favorise directement la stéatose hépatique
- Chevauchement : Le génotype 3 du VHC mime histologiquement la MASLD mais nécessite un traitement antiviral spécifique.(105)

7.3.4 Troubles Génétiques :

A. Hémochromatose (HFE) (101)

Paramètres biologiques : Ferritine élevée, saturation de la transferrine >45 %.

Test génétique : Mutations C282Y/H63D.

B. Maladie de Wilson (106)

Paramètres biologiques : Céruloplasmine basse, cuivre urinaire des 24 h élevé.

Anneaux de Kayser-Fleischer (examen à la lampe à fente)

C. Déficit en alpha-1 antitrypsine (107)

Paramètres biologiques : Taux d'AAT abaissés, génotype ZZ/SZ.

Histologie : Globules positifs au PAS (acide périodique-Schiff).

7.3.5 Maladies Hépatiques Auto-immunes

A. Hépatite Auto-immune (AIH) (108)

- Auto-anticorps: ANA, ASMA, anti-LKM1.
- Histologie : Hépatite d'interface, infiltration de plasmocytes.

B. Cholangite Biliaire Primitive (PBC)(109)

- Paramètres biologiques : Phosphatase alcaline élevée, AMA positifs ($\geq 1:40$).
- Histologie : Lésions canalaire Florides.

7.3.6 Pathologies Rares Imitant la MASLD

- **Lipodystrophie** : Perte graisseuse généralisée ou partielle associée à une insulino-résistance sévère (110,111).

- **Abêtalipoprotéinémie** : Absence de VLDL, présence d'acanthocytes sur le frottis sanguin (111)...

Tableau 3. Diagnostics différentiels de la MASLD. (112)

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: • 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>MTTP</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.

8 Complications

8.1 Relation de MASLD et risques Cardiométabolique

"Les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) présentent une mortalité globale accrue, les maladies cardiovasculaires constituant une cause majeure de décès. Ces individus démontrent également une prévalence plus élevée de plaques carotidiennes et coronariennes, objectivée par des marqueurs substituts de l'athérosclérose." (113)

Mécanismes Potentiels Liant la NAFLD et les Maladies Cardiovasculaires (MCV)

La résistance à l'insuline (RI) favorise l'oxydation lipidique dans les tissus adipeux et musculaires, augmentant la libération d'acides gras libres (AGL). Ces AGL sont captés par le foie et estérifiés en triglycérides, conduisant à la stéatose hépatique - l'atteinte pathogène initiale (« premier hit »).

En présence de stéatose, une cascade pro-inflammatoire est déclenchée, pilotée par des interactions complexes entre hépatocytes, cellules stellaires, tissu adipeux et cellules de Kupffer. Cette interaction (« multiples seconds hits ») aggrave la lésion hépatique, favorisant la progression de la stéatose vers la nécro-inflammation (NASH), la fibrose et finalement la cirrhose.(114)

Utilisation du Score de Risque de Framingham (FRS) pour Prédire les MCV chez les Patients NAFLD :

Le Score de Risque de Framingham (FRS) est un outil validé pour estimer le risque de maladie cardiovasculaire (MCV). Il intègre le sexe, l'âge, l'hypertension, les taux de cholestérol total et LDL, le statut diabétique et les antécédents tabagiques pour calculer la probabilité sur 10 ans de développer une MCV(115)

Le FRS classe les patients en trois groupes de risque :(116)

- Risque faible (<10 %)
- Risque intermédiaire (10–20 %)
- Risque élevé (>20 %)

8.2 MASLD et Dyslipidémie

8.2.1 Définition

La dyslipidémie est un trouble métabolique caractérisé par des concentrations anormales de lipides ou de lipoprotéines dans le sang, incluant (117) :

- Élévation du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C $\geq$ 130 mg/dL)
- Faible taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C < 40 mg/dL chez l'homme, < 50 mg/dL chez la femme)
- Hypertriglycéridémie (triglycérides à jeun $\geq$ 150 mg/dL)
- Dyslipidémie athérogène : Particules LDL petites et denses (sdLDL) élevées + HDL bas (fréquente dans la résistance à l'insuline/MASLD)

8.2.2 Mécanismes Physiopathologiques Liant la Stéatose et la Dyslipidémie

- La Résistance à l'Insuline comme Facteur Central

- Dysfonction du Tissu Adipeux : La résistance à l'insuline dans le tissu adipeux viscéral augmente la lipolyse, inondant le foie d'acides gras libres (AGL)(118,119)
- Surcharge Hépatique en Lipides : L'excès d'AGL dépasse la capacité d'oxydation mitochondriale, entraînant :
- Lipogenèse de novo (DNL) : Régulée à la hausse par l'insuline via SREBP-1c, convertissant les glucides en triglycérides.(119)
- Stockage des triglycérides : Accumulation de gouttelettes lipidiques, provoquant la stéatose.

- (MASLD) : Mécanismes Lipidiques

Dans un contexte de surnutrition et d'insulinorésistance, les niveaux hépatiques d'acides gras (AG) sont augmentés en raison (135) :

- D'une lipolyse adipocytaire accrue, entraînant une élévation des AG circulants
- D'une stimulation de la lipogenèse de novo (DNL) hépatique

L'excès d'AG ne pouvant être entièrement oxydé, il est orienté vers :

- La synthèse de triglycérides (TG), provoquant une accumulation hépatique
- Une surproduction de VLDL, contribuant à la dyslipidémie athérogène (120).

-Surproduction de VLDL et Dyslipidémie

- Le foie emballe les triglycérides en particules VLDL, entraînant (136)
- Hypertriglycéridémie (élévation des TG sériques)
- Faible taux de HDL-C : dégradation des particules HDL lors du métabolisme des VLDL riches en TG
- LDL petites et denses (sdLDL) : échanges lipidiques entre les VLDL riches en TG et les LDL via la CETP, générant des sdLDL athérogènes.(121)

-Remodelage des Lipoprotéines dans la MASLD

- Dysfonction de la lipase hépatique : Réduit la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides.(122)
- Surproduction d'ApoB : Augmente la sécrétion de VLDL, aggravant la dyslipidémie.(123)

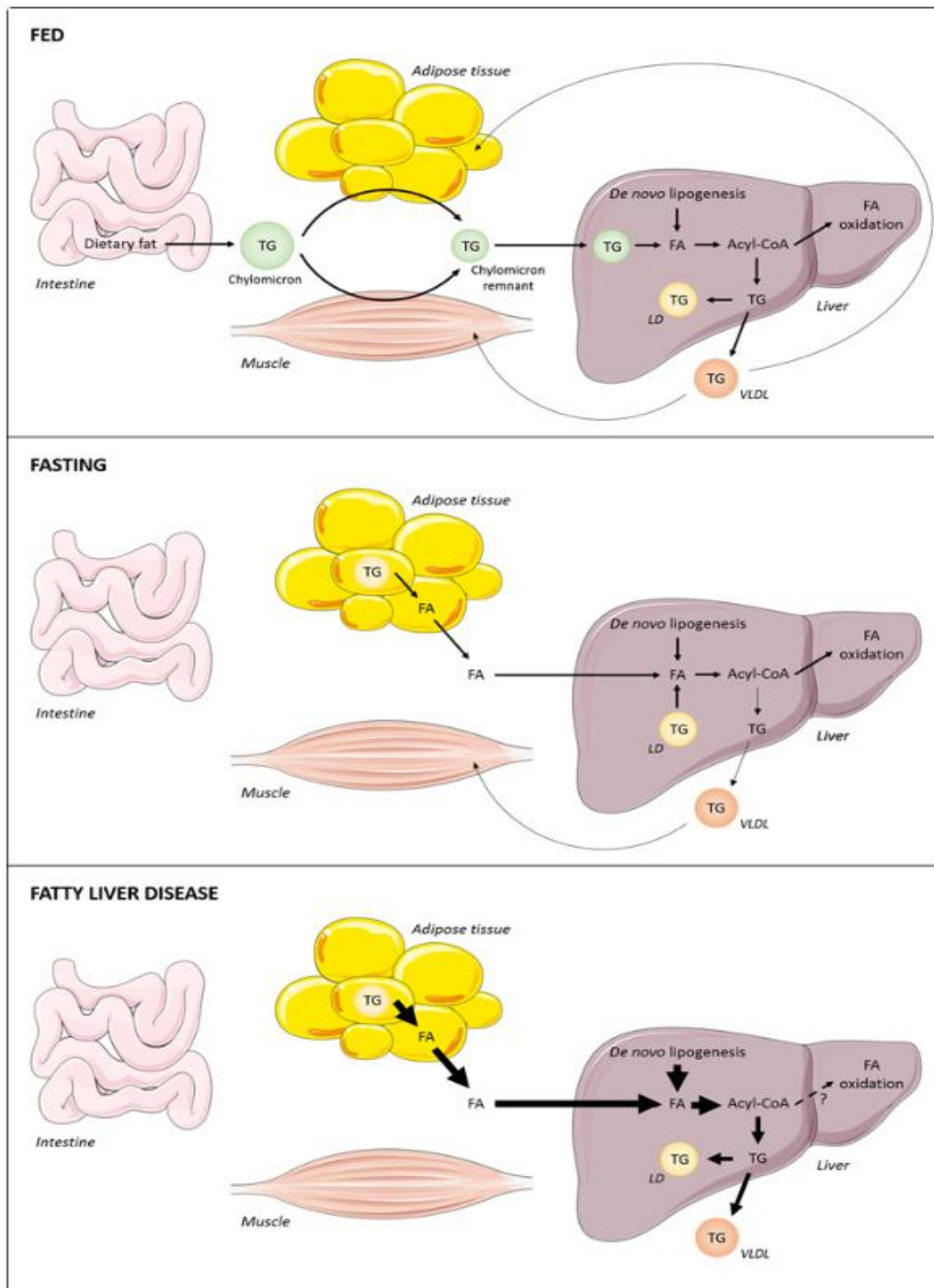


Figure 13: Sources Majeures d'Acides Gras Hépatiques dans la MASLD (120)

8.2.3 Relations Bidirectionnelles entre Dyslipidémie et Stéatose

- Dyslipidémie → Stéatose :

L'hypertriglycéridémie favorise la captation hépatique d'acides gras libres.(124)(Figure 13).

- Stéatose → Dyslipidémie :

La résistance à l'insuline hépatique exacerbe la surproduction de VLDL (125)

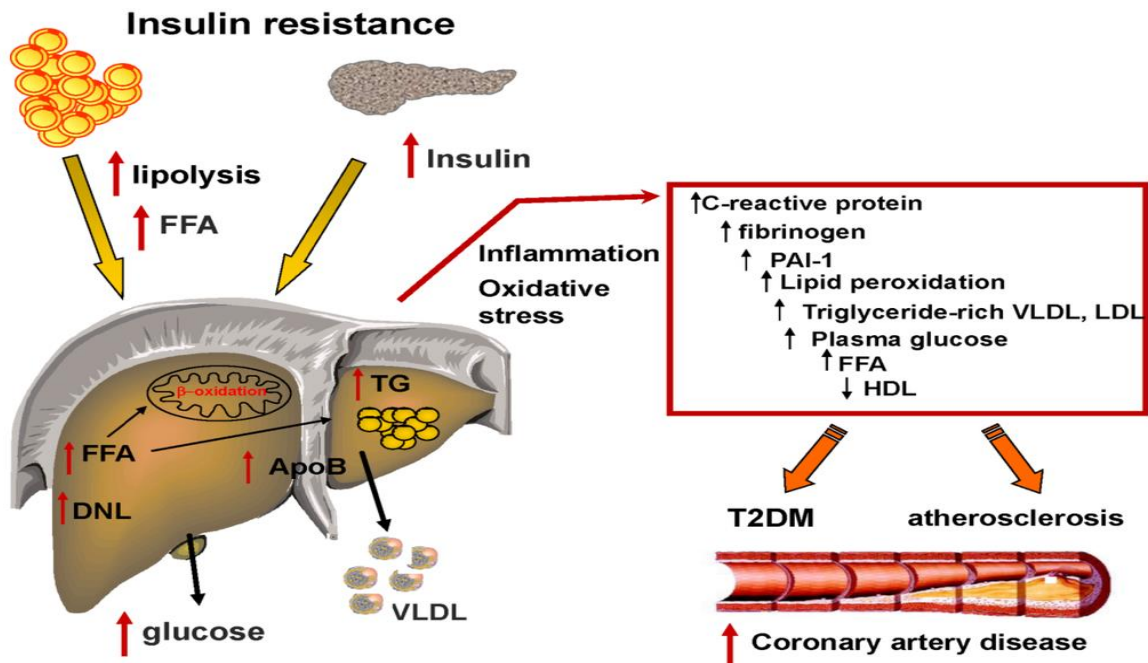


Figure 14 . Relation entre la résistance d'insuline la dyslipidémie et MASLD.

8.2.4 Cholestérol Total :

8.2.4.1 Définition :

Le cholestérol total (CT) représente la somme de toutes les particules cholestérol dans le sang, incluant les lipoprotéines de basse densité (LDL), les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (126). Bien qu'essentiel pour la stabilité membranaire et la synthèse hormonale, un excès de CT contribue à l'athérosclérose et aux troubles métaboliques (127).

8.2.4.2 Pathogénèses :

Une élévation du CT résulte d'une synthèse hépatique accrue (par exemple, une suractivité de la HMG-CoA réductase), d'un apport alimentaire excessif, ou d'une clairance défectueuse (par exemple, des mutations du récepteur LDL dans l'hypercholestérolémie familiale)(128). La résistance à l'insuline - une caractéristique du syndrome métabolique - favorise la

dyslipidémie (LDL/triglycérides élevés, HDL bas), accélérant la déposition lipidique hépatique et la progression de la MASLD (129).

8.2.4.3 Epidémiologie :

À l'échelle mondiale, environ 39 % des adultes présentent un cholestérol total élevé (OMS, 2021). La MASLD affecte 25 à 30 % de la population mondiale, avec une prévalence plus élevée chez les personnes obèses et diabétiques (130). La coexistence d'une hypercholestérolémie et d'une MASLD est fréquente en raison de voies métaboliques partagées (131).

8.2.4.4 Relation avec MASLD :

Il existe une relation épidémiologique et physiopathologique forte entre la MASLD et le métabolisme du cholestérol. Cependant, cette relation est médiée par le profil dyslipidémique complet et le rôle toxique du cholestérol intra-hépatique, bien plus que par le simple dosage du cholestérol total. C'est pourquoi le bilan d'un patient MASLD doit inclure un profil lipidique complet (CT, HDL, LDL, TG) (132)

8.2.5 HDL (High-Density Lipoprotéine) :

8.2.5.1 Définition :

Les HDL sont des lipoprotéines composées d'apolipoprotéine A1 (ApoA1) et de phospholipides qui transportent le cholestérol des tissus périphériques (y compris les parois artérielles) vers le foie pour excrétion - un processus appelé transport inverse du cholestérol (133). Les HDL possèdent également des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et endothélio-protectrices, ce qui en fait un facteur clé de la santé cardiovasculaire et métabolique (134)

8.2.5.2 Epidémiologie :

Faibles taux de HDL (<40 mg/dL chez l'homme, <50 mg/dL chez la femme) sont une caractéristique du syndrome métabolique et sont présents chez 30 à 50 % des patients MASLD (135)

Mondialement, un faible HDL affecte environ 20 à 30 % des adultes, avec une prévalence plus élevée en cas d'obésité, d'insulinorésistance et de diabète de type (136)

Les patients MASLD présentent des taux de HDL plus bas que les individus sains, cette réduction corrélant avec la sévérité de la maladie (137)

8.2.5.3 Physiopathologie des HDL dans la MASLD :

Altération du Transport Inverse du Cholestérol (RCT) : Dans la MASLD, l'efflux de cholestérol hépatique est perturbé par la régulation négative des transporteurs ABCA1/ABCG1, réduisant la formation des HDL(138). Les HDL dysfonctionnelles ne parviennent pas à éliminer l'excès de cholestérol des macrophages, aggravant l'accumulation lipidique hépatique (138).

Inflammation et Stress Oxydatif : Les HDL dans la MASLD deviennent pro-inflammatoires en raison de l'oxydation et de la glycation, perdant leur capacité antioxydante (139). La dysfonction de l'ApoA1 favorise l'inflammation hépatique, contribuant à la stéatohépatite (MASH) (140)

Résistance à l'Insuline et Dysrégulation des Lipoprotéines : La résistance à l'insuline supprime l'activité de la LPL, réduisant la maturation des HDL (141). L'activité accrue de la lipase hépatique dans la MASLD dégrade les particules HDL, abaissant leurs taux circulants (142).

Axe Intestin-Foie et Métabolisme des HDL : La dysbiose intestinale dans la MASLD altère le métabolisme des acides biliaires, compromettant davantage la fonction des HDL (143).

8.2.6 LDL (Low-Density Lipoprotéine) :

8.2.6.1 Définition :

Les LDL sont des particules lipoprotéiques principalement responsables du transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques. Elles sont constituées d'un cœur d'apolipoprotéine B-100 (ApoB-100) entouré de phospholipides et d'esters de cholestérol (144). Des taux élevés de LDL (>100 mg/dL) contribuent à l'athérosclérose et aux maladies métaboliques, car elles déposent le cholestérol dans les parois artérielles et les tissus, y compris le foie (145).

8.2.6.2 Epidémiologie :

Un LDL élevé (>130 mg/dL) affecte environ 30 % des adultes mondialement, avec une prévalence plus élevée dans les populations suivant un régime occidental et présentant un syndrome métabolique (OMS, 2021).

Les patients atteints de MASLD présentent fréquemment des LDL élevées et des particules LDL petites et denses (sdLDL), plus athérogènes (146).

Environ 60 à 70 % des patients MASLD présentent une dyslipidémie, caractérisée par un LDL et des triglycérides élevés avec un HDL bas(147).

8.2.6.3 Physiopathologie des LDL dans la MASLD :

Accumulation Lipidique Hépatique et Surproduction de LDL : La résistance à l'insuline augmente l'activité de la HMG-CoA réductase, stimulant la synthèse hépatique du cholestérol (148). Le foie surproduit des VLDL, qui se convertissent en LDL dans la circulation, aggravant l'hypercholestérolémie (149)

Altération de la Clairance des LDL et Dysfonction des Récepteurs : La régulation négative des récepteurs LDL (LDLR) dans la MASLD réduit la captation des LDL, augmentant leurs taux circulants (150). Les LDL oxydées (ox-LDL) s'accumulent dans les hépatocytes, favorisant la stéatose et l'inflammation (151).

LDL Petites et Denses (sdLDL) et Risque Cardiovasculaire Accru : La résistance à l'insuline augmente les sdLDL, plus sujettes à l'oxydation et à la formation de plaques artérielles (152). Les patients MASLD présentent des taux plus élevés de sdLDL, corrélés avec la progression fibronique (153).

Axe Intestin-Foie et Métabolisme des LDL : La dysbiose intestinale dans la MASLD augmente les lipopolysaccharides bactériens (LPS), qui favorisent l'inflammation et l'oxydation des LDL(154).

8.2.7 Triglycérides

8.2.7.1 Définition :

Les triglycérides (TG) sont des molécules lipidiques constituées d'un glycérol et de trois acides gras, formant la principale réserve d'énergie de l'organisme. Ils sont principalement transportés dans le sang par les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et les chylomicrons. Un taux élevé de triglycérides (hypertriglycéridémie) est un marqueur clé de la dyslipidémie athérogène, souvent associée à un risque cardiométabolique accru(155).

8.2.7.2 Pathogenèses :

L'élévation des triglycérides plasmatiques résulte d'un déséquilibre entre la production et le catabolisme des lipoprotéines riches en TG. La **résistance à l'insuline** joue un rôle central en favorisant la lipolyse accrue dans le tissu adipeux, augmentant le flux d'acides gras libres vers le foie qui servent de substrat à la synthèse des TG, et la surproduction hépatique de VLDL. Parallèlement, une activité réduite de la lipoprotéine lipase (LPL), l'enzyme clé du catabolisme des TG, contribue à leur accumulation (156). Dans le contexte de la MASLD, cet afflux lipidique excessif dépasse la capacité d'oxydation et d'exportation du foie, conduisant à une accumulation toxique de lipides intra-hépatocytaires (lipotoxicité) (157)

8.2.7.3 Epidémiologie :

L'hypertriglycéridémie (définie par un taux de TG ≥ 150 mg/dL ou 1,7 mmol/L) est un trouble lipidique très répandu, touchant environ 25 à 30 % de la population adulte mondiale(158). Sa prévalence est particulièrement élevée chez les patients atteints de MASLD, où elle peut concerner jusqu'à 70 % des individus (158). Cette forte coexistence s'explique par le partage des facteurs de risque communs, tels que l'obésité, l'insulinorésistance et le syndrome métabolique.

8.2.7.4 Relation avec MASLD :

D'une part, une élévation des TG reflète un état de surcharge hépatique en acides gras, alimentant directement la stéatose et favorisant la progression vers la stéatohépatite (MASH) via les mécanismes de lipotoxicité (159).

D'autre part, le foie stéatosique présente une fonction altérée, avec une capacité réduite à sécréter les TG sous forme de VLDL. Bien que contre-intuitif, cela peut parfois entraîner une accumulation encore plus importante de lipides dans le foie, tout en contribuant à la production de VLDL de petite taille et plus athérogènes, exacerbant ainsi le profil dyslipidémique global (160).

8.2.8 Non-HDL Cholestérol

8.2.8.1 Définition

Le non-HDL cholestérol (non-HDL-C) représente la somme du cholestérol contenu dans toutes les lipoprotéines athérogènes, incluant les lipoprotéines de basse densité (LDL), les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les lipoprotéines (a)(161). Calculé simplement par la différence entre le cholestérol total et le HDL-cholestérol, il est considéré comme un marqueur supérieur au LDL-cholestérol pour évaluer le risque cardiovasculaire résiduel, particulièrement dans le contexte de la dyslipidémie mixte fréquente dans le syndrome métabolique et la MASLD (162).

8.2.8.1 Pathogénèse

L'élévation du non-HDL-C dans la MASLD est principalement pilotée par l'insulinorésistance et la surproduction hépatique de lipoprotéines riches en triglycérides, notamment les VLDL (163). L'insulinorésistance entraîne une augmentation du flux d'acides gras libres vers le foie, stimulant la synthèse et la sécrétion de VLDL. Ces particules VLDL subissent ensuite un remodelage dans la circulation, contribuant à un pool accru de lipoprotéines athérogènes (IDL, LDL petites et denses) dont le cholestérol est capté par le non-HDL-C. Contrairement au LDL-C, le non-HDL-C intègre ainsi l'ensemble du spectre des lipoprotéines pro-athérogènes, reflétant mieux la charge lipidique globale (164).

8.2.8.2 Epidémiologie

La prévalence d'un taux élevé de non-HDL-C est considérable dans la population générale et encore plus marquée chez les patients atteints de MASLD. Une méta-analyse récente indique qu'environ 40 à 60% des patients avec MASLD présentent un non-HDL-C élevé selon les seuils des guidelines (165). Cette forte prévalence s'explique par la physiopathologie partagée,

l'insulinorésistance conduisant simultanément à la stéatose hépatique et à la dyslipidémie athérogène caractérisée par un non-HDL-C élevé et un HDL-C bas(166).

8.2.8.3 Relation avec MASLD

Un non-HDL-C élevé reflète un excès de lipoprotéines athérogènes qui favorise l'accumulation de lipides dans le foie, contribuant à la stéatose et à la lipotoxicité (132). Inversement, le foie stéatosique, en état de stress métabolique, présente une capacité altérée à éliminer les lipoprotéines riches en triglycérides, perpétuant l'élévation du non-HDL-C (167). Ce cercle vicieux aggrave conjointement le risque de progression de la maladie hépatique et le risque cardiovasculaire.

8.2.9 Cholestérol Résiduel

8.2.9.1 Définition

Le cholestérol résiduel (RC) représente le cholestérol contenu dans les lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) après leur délipidation partielle, incluant principalement les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les résidus de chylomicrons (168). Également appelé "cholestérol des résidus", il est calculé par la formule : $RC = \text{Cholestérol Total} - (\text{HDL-C} + \text{LDL-C})$. Le RC est reconnu comme un marqueur indépendant et puissant du risque cardiométabolique, particulièrement dans les états d'hypertriglycémie post-prandiale (169).

8.2.9.2 Pathogénèse

L'accumulation du cholestérol résiduel résulte principalement d'un défaut de clairance des lipoprotéines riches en triglycérides due à une activité diminuée de la lipoprotéine lipase (LPL) et/ou à une compétition accrue pour leur catabolisme (167). Dans la MASLD, l'insulinorésistance aggrave ce phénomène en induisant une surproduction hépatique de VLDL et en inhibant l'activité de la LPL. Les particules résiduelles, particulièrement athérogènes en raison de leur richesse en cholestérol et de leur capacité à pénétrer la paroi artérielle, s'accumulent alors dans la circulation (170). De plus, leur clairance hépatique via les récepteurs LDL et LDLR-related protein 1 (LRP1) peut être altérée dans la stéatose hépatique, contribuant à leur persistance plasmatique (168).

8.2.9.3 Épidémiologie

Des études épidémiologiques récentes montrent qu'un taux élevé de cholestérol résiduel est extrêmement fréquent chez les patients atteints de MASLD. Une étude transversale incluant plus de 10 000 individus a révélé que les patients avec MASLD avaient des concentrations de RC significativement plus élevées que les contrôles, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'IMC (171). Environ 50 à 70% des patients avec MASLD présentent une élévation du RC (> 30 mg/dL), faisant de ce paramètre un trait caractéristique de la dyslipidémie associée à cette maladie (172).

8.2.9.4 Relation avec MASLD

Un RC élevé favorise l'accumulation de lipides hépatiques en fournissant une source supplémentaire d'acides gras et de cholestérol au foie, contribuant à la stéatose et à la lipotoxicité (158). Inversement, la stéatose hépatique, caractérisée par une insulinorésistance

sévère et une inflammation de bas grade, produit davantage de VLDL et élimine moins efficacement les résidus, entretenant l'hypercholestérolémie résiduelle(166).

8.2.10 VLDL

Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) sont des particules lipoprotéiques synthétisées par le foie, dont la fonction principale est le transport des triglycérides endogènes vers les tissus périphériques.(170)

Une élévation de la concentration des VLDL ou des triglycérides (qui en sont le reflet indirect) est extrêmement fréquente dans la MASLD(173)

La relation entre les VLDL et la MASLD est **bidirectionnelle et causale**.(174)

- **La MASLD → ↑ VLDL** : Un foie stéatosique et insulino-résistant est une "usine" hyperactive de production de VLDL.
- **Les VLDL → Aggravation de la MASLD** : Bien que l'exportation de triglycérides via les VLDL soit un mécanisme de défense, la surproduction chronique et le remodelage des VLDL en particules résiduelles contribuent à la dyslipidémie et peuvent, dans certains cas, favoriser une inflammation systémique et hépatique de bas grade.

8.2.11 Ratio TG/HDL-C

Le ratio triglycérides/HDL-cholestérol (TG/HDL-C) s'est imposé comme un marqueur clinique robuste et facilement calculable de la dyslipidémie athérogène et de l'insulino-résistance sous-jacente, qui sont au cœur de la physiopathologie de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD). Un ratio élevé reflète un double déséquilibre lipidique : une surproduction hépatique de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL) et une baisse du cholestérol protecteur HDL(175,176). Des études récentes valident son utilité pronostique, un ratio TG/HDL-C > 1.5 (en mmol/L) ou > 2.0 (en mg/dL) étant significativement associé à un risque accru de présence et de sévérité de la MASLD, indépendamment de l'IMC(176). Ce ratio intègre ainsi en un seul indicateur la charge lipidique athérogène et le dysfonctionnement métabolique hépatique, en faisant un outil de dépistage précieux en pratique courante pour identifier les patients à haut risque hépatique et cardiovasculaire justifiant une exploration plus poussée(166).

8.2.12 Ratio Non-HDL/HDL

Le ratio Non-HDL-C/HDL-C, ou indice athérogène, est un marqueur lipidique intégratif qui offre une évaluation globale du bilan entre les lipoprotéines pro-athérogènes et anti-athérogènes. Le Non-HDL-C (cholestérol total - HDL-C) représente la somme du cholestérol contenu dans l'ensemble des lipoprotéines athérogènes, incluant les LDL, les VLDL et les lipoprotéines résiduelles, ce qui en fait un indicateur plus complet que le LDL-C isolé, particulièrement en contexte de dyslipidémie mixte(177). Dans la MASLD, l'insulino-résistance hépatique entraîne une surproduction de VLDL (163) directement le numérateur (Non-HDL-C), tandis qu'elle est fréquemment associée à un HDL-C abaissé,

réduisant le dénominateur. Ce double impact explique la forte élévation de ce ratio (> 2.5) chez les patients atteints de MASLD. Sa valeur pronostique est robuste ; un ratio élevé est corrélé à la sévérité de la stéatose et au risque de fibrose hépatique(178)

8.2.13 LDL/HDL

Le ratio LDL/HDL est un indicateur lipidique simple, calculé en divisant la concentration de cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) par celle de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité). Il reflète l'équilibre entre les particules athérogènes (LDL) et anti-athérogènes (HDL) (161)

Dans le contexte de la MASLD, le ratio LDL/HDL peut avoir une utilité limitée par rapport à d'autres marqueurs lipidiques. En effet, la MASLD est caractérisée par une dyslipidémie athérogène spécifique, incluant une augmentation des triglycérides, une diminution du HDL-C, et une prédominance de particules LDL petites et denses. Le ratio LDL/HDL, bien que corrélé au risque cardiovasculaire, ne capture pas entièrement ces anomalies (179).

8.2.14 Ratio Cholestérol Total / HDL

Le ratio Cholestérol Total / HDL (CT/HDL) est un marqueur lipidique établi, calculé en divisant la concentration de cholestérol total par celle du cholestérol HDL. Il représente l'équilibre entre le pool complet des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B et la fraction anti-athérogène portée par les HDL(180).

En dehors de son rôle dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, le ratio CT/HDL présente un intérêt dans la caractérisation de la sévérité hépatique de la MASLD, plusieurs études ont identifié le ratio CT/HDL comme un marqueur potentiel de fibrose hépatique significative dans la MASLD. Une étude transversale a démontré qu'un ratio CT/HDL élevé était indépendamment associé à une fibrose avancée (stades F3-F4) évaluée par élastographie (181).

9 Approches Thérapeutiques de la MASLD : Stratégies actuelles et émergentes

La prise en charge de la stéatose hépatique métaboliquement associée (MASLD) repose sur une approche multidisciplinaire ciblant les facteurs métaboliques sous-jacents et les lésions hépatiques spécifiques. Les stratégies thérapeutiques validées et émergentes comprennent :

9.1 Interventions sur le Mode de Vie

Perte de poids graduelle (5-10% du poids corporel) : Améliore la stéatose et l'inflammation hépatique (182).

Régime méditerranéen et activité physique régulière : Réduction de l'insulinorésistance et des marqueurs hépatiques (183).

9.2 Prise en Charge des Comorbidités Métaboliques

Optimisation du contrôle glycémique : Metformine, agonistes du GLP-1 (liraglutide, sémaglutide) démontrant une amélioration histologique (184)

Traitement de la dyslipidémie : Statines (atorvastatine, rosuvastatine) sûres et recommandées dans la MASLD(185).

9.3 Pharmacothérapie Spécifique **Resmetirom**

Le Resmetirom représente une avancée thérapeutique majeure en étant le premier médicament approuvé par la FDA spécifiquement pour le traitement de la MASH avec fibrose modérée à avancée(stades F2-F3). Ce thyroïmimétique oral cible sélectivement le récepteur β de l'hormone thyroïdienne dans le foie, un acteur clé du métabolisme hépatique. Son activation entraîne une réduction de la synthèse hépatique *de novo* des acides gras, une augmentation de l'oxydation des graisses et une baisse du cholestérol LDL, attaquant ainsi plusieurs mécanismes physiopathologiques centraux de la MASH(186).

9.4 Prise en Charge de la Fibrose Avancée

Surveillance rapprochée du carcinome hépatocellulaire et des varices œsophagiennes

Évaluation de la transplantation hépatique pour la cirrhose décompensée (187).

MATERIELS ET METHODES

Objectifs :

Objectif principal :

Déterminer le profil lipidique des DT2 et son association avec la MASLD.

Objectifs secondaires :

- Identification des facteurs de risque cliniques, biologiques et anthropométriques de la dyslipidémie
- Corrélation entre dyslipidémie et les résultats du score FLI
- Analyser la contribution du syndrome métabolique au risque de MASLD.

10 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective analytique

11 . 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.

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

12 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

13 Période de l'étude :

Notre étude s'est déroulée du janvier 2025 jusqu'à septembre 2025.

14 Taille de l'échantillon :

Pour atteindre notre objectif nous avons inclus 200 patients : l'estimation de la proportion de la population a été calculée avec un niveau de confiance de 95% par la formule suivante :

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

$$Z = 1,96$$

$$P = 0,7$$

$$M = 0,07$$

15 Recueil et source des données

La collecte des cas a été exhaustive 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 recrutés sont parmi ceux consultant au sein de l'unité d'exploration, les anciens hospitalisés du service de médecine interne du CHU de Tlemcen, ainsi que ceux référés par d'autres services ou d'autres établissements

16 Protocole de l'étude

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

16.1 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.

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.
- Mesure de l'index de masse corporelle (IMC) .
- Prise de la pression artérielle.
- Rechercher cliniquement les signes évocateurs d'une hépatopathie chronique et d'une : hépatomégalie, splénomégalie, angiomes stellaires, ascite, troubles de la coagulation, ictère, signes d'encéphalopathie hépatique...

Examens complémentaires biologiques

- Glycémie veineuse à jeun et HbA1c
- FNS
- Bilan hépatique : transaminases, YGT, PAL, TP, albuminémie
- Bilan lipidique : Cholestérol total, HDLc, LDLc et TG où le LDLc était calculé par la formule, Ration TG/HDL-c, NONHDL-C/HDL-C.
- Bilan rénal : urée et créatinine.

16.2 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 G

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

16.3 Troisième étape :

Calcul des différents score biologiques :

Dépistage de la stéatose hépatique

17 Définitions des paramètres de l'étude

17.1 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 mmHg. Les patients étaient classés selon la classification de l'ESH 2018

17.2 L'IMC (BMI) :

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) ou Body Mass Index (BMI) est une mesure statistique simple qui met en relation le poids et la taille d'un individu. Il est calculé selon la formule :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / (\text{taille (m)})^2 \quad (188)$$

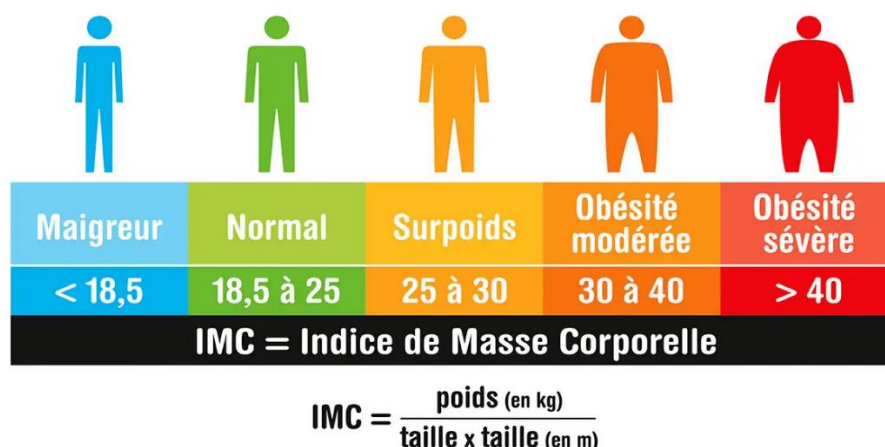


Figure 15 Classification de L'IMC selon OMS(188)

17.3 Tour de taille :

Le **tour de taille** est une mesure anthropométrique simple qui évalue la graisse abdominale, plus spécifiquement la graisse viscérale. C'est un indicateur de risque pour la santé indépendant et même plus puissant que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) pour prédire le risque de développer des maladies cardiométaboliques. Selon les recommandations de l'IDF, a été considéré élevé s'il était ≥ 80 cm pour une femme et ≥ 94 cm pour un homme , et aussi de l'ATP III femme > 88 cm ; homme > 102 cm (189)

17.4 Diabète type 2(DT2) :

Est défini par une hyperglycémie chronique : Glycémie à jeun ≥ 1.26 g/L (7.0 mmol/L) ou s'il avait des antécédents de maladie.

17.5 Dyslipidémie :

Outre la présence d'une anomalie lipidique isolée (TG, HDL-C), un diagnostic global d'hyperlipidémie était également posé si le patient avait des antécédents connus de dyslipidémie ou si son profil lipidique nécessitait une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

- **Hypertriglycéridémie** : (TG) sérique $\geq 1,7$ mmol/L (ou 150 mg/dL).
- **HDL-C bas** : (HDL-C) $< 1,03$ mmol/L (40 mg/dL) chez les hommes et $< 1,29$ mmol/L (50 mg/dL) chez les femmes.

- **(LDL-C) :** Les valeurs de LDL-C ont été interprétées et classées non pas selon un seuil fixe unique, mais en fonction des cibles thérapeutiques spécifiques au niveau de risque cardiovasculaire de chaque patient(190)
- **Non-HDL-Cholestérol :** Le Non-HDL-C, reconnu comme un marqueur athérogène crucial, a été calculé selon la formule : **Non-HDL-C = Cholestérol Total (CT) - HDL-C** (190) :
 - ✓ < 3,4 mmol/L (130 mg/dL) pour les patients à risque modéré.
 - ✓ < 2,6 mmol/L (100 mg/dL) pour les patients à risque élevé.
 - ✓ < 2,2 mmol/L (85 mg/dL) pour les patients à risque très élevé.
- **Cholestérol Résiduel (ChR) :** a été calculé à l'aide de la formule : Cholestérol Résiduel = Cholestérol Total - HDL-C - LDL-C.
- **NONHDL-C/HDL-C :** un seuil > 3.0 indiquant un risque cardiométabolique et hépatique significativement accru dans la MASLD. Pour son Codage sur SPSS on a utilisé cette division : Faible risque <2, risque moyen 2-3, Risque élevé 3-5 et risque très élevé >5. (191)
- **LDL-C/HDL-C :** Avec des seuils établis à <2,0 (optimal), 2,0-3,0 (risque modéré) et >3,0 (risque élevé)(192)
- **ChT/HDL :** Ratio CT/HDL = Cholestérol Total (en mmol/L ou mg/dL) / Cholestérol HDL (dans la même unité), l'étude de Framingham le divise comme suit (193):

Faible risque : <5, Risque moyen 5-6, risque élevé : > 6

17.6 Risque Cardiovasculaire (RCV) :

L'évaluation du risque cardiovasculaire a été réalisée à l'aide des algorithmes standardisés recommandés par la Société Européenne de Cardiologie (ESC)(194), adaptés à la classe d'âge des patients : Pour les patients âgés de 40 à 69 ans : Le risque a été calculé à l'aide du score SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2). Cet algorithme estime le risque à 10 ans d'un premier événement cardiovasculaire fatal et non fatal. Il intègre les variables cliniques et biologiques suivantes : Sexe, âge, statut tabagique (fumeur ou non-fumeur), Pression artérielle systolique, Rapport Cholestérol Total / HDL-C (CT/HDL-C) La présence ou l'absence d'un diabète sucré Le taux d'HbA1c (pour les patients diabétiques) Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). Les patients ont été répartis en quatre catégories de risque basées sur les résultats du score :

- Risque cardiovasculaire bas

- Risque cardiovasculaire modéré
- Risque cardiovasculaire élevé
- Risque cardiovasculaire très élevé

Conformément au modèle, le calcul a été calibré pour tenir compte du niveau de risque cardiovasculaire propre au pays où l'étude a été conduite (pays à risque bas, modéré, haut ou très haut).

Pour les patients âgés de 70 ans et plus :

L'algorithme SCORE2-OP (*SCORE2 - Older Persons*), spécifiquement validé pour cette tranche d'âge, a été appliqué. Il utilise les mêmes variables que le SCORE2 mais est calibré pour fournir une estimation plus précise du risque chez les personnes âgées.

Tableau 4. Evaluation du RCV global. (195)

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%

17.7 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 (leurs méthodes de calculs et les normes utilisées sont citées dans la partie théorique, chapitre diagnostic de sévérité).

18 Plan d'Analyse Statistique : Méthodologies

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 27.0.

- **Analyses descriptives** : Pour décrire la cohorte, les variables qualitatives sont présentées en effectifs/fréquences et les quantitatives par leurs paramètres descriptifs, avec représentations graphiques (n=200 observations).
- **Analyses bivariées** : Pour identifier les associations, les tests de χ^2 (qualitatif), Student ou Mann-Whitney (quantitatif) sont employés, avec un seuil de significativité à $p < 0,05$. Le diagnostic de référence repose sur l'échographie (MASLD).
- **Analyse multivariée** : Pour contrôler les facteurs confondants, une régression logistique est utilisée, incluant les variables cliniquement pertinentes ou associées en bivarié ($p \leq 0,20$).
- **Performance diagnostique** : Pour évaluer la précision des scores, la courbe ROC (via SPSS) et l'indice de Youden [$J = (Se + Sp) - 1$] sont calculés, où un AUC ou un J proche de 1 indique une excellente discrimination.
- **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.

ETUDE DESCRIPTIVE

19 Description de la population

L'échantillon de cette étude est composé de 200 patients. Les participants présentent un âge moyen de 58,55 ans (Écart-type : 11,42), avec une étendue de 31 à 77 ans. La répartition selon le sexe montre une légère prédominance féminine, les femmes représentant 51,5 % de l'effectif total (sex-ratio H/F = 0,94).

Figure 16. Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âges.

L'ensemble de la population		Effectifs	Pourcentage (%)
Sexe	HOMME	97	48,5%
	FEMME	103	51,5%
Age du patient (regroupé par tranches) (Ans)	31 – 42	17	9%
	43 – 53	41	21%
	54 – 65	84	42%
	66 – 76	47	23%
	77+	11	5%

20 Données anthropométriques

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de la cohorte s'élevait à 28,79 kg/m² (DS : [valeur]), avec des valeurs extrêmes atteignant 52,80 kg/m², correspondant à un diagnostic d'obésité morbide de grade III (**voir Tableau 4**). Une prévalence élevée d'obésité abdominale a été observée, affectant 86,0 % de l'échantillon selon les critères de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) et 70,0 % selon ceux du Programme National d'Éducation sur le Cholestérol (ATP III). Le pourcentage d'obésité androïde chez les femmes augmente, passant de 58,1 % à 67,1 %, tandis qu'il diminue chez les hommes, de 41,9% à 32,9 % respectivement (**Voir Tableau 5**).

Tableau 5 . Données anthropométriques.

		Moyenne	Min	Max	ET
Poids (Kg)		80,95	48	155	17,11
Taille (m)		1,67	1,45	1,97	0,087
IMC (Kg/m²)		28,79	18,69	52,80	5,80
TT (cm)	HOMME	101,40	72	150	12,66
	FEMME	104,00	71	150	13,01

Tableau 6 . Variations du périmètre abdominal en fonction du sexe.

TT (cm)		N	%
IDF	FEMMES >80cm	100	58,1%
	HOMMES >94cm	72	41,9%
	TOTAL	172	86,0%
ATP	FEMMES >88cm	94	67,1%
	HOMMES >102cm	46	32,9%
	TOTAL	140	70,0%

21 : Facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques :

21.1 HTA, obésité, syndrome métabolique et tabac :

21.1.1 HTA

L'hypertension artérielle est présente chez 55 % des patients (**Voir Tableau 4**). La moyenne de la PAS est de 131,55 mmHg $\pm$ 19,05 et celle de la PAD de 77,34 mmHg $\pm$ 12,06 (**Voir Tableau 6**). Parmi les patients hypertendus, 62,5 % présentent une tension artérielle optimale, normale ou normale haute (**voir Tableau 6**).

Tableau 7 . Facteurs de RCV.

FDRCM	N	%
HTA	110	55,0 %
Dyslipidémie	83	41,5 %
Obésité	48	24,0 %
Surpoids	77	38,5 %
Tabac	15	7,5 %
Syndrome métabolique		
IDF	163	81,5 %
ATPIII	169	84,5 %

21.1.2 BMI :

Un BMI supérieur à 25 kg/m² est observé chez 73,5 % de la population, dont 24 % sont obèses. Parmi les 103 femmes, 47,5% sont obèses, contre 21,64 % des hommes (Voir Tableaux 4,7).

21.1.3 Syndrome métabolique :

La majorité de la population étudiée présente un syndrome métabolique, avec une prévalence de 81,5 % selon les critères de l'IDF et 84,5 % selon ATP.

21.1.4 Tabac :

Le tabagisme a été observé exclusivement chez les hommes, représentant 7,5% de l'ensemble des cas hommes.

Tableau 8 . Les grades de HTA chez les patients hypertendus.

	N	%
TA optimale	33	16,5%
TA normale	56	28,0%
TA normale haute	36	18,0%
HTA grade 1	19	9,5%
HTA garde 2	11	5,5%
HTA garde 3	3	1,5%
HTA systolique isolée	41	20,5%

Tableau 9. La variabilité des chiffres de TA.

	Moyenne	Min	Max	ET
Systolique	131,55	94	188	19,05
Diastolique	77,34	50	113	12,06

Tableau 10. La répartition de l'IMC en population générale et selon le sexe.

IMC	Hommes	Femmes
18≤IMC< 25(26,5%)	32(32,9%)	21(20,38%)
25≤IMC<30(38,5%)	44(45,3%)	33(32,03%)
30≤IMC<35(24,0%)	16(16,49%)	32(31,06%)
35≤IMC<40(5,5%)	1(1,03%)	10(9,7%)
40>IMC (5,5%)	4(4,1%)	7(6,79%)

22 Dyslipidémie :

Tableau 11. Les taux moyens des paramètres du bilan lipidique.

	Moyenne	Min	Max	ET
Ch T	1,54	0,79	2,63	0,35
HDLc	0,41	0,05	0,97	0,12
LDLc	0,84	0,10	1,97	0,32
TG	1,43	0,32	6,03	0,78
Non HDL	1,12	0,34	2,30	0,36
Ch résiduel	0,28	0,00	1,21	0,15
ChT/HDL	4,13	1,35	38,00	2,89
Non hdl /HDL	3,13	0,35	37,00	2,89
LDL/HDL	2,34	0,10	30,20	2,33

Tableau 12. La fréquence et type d'anomalie du bilan lipidique.

	N(effectif)	%
Ch T		
<1,54 Normal	101	50,5%
1,54-1,93 Normal élevé	77	38,5%
1,94-2,32Modérément élevé	14	7%
2,33-2,70Élevé	8	4%
CH résiduel (198)		
<0,8	194	97%
>0,8	4	2%

HDLc			
	<0,4 H	60	30,2%
	<0,5 F	73	36,7%
LDLc			
	<0,55	41	20,5%
	0,55-0,70	29	14,5%
	0,70-1	71	35,5%
	>1	58	29%
TG			
	>1,50	71	35,5%
Non HDL			
	<0,85	43	21,5%
	0,85 ≤ NonHDL <1	37	18,5%
	1 ≤ NonHDL ≤ 1,30	66	33%
	Non HDL > 1,30	53	26,5%
Non HDL/HDL			
	<2 Faible risque	57	28,5%
	2 ≤ x < 3 risque modéré	60	30%
	3 ≤ x < 5 Risque élevé	69	34,5%
	>5 Risque très élevé	13	6,5%
LDL/HDL			
	<2 Optimal	98	49 %
	2 ≤ x < 3 faible risque	61	30,7 %
	>3 Risque élevé	40	20,1 %
CHt/HDL			
	< 3 faible risque	54	27%
	3-4,5 risque modéré	90	45%
	>4,5 risque élevé	55	27,5%

La dyslipidémie était présente chez 41,3 % des patients, avec une hypercholestérolémie observée dans 11 % des cas et un taux de HDL bas chez plus de 66,5 % des patients, chez les hommes 30,2% tandis que chez les femmes 36,7%. Un taux de LDL inférieur à 1 g/l a été retrouvé chez 70 % des patients, et inférieur à 0,7 g/l dans 35 % des cas. En revanche, l'hypertriglycéridémie a été constatée chez 35,5 % des patients. Le taux de Non-HDLc était supérieur à 1,31 chez 53 patients (soit 26,5 %), le ration NONHDL/HDL montre un profil lipidique préoccupant avec seulement 1/4 des patients à faible risque, aussi le ratio LDL/HDL montre 20% des patient avec un risque élevé, CHt/HDL donne 27,5% des patient à haut risque . Cette distribution justifie un dépistage systématique de la MASLD (**Voir Tableau 12**). Les valeurs moyennes des différents composants du bilan lipidique sont présentées dans le **Tableau 11**.

23 Caractéristiques du diabète :

Un diabète inaugural a été diagnostiqué chez 19 patients (soit 9,5% %), avec un âge moyen au moment du diagnostic de ans. La moyenne des glycémies à jeun (GAJ) était de 1,55 g/L $\pm$ 0,72, dont 53,5 % des patients présentaient une hyperglycémie matinale (**Voir Tableaux 12, 13 Et 14**). HbA1c était dans les objectifs chez 33,5 % des patients (**Tableau 14**), tandis qu'elle était perturbée dans près de la moitié des cas. La moyenne de l'hémoglobine A1c était de 8,31 % $\pm$ 2,07.

Tableau 13. 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)	8,65	0	44	7,89
GAJ	1,55	0,43	6,17	0,72
HbA1c	8,31	4,70	15,60	2,07

Tableau 14 . La répartition des patients selon le début du diabète.

	N	%
Diabète inaugural	19	9,5%
Diabète 1-10ans	106	53%
Diabète> 10 ans	74	37%

Tableau 15. Les perturbations de la GAJ et de l'HbA1c.

	N	%
GAJ		
<1,10g/l	38	19%
1,10-1,26g/l	41	20,5%
>1,26g/l	107	53,5%
Hb1Ac		
<7%	67	33,5%
7-8%	33	16,5%
>8%	99	49,5%

24 Evaluation du risque cardio-vasculaire

Tableau 16. Catégories du risque cardiovasculaire selon le Score2 diabète et le Score2_OP.

	N	%
Score2 diabète (165)		
Faible risque CV	7	3,5%
Risque CV modéré	16	8%
Haut risque CV	56	28%
Très haut risque CV	86	43%
Score2_OP (33)		
Risque CV très élevé	33	100%

Tableau 17. Variabilités des Score2 diabète et Score2_OP.

	Moyenne	Min	Max	ET
Score2 diabète	23,35	2,97	92,42	14,53
Score2_OP	34,59	23,72	61,24	8,89

La majorité des patients diabétiques présentent un risque cardiovasculaire élevé plus de 70 % se situent dans les catégories "haut" et "très haut risque". En revanche, les catégories "faible" et "modéré" sont très peu représentées (seulement 11,5 % au total). Cela indique que les patients diabétiques inclus sont globalement une population à haut risque cardiovasculaire (**Voir Tableau 16**)

Tous les patients évalués selon le Score2_OP appartient directement à la catégorie très haut risque cardiovasculaire, confirmant la sévérité de ce sous-groupe (**Voir Tableau 15**).

25 Exploration biologique hépatique

Tableau 18. Les perturbations du bilan Hépatique.

	N	%
ASAT(TGO)>normes labo	16	8%
ALAT(TGP) >33(H),>25(F)	65	32,5%
PAL> normes Labo	7	3,5%
YGT >normes Labo	12	6%
TP<70%	2	2%

Tableau 19. Les données du bilan hépatique.

	Moyenne	Min	Max	ET
ASAT(TGO)	23,84	2,00	81,50	9,88
ALAT(TGP)	26,54	4,00	154,00	16,53
PAL	118,08	34,0 0	768,33	85,23
YGT	30,03	7,32	189,90	21,79
TP	93,35	30	100	9,59

Environ 1 patient sur 3 présente une perturbation du bilan hépatique. L'anomalie la plus fréquente est l'élévation des ALAT/TGP (32,5 %), ce qui traduit principalement une atteinte cytolytique hépatique.

Les perturbations de l'ASAT (8 %), GGT (6 %) et PAL (3,5 %) sont beaucoup moins fréquentes, suggérant que les anomalies de type cholestatique sont rares dans cette population, PAL moyenne dans la norme (118), mais amplitude très large (max = 768). Cela reflète la présence de quelques **cas isolés** avec une élévation majeure, expliquant la moyenne tirée vers le haut malgré la rareté (3,5 %), GGT moyenne normale (30), mais dispersion large (max = 189,9), ce qui reflète aussi quelques cas isolés élevés (**Voir Tableau17 et 18**).

Seuls 2 patients (1 %) ont un TP < 70 %, indiquant une altération de la fonction de synthèse hépatique, donc rare (**Voir Tableau 17**).

26 Traitements

26.1 Antidiabétiques

Tableau 20. Les traitements médicamenteux "Antidiabétiques".

Antidiabétique	N	%
Metformine	178	89%

Gliclazide	77	38,5%
Diaglinides	15	7,5%
Glimépiride	5	2,5%
SGLT2	10	5%
GLP1	1	0,5%
DPP4	1	0,5%
Insuline		
Basale (schéma bed time)	34	17%
Basale-Bolus	53	26,5%
Insulines mix	8	4%

L'analyse thérapeutique révèle une prédominance de la Metformine, administrée à 89,0 % des patients, confirmant son statut de pierre angulaire du traitement antidiabétique dans la cohorte étudiée. Parmi les sulfamides hypoglycémiantes, le Gliclazide était le plus fréquemment prescrit (38,5 %), suivi des Diaglinides (7,5 %). À l'inverse, les classes thérapeutiques plus récentes, telles que les inhibiteurs du SGLT2, les agonistes des récepteurs du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP-4 et le Glimépiride, étaient prescrites de manière marginale.

Concernant l'insulinothérapie, le schéma basal-bolus était le plus répandu, représentant 26,5 % des traitements, tandis que les insulines prémixées n'étaient utilisées que dans 4,0 % des cas (voir le Tableau 17 pour le détail des fréquences).

26.2 Antihypertenseurs

Tableau 21. TRT "Antihypertenseurs".

TRT	N	%
IEC	18	9%

ARA II	72	36%
IC	28	14%
Thiazidique	30	15%
Indapamide	17	8,5%
Furozal	5	2,5%
Beta Bloquant	42	21%
AntiHTA Central	5	2,5

La classe la plus prescrite est celle des ARA II (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), représentant 36 % de l'échantillon. Viennent ensuite les bêta-bloquants (21 %), les diurétiques thiazidiques (15 %) et les inhibiteurs calciques (14 %). Les IEC (9 %) et l'indapamide (8,5 %) sont moins utilisés. Enfin, les furosémides et les anti-hypertenseurs centraux sont très minoritaires, avec seulement 2,5 % chacun (**Voir Tableau20**).

26.3 Hypolipémiants et anti-agrégants plaquettaires

L'analyse pharmacologique a montré que 46,5 % des patients recevaient un traitement par statine, la Rosuvastatine étant la molécule la plus représentée au sein cette classe thérapeutique. À l'inverse, les fibrates n'ont été prescrits qu'à un seul patient (0,5 %). Par ailleurs, un traitement antiagrégant plaquettaire était instauré chez 29,0 % de la cohorte (**voir le tableau 21**).

Tableau 22. TRT "Hypolipémiants"

TRT	N	%
Statines :		
Atorvastatine	31	15,5%

Rosuvastatine	62	31%
Fibrate	1	0,5%
Antiagrégants plaquettaires :		
Aspirine100	53	26,5%
Clopidogrel	5	2,5%

26.4 Autres causes médicamenteuses impliquées dans la stéatose hépatique et incluses dans notre étude

Près d'un quart des patients (22.5%) sont sous des médicaments présentant un risque hépatique potentiel. Cette proportion est **cliniquement significative**.

L'analyse pharmacologique a identifié plusieurs molécules associées à un risque hépatique significatif au sein de la cohorte. Le **Tamoxifène** et l'**Amiodarone** (Cordarone) se distinguent par leur association bien établie avec le développement d'une stéatose hépatique non alcoolique (NASH) et d'autres lésions hépatiques. L'**Acénocoumarol** (Sintrom) présente quant à lui un profil de risque distinct, associé à la survenue potentielle d'hématomes sous-capsulaires hépatiques, une complication grave. D'autres principes actifs, tels que l'**Allopurinol** et certains antiépileptiques (**Valproate**, **Carbamazépine**), sont également reconnus comme causes d'hépatites médicamenteuses.

Il est à noter qu'un cas isolé de consommation **d'alcool** a été rapporté, ce qui constitue un facteur de risque hépatique indépendant et additif.

27 Prévalence de la MASLD

27.1 Echographie :

Une majorité significative des patients 62% (près des deux tiers) présente un foie hyperéchogène à l'échographie, signant la présence d'une stéatose hépatique. Ce résultat est cliniquement important car il identifie une large proportion de la cohorte avec une accumulation de graisse dans le foie, ce qui constitue un facteur de risque pour la progression vers la stéatohépatite (NASH), la fibrose, et à plus long terme, la cirrhose.

27.2 Les autres mesures de l'échographie

Une hépatomégalie avec flèche hépatique > 17cm a été objectivée chez 34 patients (17%).

Tableau 23 . Les moyens de mesure de la flèche hépatique.

	Moyenne	Min	Max	ET
Flèche hépatique(cm) (199)	15,84	11,50	24,00	±1,71

27.3 Scores diagnostiques de la MASLD

27.3.1 FLI et HSI

Tableau 24. Résultats des score FLI et HSI.

	N	%
FLI (195)		
FLI < 30 (absence de MASLD)	29	14,5%
30 ≤ FLI < 60 (indéterminée)	61	30,5%
FLI ≥ 60 (présence de MASLD+)	105	52,5%
HSI (200)		
HSI < 30 (absence de MASLD)	10	5%
30 ≤ HSI < 36 (indéterminée)	36	18%
HSI > 36 (présence de MASLD)	154	77%

L'application du **Fatty Liver Index (FLI)** a permis d'établir un diagnostic positif de MASLD chez 105 (52,5 %) des patients. Néanmoins, une proportion cliniquement significative de l'échantillon (≥33,3%) se situait dans l'intervalle d'indétermination (« zone grise » 30-60) de ce score, limitant sa valeur décisionnelle pour ce sous-groupe.

Hepatic Steatosis Index (HSI) a démontré une sensibilité analytique supérieure, avec un score >36 – seuil prédictif de stéatose – chez 154 (77,0 %) des individus. Cette performance

diagnostique élargie s'accompagne d'une réduction de la zone grise (18,0 % des cas pour le seuil 30-36), suggérant une meilleure capacité discriminante que le FLI dans cette population spécifique (**Voir tableau 24**).

28 Diagnostic de sévérité de la MASLD

28.1 Scores de fibrose hépatique

Le score FIB-4 a permis d'écarter une fibrose hépatique cliniquement significative (F3-F4) chez **75% des patients (n=150)**, ce qui en fait un excellent outil de triage pour identifier les patients à faible risque. Le score a identifié **5,5% des patients (n=11)** comme étant à haut risque de fibrose avancée ou de cirrhose (F3-F4), nécessitant une investigation plus poussée prioritaire.

Un score APRI < 0,5, qui a une excellente valeur prédictive négative pour exclure la fibrose significative, a été observé chez la grande majorité des patients (**92%, n=184**). Une valeur APRI suggestive de fibrose a été retrouvée chez **7,5% des patients (n=15)**, incluant un cas de cirrhose.

Un rapport ASAT/ALAT > 1, qui peut être un marqueur indirect de fibrose ou de dommage hépatique avancé, a été observé chez une proportion importante de la cohorte (**41%, n=82**). Ce résultat corrobore les données des scores FIB-4 et APRI en identifiant un large groupe de patients justifiant une surveillance.

Tableau 25 . . Les résultats des différents scores de la fibrose hépatique

	N	%
FIB4 (200)		
Absence de cirrhose < 1,3	150	75%
Zone grise 1,3 – 2,67	39	19,5%
En faveur d'une cirrhose > 2,67	11	5,5%
APRI (200)		
Absence de fibrose	184	92%
Fibrose F1 F2	15	7,5%
F3- Cirrhose	1	0,5%
Rapport TGO/TGP (200)		
<1	118	59%

>1	82	41%
----	----	-----

Tableau 26. Les moyennes des scores de diagnostic de la fibrose au cours de la MASLD.

	Moyenne	ET
FIB4	1,27	±0,82
APRI	0,27	±0,64
TGO/TGP	1,09	±0,22

29 Scores d'insulinorésistance

Tableau 27. Les moyennes des scores diagnostiques de l'insulinorésistance.

	Moyenne	ET
TYG (186)	4,90	±0,33
TG/HDL (199)	3,99	±3,68

Tableau 28. Les résultats des scores TYG, TG/HDL.

	N	%
TYG (186)		
Absence d'insulinorésistance < 4,62 H, <4,47	23	11,5%
Insulinorésistance >4,62 H, >4,47 F	163	81,5%
TG/HDL (199)		
<3 : plage normale	98	49%
>3 : insulinorésistance	101	50,5%

L'évaluation de l'insulinorésistance à l'aide de marqueurs biochimiques indirects révèle une prévalence très élevée de ce phénomène physiologique au sein de la cohorte étudiée, bien que les deux indices utilisés présentent des sensibilités différentes. **(Voir Tableau 28)**

L'indice **TyG (Triglycérides-Glycémie)** a identifié la présence d'une insulinorésistance chez une proportion massive des patients, soit **81,5%** de la cohorte.

Le **rapport Triglycérides/HDL-Cholestérol** (seuil > 3), un autre marqueur d'insulinorésistance et de dyslipidémie athérogène, a été observé chez **50,5%** des patients.

Les taux moyens des scores TYG, TG/HDL sont exprimés dans le **Tableau 27**.

30 Particularités de la MASLD

30.1 Prévalence de la stéatose selon la méthode diagnostique

L'examen échographique, fondé sur la caractérisation du parenchyme hépatique en mode B, a identifié un **foie hyperéchogène** évocateur de stéatose chez **62% des patients (n=124/200)**. Cette méthode, bien qu'établie comme outil de dépistage de première intention, présente une sensibilité limitée, notamment pour les stéatoses inférieures à 20-30%, et est opérateur-dépendante.

Un score FLI ≥ 60 , seuil indicateur d'une stéatose hépatique, a été observé chez **52,5% des patients (n=105/200)**. La prévalence plus faible détectée par le FLI par rapport à l'échographie pourrait s'expliquer par sa formule intégrant le périmètre abdominal, la glycémie et les triglycérides, reflétant peut-être une stéatose plus sévère ou plus spécifiquement associée au syndrome métabolique.

Un score HSI > 36, suggestif de stéatose, a été retrouvé chez **77% des patients (n=154/200)**. La sensibilité apparente plus élevée de l'HSI s'explique par sa construction incluant l'AST et l'ALT, marqueurs de cytolysé hépatique souvent associés à la stéatohépatite (NASH).

Tableau 29. Comparaison de la prévalence de la stéatose selon les différentes méthodes diagnostic.

	Présence de stéatose	Absence de stéatose	Indéterminée
Echographie hépatique (200)	124(62%)	76(38%)	/

FLI (195)	105(52,5%)	29(14,5%)	61(30,5%)
HSI (195)	154(77%)	10(5%)	36(18%)

30.2 Corrélations de la stéatose avec L'IMC, le sexe et en fonction de la méthode diagnostic :

30.2.1 Echographie :

Chez les patients diabétiques de type 2, la prévalence de la stéatose hépatique augmente de manière marquée avec l'indice de masse corporelle (IMC), avec des variations selon le sexe. Chez les hommes, la stéatose est présente chez **34,4 %** des patients ayant un IMC normal, puis progresse à **61,4 %** en cas de surpoids, **88 %** en situation d'obésité modérée, et atteint systématiquement 100 % pour les obésités sévères et morbides. Chez les femmes, cette prévalence est légèrement inférieure à IMC normal (**28,6 %**), puis augmente à **63,6 %** en surpoids, **75 %** en obésité modérée, **90 %** en obésité sévère, et atteint également **100 %** en cas d'obésité morbide. Ces données confirment le rôle central de l'excès pondéral dans le développement de la stéatose hépatique chez les patients diabétiques, tout en soulignant une susceptibilité masculine légèrement plus élevée aux stades précoces de l'IMC (**Voir Figure 44**).

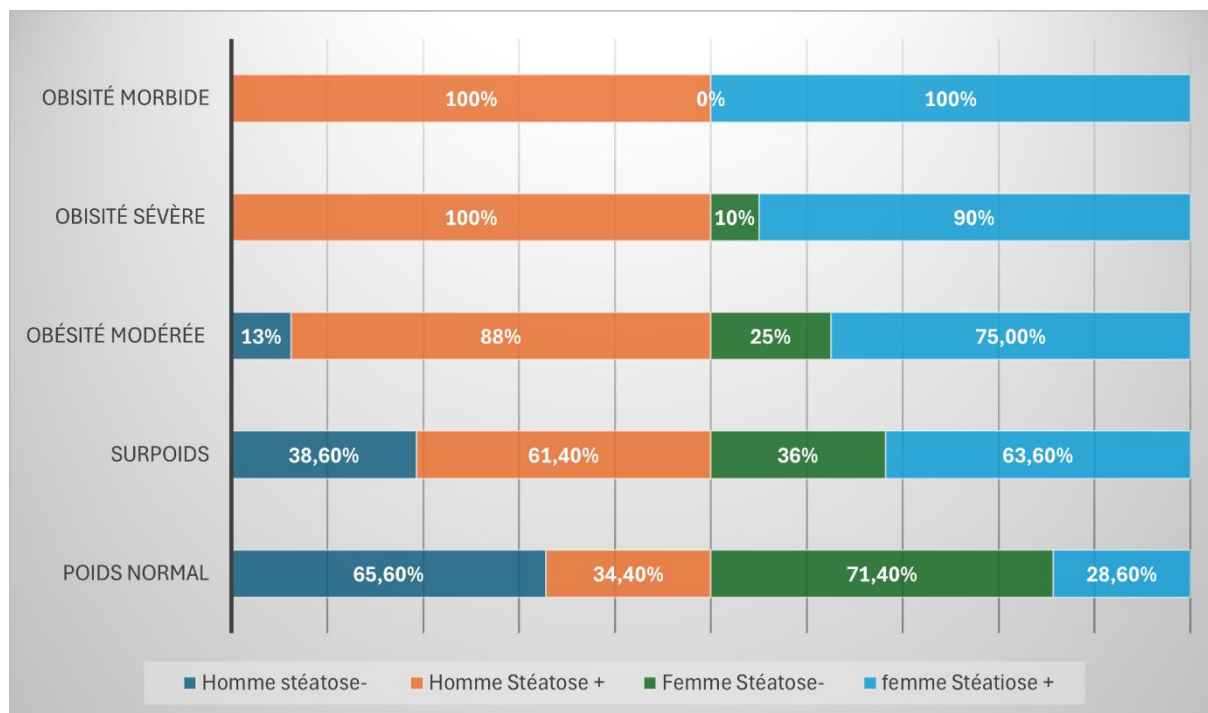


Figure 17. Résultats de l'échographie en fonction du BMI et du sexe

En parallèle 38,7 % sont en surpoids et 47,57 % en obésité (tous types confondus) (**Tableau 30**). Par ailleurs, 13,7 % des stéatoses diagnostiquées concernent des patients avec un IMC normal, un phénomène désigné sous le terme de « stéatose hépatique non alcoolique maigre » (Lean MASLD).

Tableau 30. Répartition de la stéatose en fonction des classes de l'IMC.

	N(stéatose)	%
Poids normal	17 (Lean Steatosis)	13,7%
Surpoids	48	38,7%
Obésité modérée	38	30,64%
Obésité sévère	10	8,06%
Obésité morbide	11	8,87%

30.2.2 Score Clinico-biologique : FLI (Fatty Liver Index)

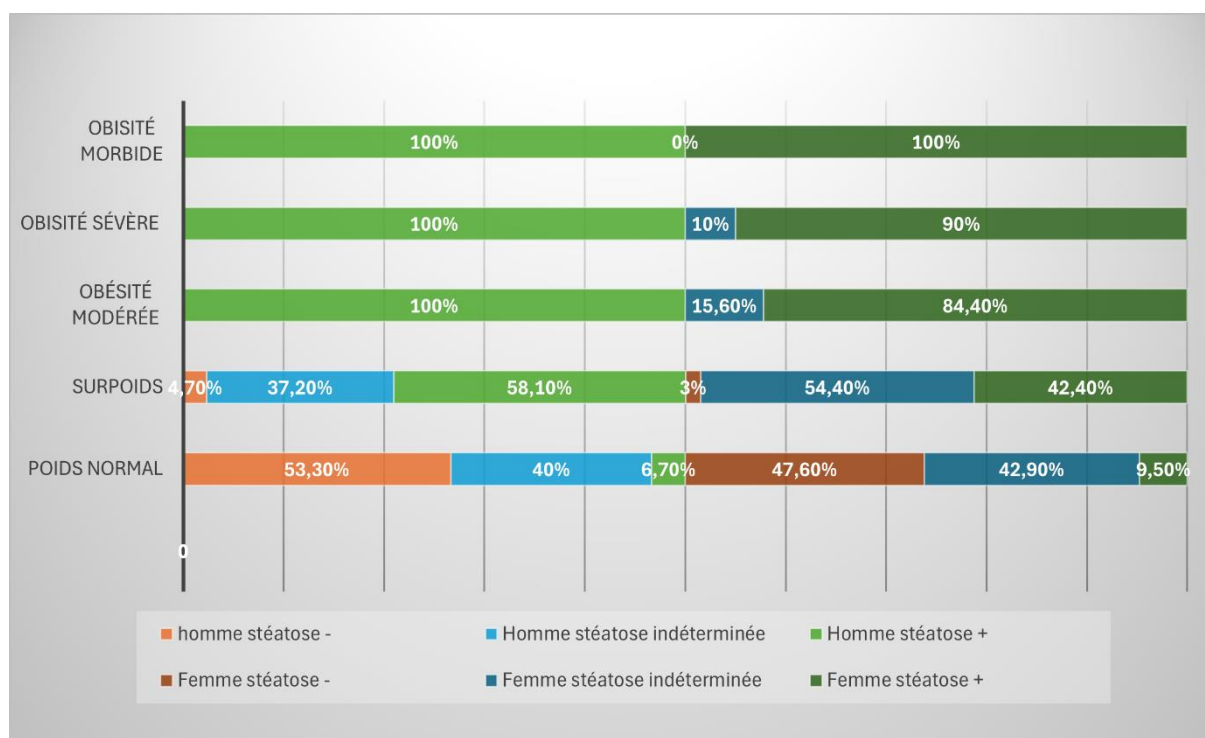


Figure 18 . Résultats du FLI en fonction du BMI et du sexe.

L'analyse selon le sexe a révélé une forte prévalence de stéatose hépatique, évaluée par un Fatty Liver Index (FLI) ≥ 60 , corrélée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patients diabétiques.

Chez les hommes, la prévalence d'un FLI positif (≥ 60) était directement associée au statut pondéral : elle atteignait 100 % chez les patients obèses (quel que soit le degré), 58,1 % en cas de surpoids et 6,7 % chez les sujets de poids normal. Aucun homme avec un IMC > 30 ne présentait de résultat dans la zone grise du FLI, contrairement aux groupes en surpoids (37,2 %) et de poids normal (40 %), où une proportion notable de résultats était non concluante.

Chez les femmes, la prévalence de la stéatose diagnostiquée par le FLI suivait également un gradient pondéral : 42,4 % (surpoids), 84,4 % (obésité modérée), 90 % (obésité sévère) et 100 % (obésité morbide). Seulement 9,5 % des femmes de poids normal avaient un FLI positif. Il est à noter que la proportion de résultats dans la zone grise était substantielle parmi les femmes en surpoids et de poids normal, où près de la moitié des cas restaient indéterminés. De plus, un résultat indéterminé a été observé chez 13,5 % des femmes présentant une obésité modérée (**Figure 46**).

30.3 Corrélation entre la stéatose hépatique et le tour de taille :

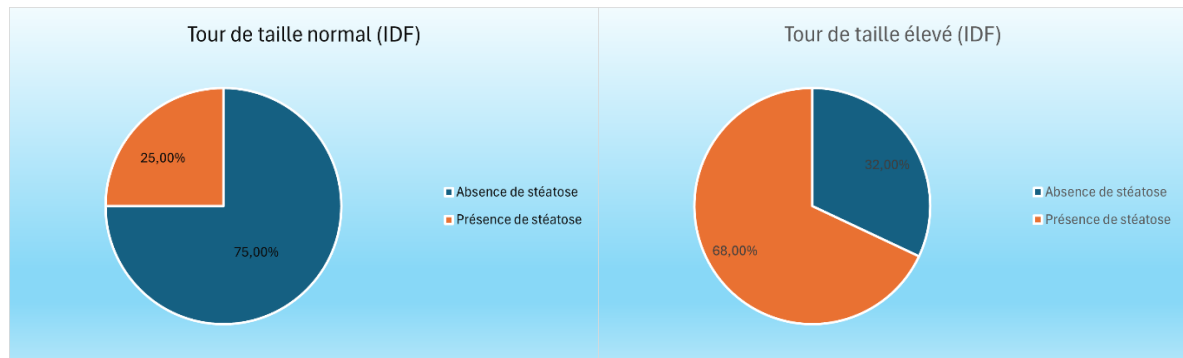


Figure 19 .La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon IDF.

Une stéatose a été observée chez près de 68 % 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 30% selon ceux de l'ATP, ne présentaient pas de MASLD.

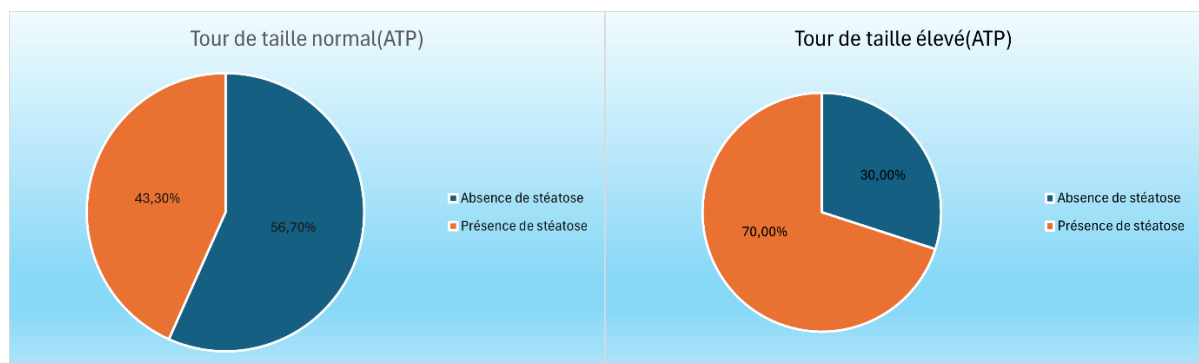


Figure 20 . La prévalence de la stéatose en fonction du tour de taille selon ATP.

30.4 Particularités de la MASLD selon l'ancienneté du diabète

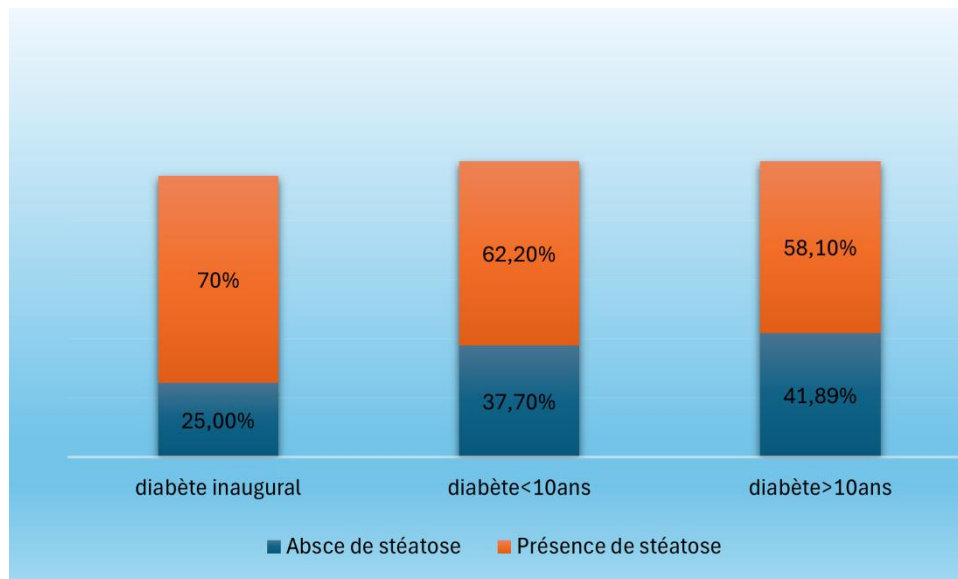


Figure 21 . La fréquence de la stéatose en fonction de l'ancienneté du diabète.

La prévalence de la stéatose hépatique est plus élevée dans la population présentant un diabète inaugural comparativement aux patients diabétiques de longue date (évolution supérieure à 10 ans) (**Figure 50**).

30.5 Stéatose et syndrome métabolique

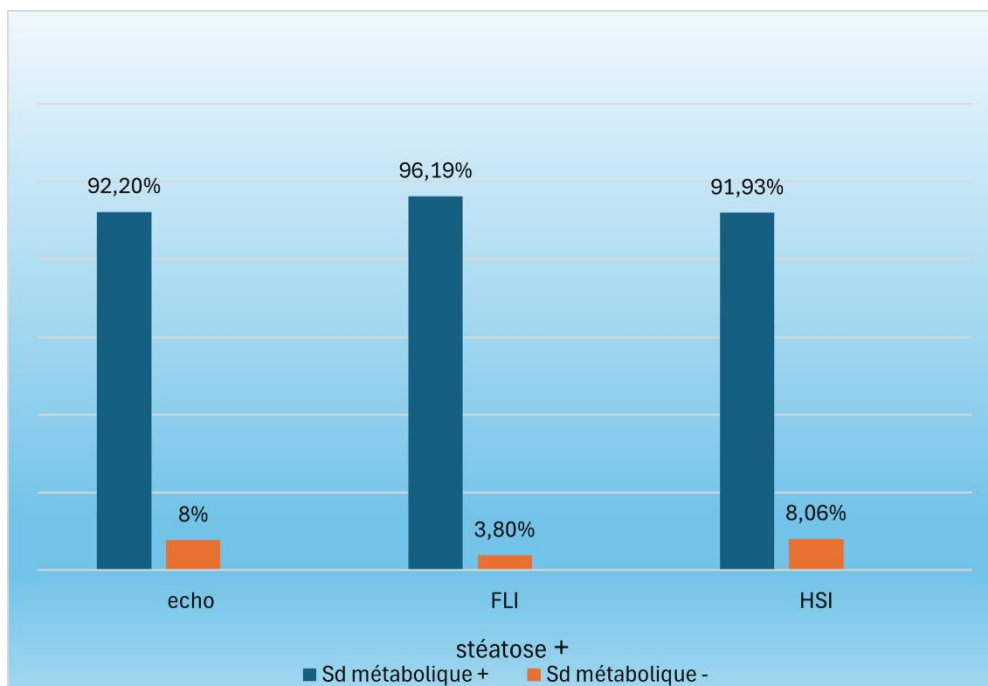


Figure 22. La prévalence du Syndrome Métabolique au cours de la stéatose.

La présence d'un syndrome métabolique était fortement associée à la stéatose hépatique, avec une prévalence dépassant 90 %, et ce quelle que soit la méthode d'évaluation de la stéatose utilisée (**Figure 51**).

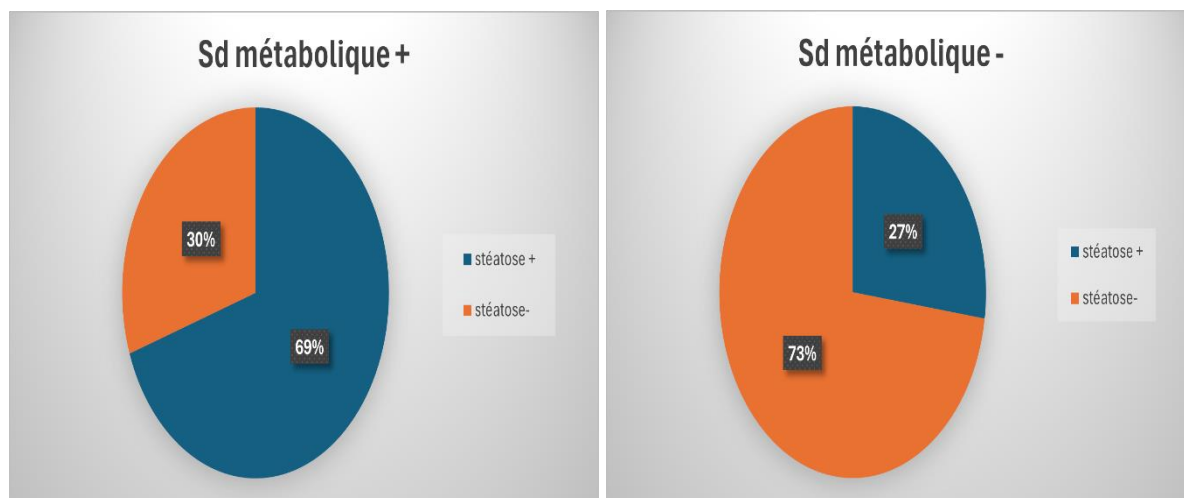


Figure 23 . La prévalence de la stéatose en présence et absence du Sd métabolique.

30.6 Corrélation stéatose hépatique et profil glucidique

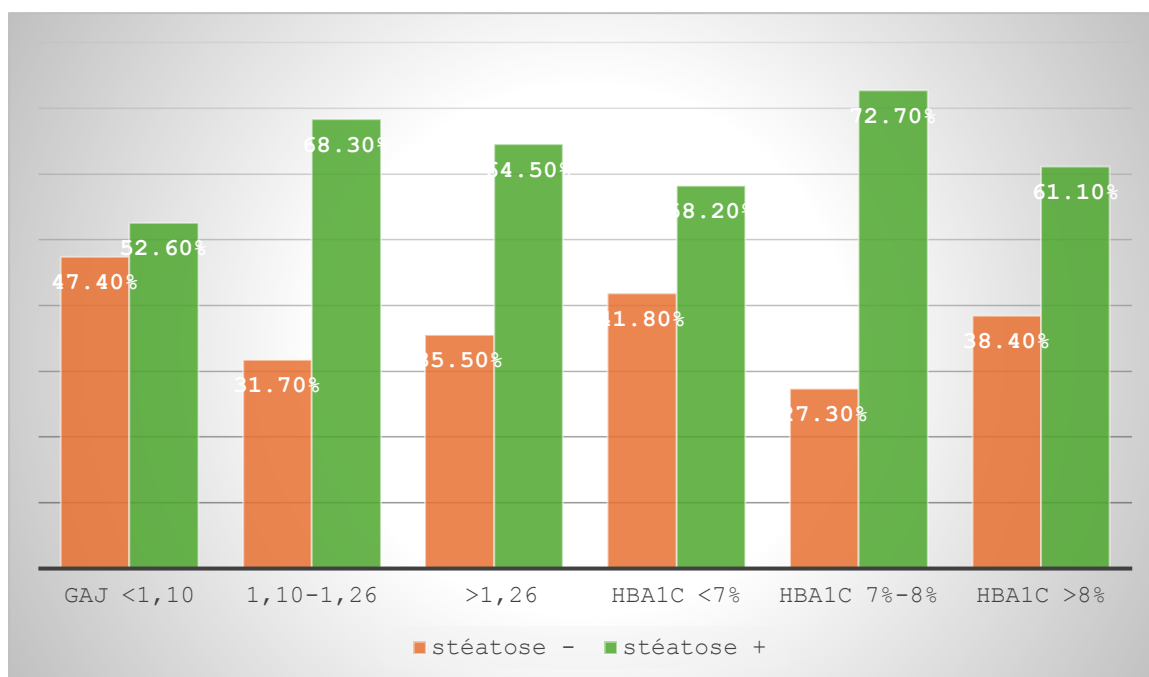


Figure 24. La prévalence de la stéatose en fonction du profil glucidique.

L'analyse en fonction du taux d'HbA1c ne révèle pas de relation linéaire avec la stéatose. Sa prévalence est la plus élevée (72,7%) chez les patients présentant une HbA1c modérément élevée, contre 61,6% en cas d'HbA1c élevée et 58,2% pour une HbA1c dans la cible.

Concernant la glycémie à jeun (GAJ), la prévalence de la stéatose augmente avec le niveau d'hyperglycémie : elle est de 52,6% pour une GAJ normale, puis s'élève à 68,3% en cas d'hyperglycémie modérée et se maintient à 64,5% dans le groupe avec hyperglycémie.

Ainsi, si le déséquilibre glycémique évalué par l'HbA1c ne montre pas de corrélation nette, l'hyperglycémie à jeun semble être associée à une plus forte prévalence de stéatose hépatique (**Figure 27**).

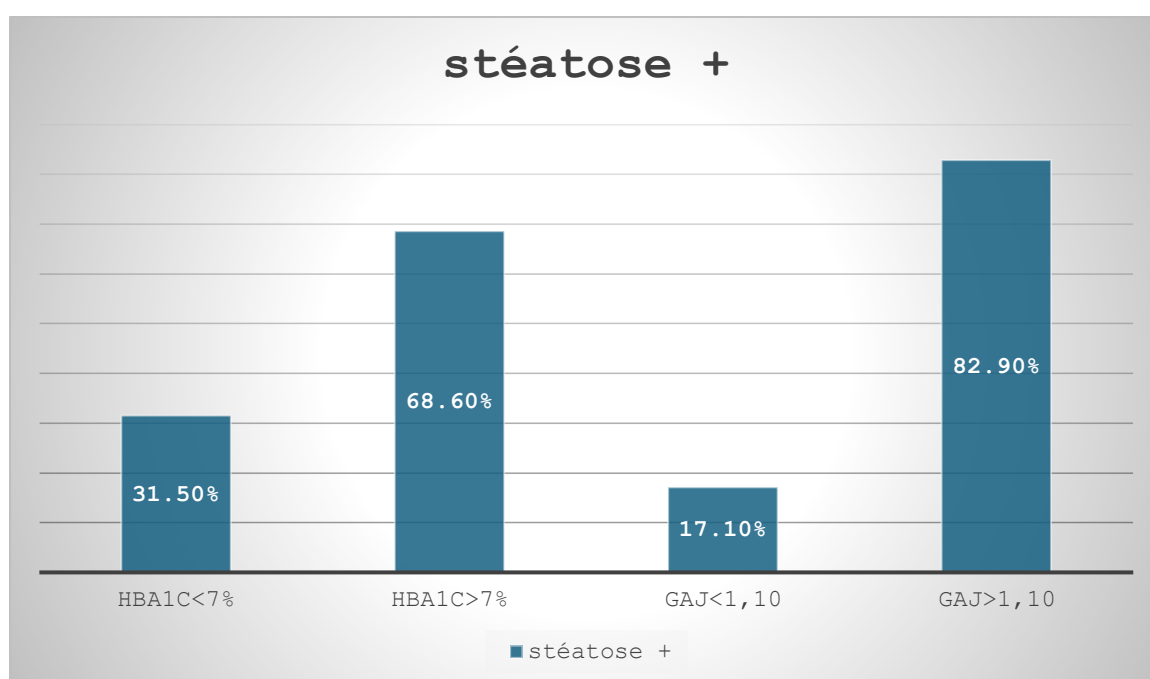


Figure 25 . La prévalence du déséquilibre glycémique chez le sujet avec stéatose.

Chez les patients atteints de stéatose hépatique, le déséquilibre glycémique est une caractéristique prédominante. Une hyperglycémie à jeun est observée chez plus de 80 % d'entre eux, reflétant une altération métabolique précoce. Par ailleurs, un contrôle glycémique chronique insuffisant est présent chez près de la moitié des individus, confirmant l'association étroite entre stéatose hépatique et mauvais équilibre glycémique (**Figure 28**).

30.7 Stéatose hépatique et HTA :

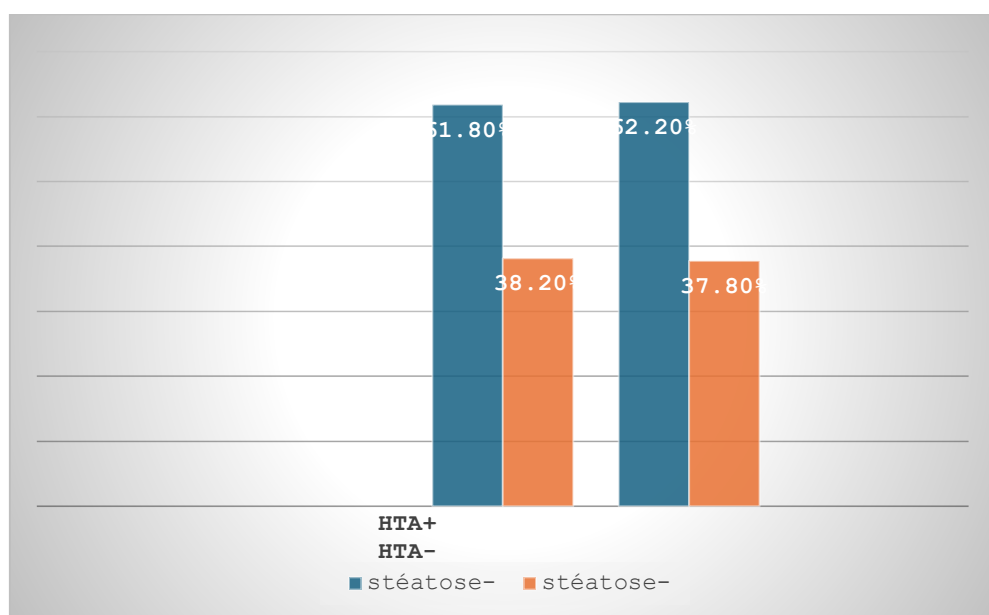


Figure 26. Prévalence de la stéatose au cours de l'HTA.

La différence de prévalence de la stéatose entre les groupes HTA+ et HTA- est infime (0,4%). Cela confirme que l'hypertension artérielle n'est pas associée à une variation significative de la fréquence de la stéatose hépatique dans cette population (**Figure 29**).

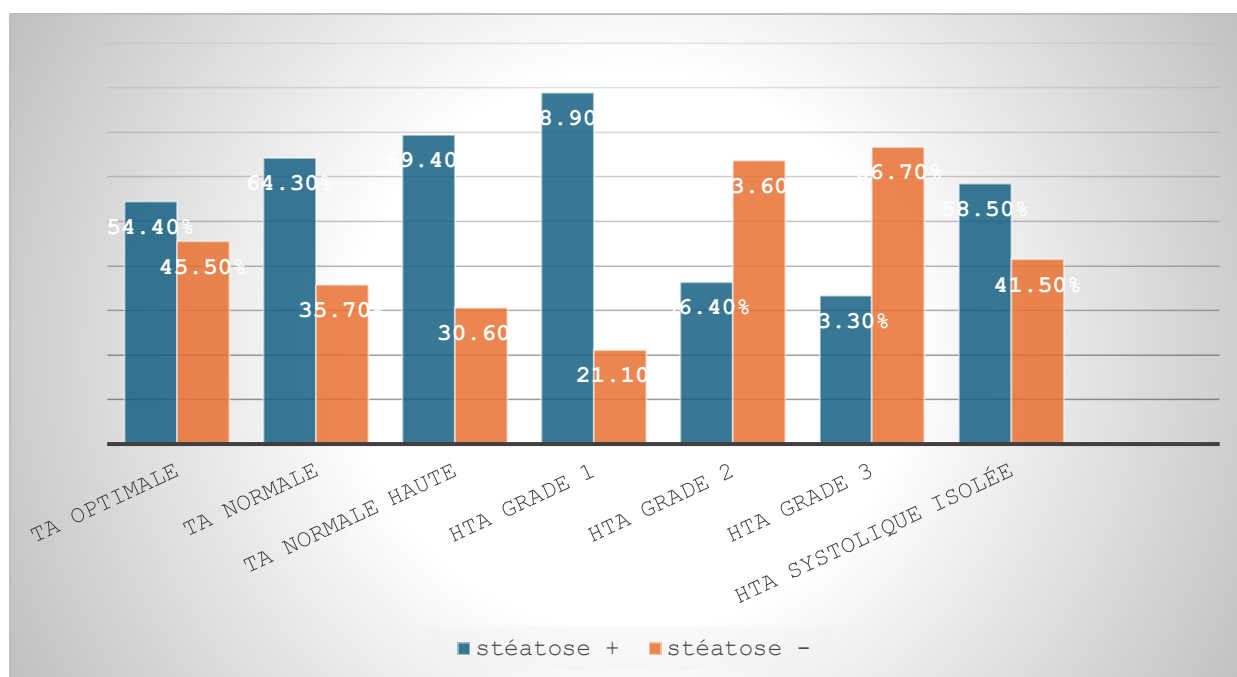


Figure 27 . Prévalence de la stéatose selon les grades de l'HTA.

La fréquence de la stéatose n'augmente pas régulièrement avec le niveau d'hypertension. Elle est maximale en cas d'hypertension légère (grade 1) et minimale dans les hypertension sévères (grades 2 et 3).

Il est crucial de noter que ce dernier résultat, bien que notable, est basé sur un effectif très faible (n=3, soit 1,5 % de l'échantillon total =199), limitant considérablement la portée statistique de cette observation et nécessitant une interprétation prudente (**Figure 30**).

30.8 Stéatose hépatique et profil lipidique :

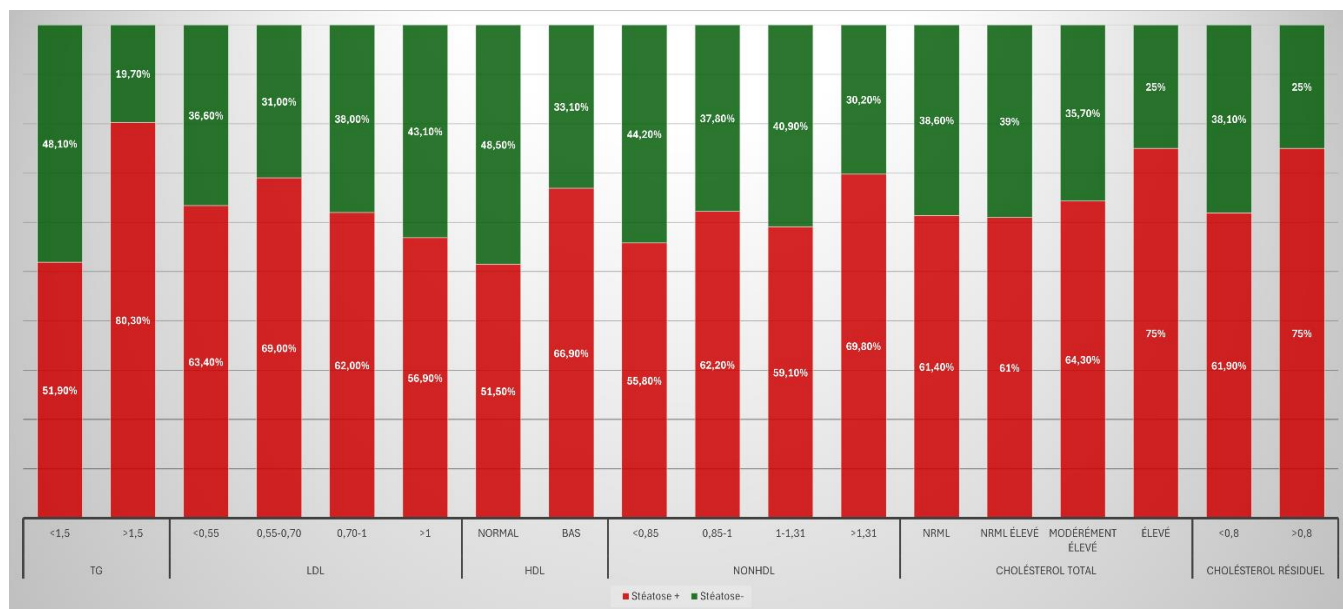


Figure 28. Prévalence de la stéatose par rapport au profil lipidique : HDL, LDL, TG, Non HDL, CHt et CH résiduel.

La stéatose hépatique est fortement corrélée à un profil lipidique athérogène, caractérisé principalement par des triglycérides élevés (>80% de prévalence), un cholestérol total élevé (75%) et un HDL bas (67%), Ch résiduel élevé (75%) et aussi le NonHDL élevé (70%). Le LDL, en revanche, ne semble pas être un driver indépendant dans le développement de cette condition (**Figure 31**).

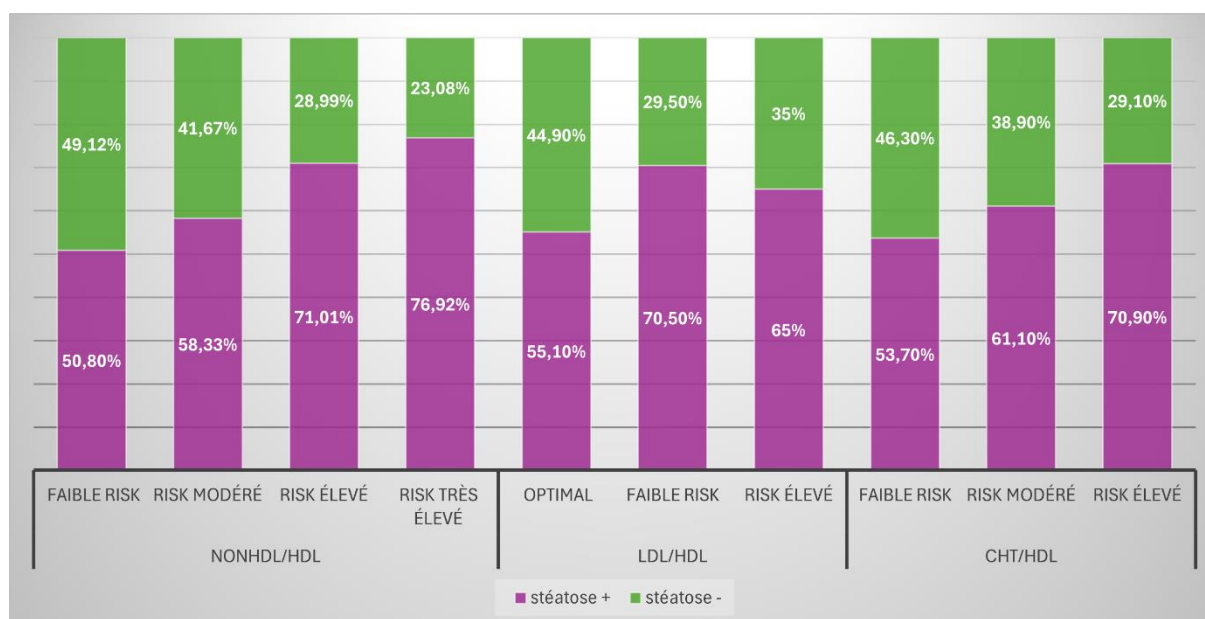


Figure 29. Fréquence de MASLD en fonction des ratios lipidiques.

Dans les trois ratios, la stéatose hépatique est plus fréquente dans les catégories de risque élevé que dans les faibles risques.

Le Non-HDL/HDL semble montrer la progression la plus marquée (de 51 % à 77 %).

CHT/HDL suit une progression régulière (de 54 % à 71%).

Le LDL/HDL montre des valeurs élevées dans toutes les catégories, mais la tendance est moins nette (de 55% en faible risque et 65% à haut risque) (**Figure29**).

30.9 Dyslipidémie et Sd métabolique

Quel que soit le critère de diagnostic utilisé (IDF ou ATP), la présence d'un syndrome métabolique multiplie la prévalence de la dyslipidémie (IDF : 47%, ATP : 49%) (**Figure 30**).

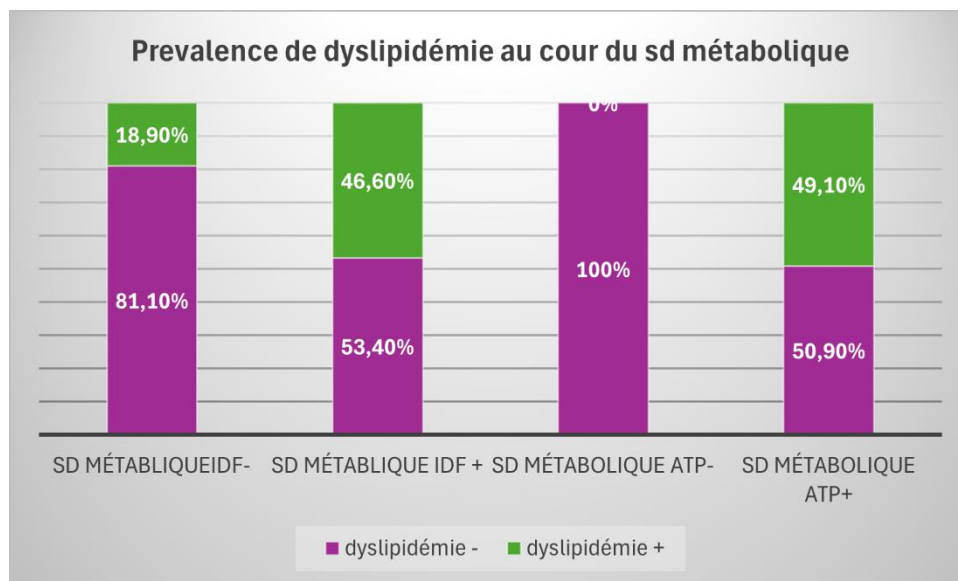


Figure 30 . Prévalence de dyslipidémie au cours du sd métabolique.

30.10 Stéatose et biologie hépatique :

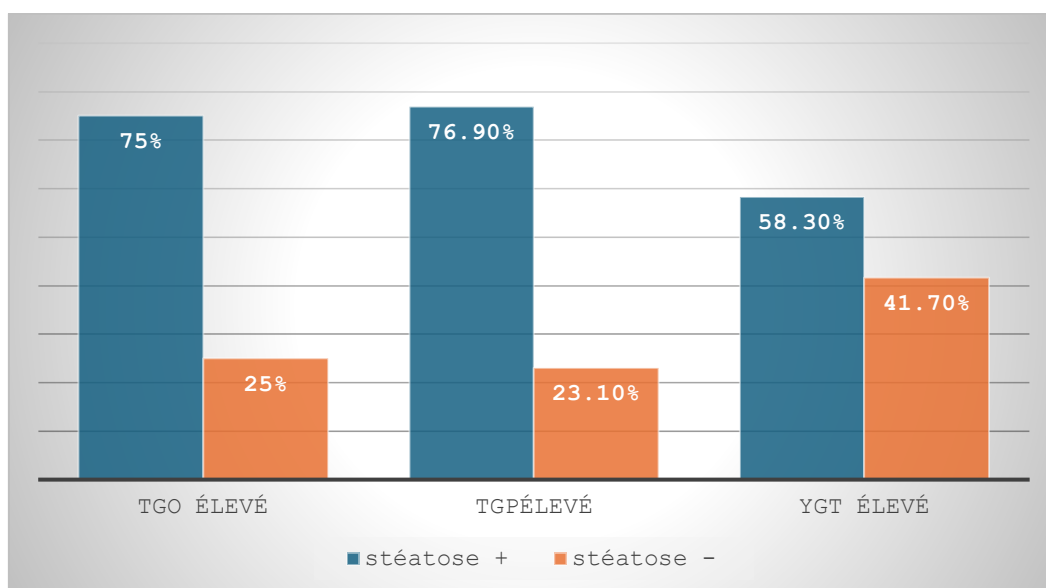


Figure 31 . Prévalence de stéatose en fonction du bilan hépatique.

Les transaminases (TGP et TGO) montrent une association forte avec la stéatose hépatique, avec des prévalences autour de 75-77% lorsqu'elles sont élevées. Les Gamma-GT semblent être un marqueur moins sensible pour détecter la stéatose dans cette population (**Figure 31**).

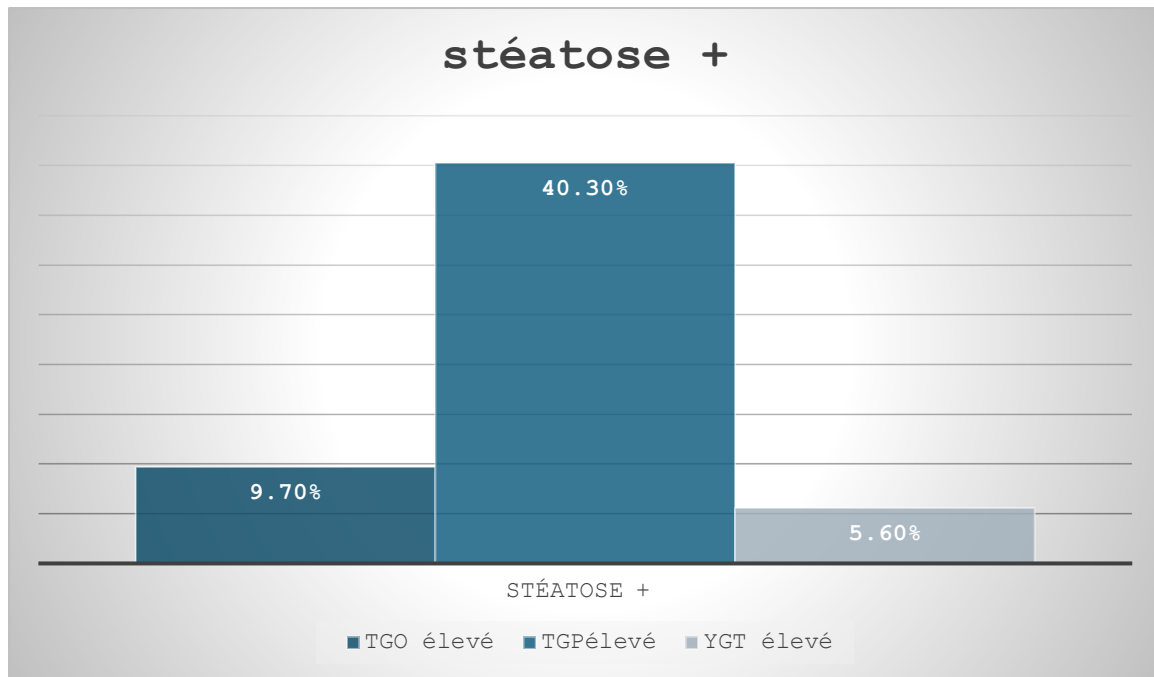


Figure 32 . Perturbation du bilan lipidique au cours de la stéatose.

La stéatose est une maladie le plus souvent « silencieuse », Son diagnostic ne peut reposer sur les prises de sang usuelles seulement 40% présentent une élévation des TGP (ALAT), faisant de ce dosage le marqueur biologique le plus sensible, mais encore insuffisant L'élévation de la TGO (ASAT) est rare (<10%) et Celle des Gamma-GT est exceptionnelle (<6%) (**Figure 32**).

30.11 MASLD et hépatomégalie :

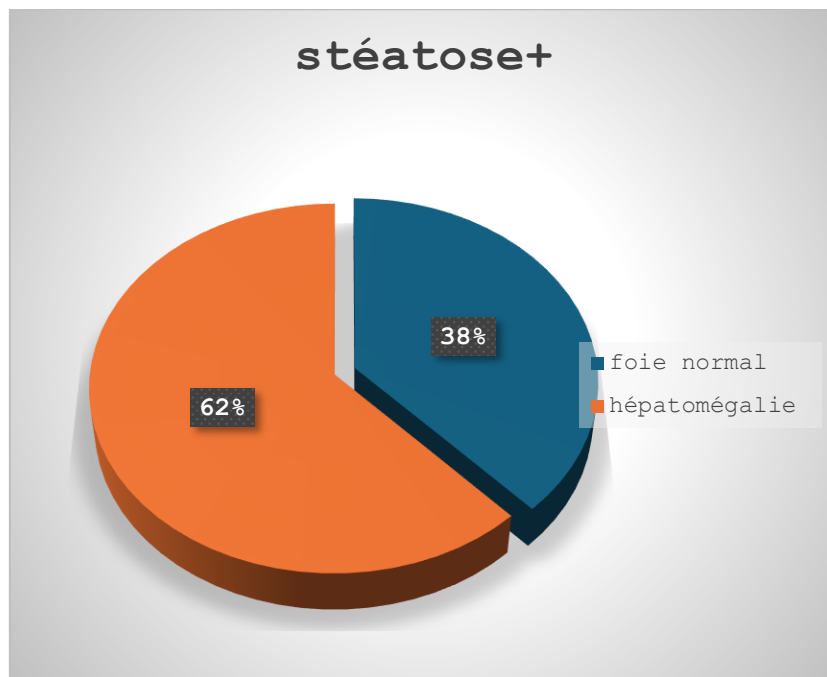


Figure 33 . Prévalence d'hépatomégalie au cours de la stéatose.

Bien que seule une minorité (1/4) des patients stéatosiques développent une hépatomégalie, la présence de ce signe est un indicateur très puissant : la quasi-totalité (92%) des patients ayant un foie agrandi souffrent de stéatose (**Figure 33**).

30.12 Stéatose hépatique et risque cardiovasculaire :

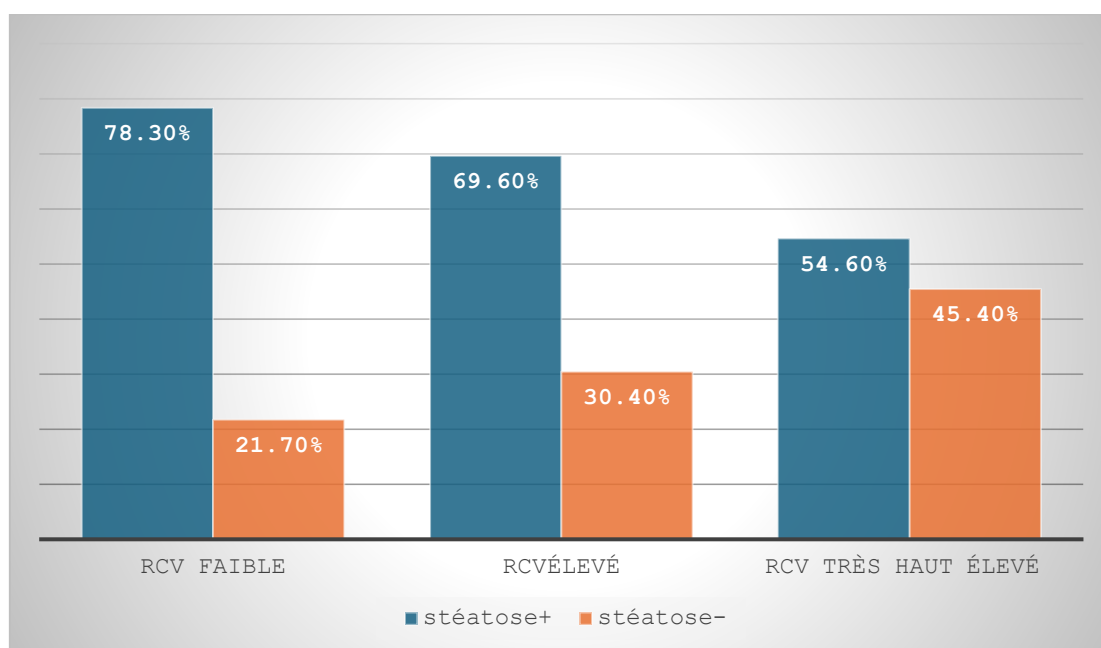


Figure 34 . Relation entre stéatose et RCV.

La stéatose hépatique présente une prévalence inversement corrélée au risque cardiovasculaire (RCV) : elle atteint 78,3% chez les patients à RCV faible à modéré, mais diminue à 54,6% chez ceux à très haut RCV (**Figure 34**).

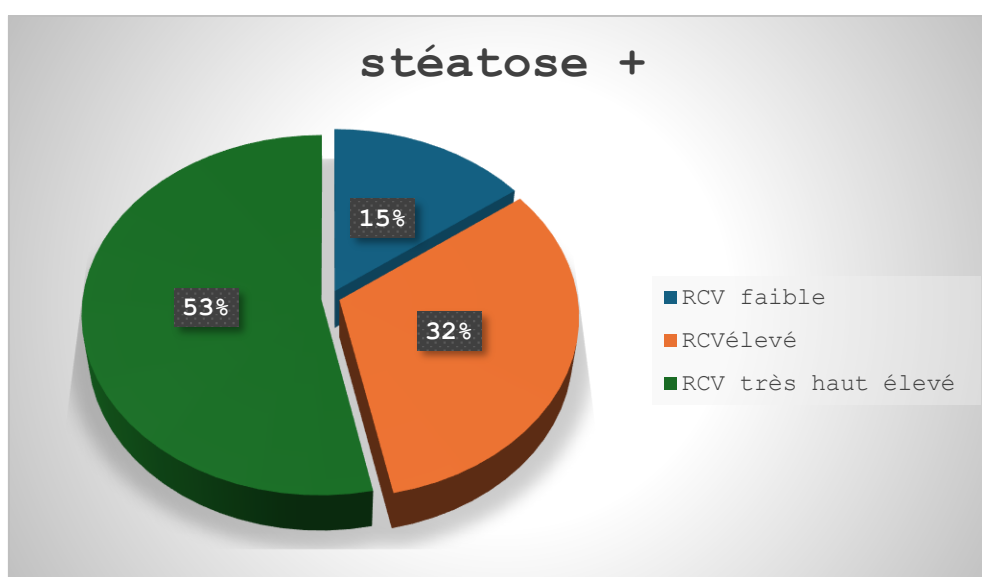


Figure 35 . Prévalence des RCV lors de la MASLD.

La majorité absolue des patients diabétiques de type 2 atteints de stéatose présentent un risque cardiovasculaire important. Plus de la moitié d'entre eux (53%) sont classés à très haut risque cardiovasculaire, cette distribution souligne le lourd fardeau cardiométabolique associé à la stéatose hépatique.

30.13 Stéatose et prise médicamenteuse :

30.13.1 Statines :

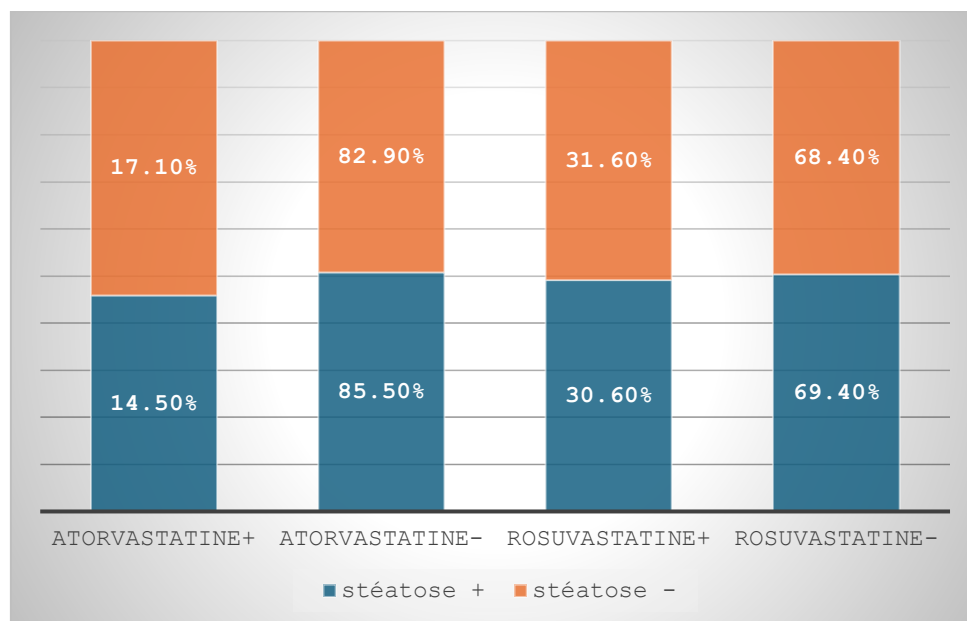


Figure 36. Prévalence de stéatose avec ou sans la prise d'Atorvastatine.

La prévalence de la stéatose hépatique reste élevée et similaire, que les patients soient traités par atorvastatine, rosuvastatine ou ne reçoivent aucun traitement par statines.

30.13.2 Metformine :

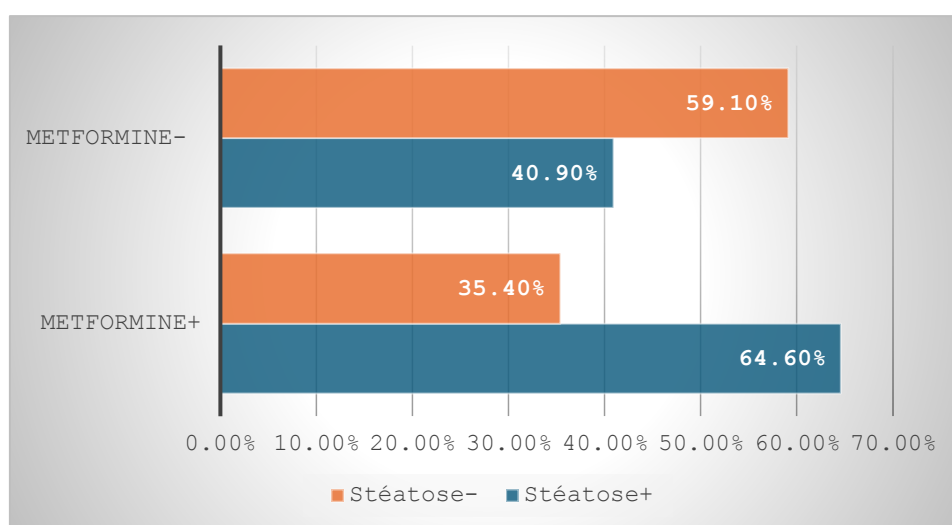


Figure 37. Prévalence de stéatose avec ou sans prise de metformine.

La prévalence de la stéatose est beaucoup plus élevée chez les patients prenant de la metformine (64.6%) que chez ceux qui n'en prennent pas (40.9%). La différence est de 23.7 points de pourcentage.

30.13.3 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 présentait pas de stéatose. Les patients sous SGLT2 étaient au nombre de 10 et dont 09 présentaient de la stéatose.

ETUDE ANALYTIQUE

ETUDE ANALYTIQUE : analyse bivariable

31 Etude des FDR et des marqueurs de risque de la stéatose :

31.1 Paramètres socio démographiques sexe et Classes d'âge :

Tableau 31. La corrélation entre le sexe, les tranches d'âge et la stéatose.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
Sexe						
Homme	41.2% (40)	58,8% (57)	0,36	1,30(IC 0,73-2,31)		0,83
Femme	35.0% (36)	65% (67)				
Age						
30-40 ans	5,3% (4)	9,7% (12)		3(0,76-11,78)	0,11	
41-50 ans	7,9% (6)	22,6% (28)	0,04	4,66(1,44-15,03)	0,01	/
51-60 ans	31,6% (24)	29,8% (37)		1,54(0,61-3,88)	0,35	
61-70 ans	38,2% (29)	27,4% (34)		1,17(0,47-2,92)	0,73	
71-88 ans	17,1% (13)	10,5% (13)		1		

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 montre concernant le sexe, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les hommes et les femmes dans la survenue de la MASLD ($p = 0,36$). Cela suggère que les mécanismes physiologiques ou métaboliques sous-jacents à cette pathologie agissent de manière similaire, indépendamment du sexe des patients, dans la population étudiée.

En revanche, l'analyse de l'impact de l'âge met en évidence une association significative ($p = 0,04$). Les résultats montrent une évolution marquée et progressive du risque relatif selon les tranches d'âge. Les patients de moins de 40 ans présentent un risque multiplié par 3 de développer une MASLD par rapport au groupe de référence constitué des patients de plus de 70 ans. Cette tendance s'accroît encore dans la tranche d'âge 40-50 ans, où le risque est multiplié par 4.

Passé 50 ans, on observe une atténuation progressive de ce risque. Les odds ratios, bien que

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pb
Sd métabolique IDF				6,28(IC 2,82-19,96)	
Absent	35,5% (27)	8,1% (37)	< 0,001		< 0,001
Présent	64,5% (49)	91,9% (114)			
Sd métabolique ATP			<0,001	6,29(IC 2,64-8,09)	< 0,001
Absent	30,3% (23)	6,5% (8)			
Présent	69,7% (53)	93,5% (116)			

rester supérieurs à 1, diminuent significativement pour se stabiliser autour de 1,54 chez les patients de plus de 50 ans par rapport au groupe de référence (**Voir Tableau 31**).

31.2 Syndrome métabolique

Tableau 32. Corrélation syndrome métabolique et stéatose.

L'analyse statistique démontre une association extrêmement significative (**p < 0,001**) entre le syndrome métabolique et la MASLD, avec une taille d'échantillon de 200 observations et des conditions d'application optimales (**Tableau 32**).

31.3 Paramètres anthropométriques

Tableau 33. La corrélation entre le tour de taille, IMC et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
Tour de taille						

				6,28(IC 2,82-19,96)	/	
Normal	35,5% (27)	8,1% (37)				
Élevé	64,5% (49)	<0,001				<0,001
		91,9% (114)				
IMC						
Poids normal	47.4% (36)	13.7% (17)		1		<0,001
Surpoids	38.2% (29)	38.7% (48)	<0,001	3,50 (1,67-7,33)		<0,001
Obésité modérée	13.2% (10)	30.6% (38)		8,04 (3,25-19,88)	<0,001	<0,001
Obésité sévère	1.3% (1)	8.1% (10)		21,17 (2,50-179,09)	0,005	
Obésité morbide	0% (0)	8,9% (11)		///	0,999	

Cette analyse confirme de manière robuste que l'excès de poids, et particulièrement l'obésité abdominale révélée par un tour de taille élevé, constitue le principal facteur de risque de MASLD, avec un risque multiplié par 6,3 pour les patients présentant un tour de taille élevé par rapport à ceux ayant un tour de taille normal. On observe une relation dose-réponse très nette avec l'IMC, où le risque de stéatose augmente progressivement avec la sévérité de l'obésité : le surpoids triple quasiment le risque, l'obésité modérée le multiplie par 8 , l'obésité sévère par 21 (**OR= 21,17**), et l'obésité morbide apparaît comme un facteur prédictif absolu dans cette étude. Bien que le risque maximal se situe dans les obésités les plus sévères, la charge maladie la plus importante en termes d'effectifs se concentre dans les catégories de surpoids et d'obésité modérée, qui regroupent près de 70% des cas de stéatose, faisant de cette pathologie un enjeu de santé publique largement répandu.

31.4Corrélation profil glucidique et MASLD

Tableau 34. Corrélation entre profil glucidique et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
Ancienneté du Diabète						
Inaugural	????	?????				
1-10ans						
>10 ans						/
HbA1c						
<7%	28(37,3%)	39(31,5%)		1	0,36	
7%-8%	9(12%)	24(19,4%)	0,35	1,91 (0,77-4,74)	0,16	
>8%	38(50,7%)	61(49,2%)		1,15 (0,61-2,16)	0,66	
						0,36

Aucune différence significative n'est observée entre le déséquilibre glycémique ($p [\chi^2] = 0,35$) et le risque de survenue de la stéatose **Tableau 34**.

31.5 Corrélation HTA et MASLD

Tableau 35. Corrélation entre HTA et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pb
HTA -	34 (37,8%)	56 (62,2%)	1	/	
HTA+	42 (38,2%)	68 (61,8%)	0,953	0,983 (0,55-1,74)	0,95

La prévalence élevée de l'hypertension artérielle (55 %) dans notre cohorte reflète son importance en tant que comorbidité fréquente. Néanmoins, l'analyse statistique n'a pas permis d'établir de relation significative entre l'HTA et MASLD ($p=0,95$), suggérant que leur coexistence pourrait être davantage liée à des facteurs de risque communs, tels que l'obésité, qu'à un lien direct de cause à effet.

31.6 Profil lipidique et MASLD

Tableau 36.La corrélation entre le profil lipidique et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pb
HDL					
N	32 (48,5%)	34(51,5%)	0,036	1	0,035
Bas	44(33,1%)	89 (66,9%)		1,90 (1,04-3,47)	
Triglycerides					
<1,5g/l	62 (48,1%)	67 (51,9%)	<0,001	1	<0,001
>1,5g/l	14 (19,7%)	57 (80,3%)		3,76 (1,91-7,43)	
LDL					
<1g/l	51 (36,2%)	89 (63,8%)	0,73	1	0,26
>1g/l	25 (43,1%)	34 (56,9%)		0,77 (0,41-1,45)	
Cht					
Nrml	39 (38,6%)	62(61,4%)	0,87	1	0,88
Nrml élevé	30(39%)	47(61%)		0,98(0,53-1,81)	
Modérément élevé	5(35,7%)	9(64,3%)		1,13(0,35-3,62)	
Élevé	2(25%)	6(75%)		1,88(0,36-9,82)	
NonHDL					
<0,85	19(44,19%)	24(55,81%)	0,51	1	0,506
0,85-1	14(37,84%)	23(62,16%)		1,30(0,53-3,18)	
1-1,31	27(40,91%)	39(59,09%)		1,14(0,52-2,48)	
>1,31	16(30,19%)	37(69,81%)		1,83(0,79-4,24)	

L'analyse des paramètres lipidiques a révélé des associations distinctes avec MASLD.

Une association significative a été observée pour les triglycérides, un taux supérieur à 1,5 g/L multipliant le risque de stéatose par 3,73 ($p < 0,001$).

Une prévalence plus élevée de stéatose ait été notée aussi chez les patients avec un HDL bas ($p=0,036$), l'augmentation du risque qu'il représente est multiplié par presque 2 ($OR=1,90$) .

Enfin, aucune relation significative n'a été mise en évidence avec le taux de LDL ,Cht et NonHDL (**Tableau 36**).

Tableau 37. Relation entre la MASLD et les Ratios lipidiques.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pb
NonHDL/HDL					
Faible risk	28(49,1%)	29(50,9%)		1	0,080
Risk modéré	25(41,7%)	35(58,3%)	0,071	1,35(0,65-2,80)	0,418
Risk élevé	20(29%)	49(71%)		2,36(1,13-4,93)	0,022
Risk très élevé	3(23,1%)	10(76,9%)		3,21(0,80-12,93)	0,100
LDL/HDL					
Optimal	44(44,9%)	54(55,1%)		1	0,139
Faible risk	18(29,5%)	43(70,5%)	0,134	1,94(0,98-3,83)	0,055
Risk élevé	14(35%)	26(65%)		1,51(0,70-3,24)	0,287

Tableau 38. Corrélation Ch résiduelle, ChT/HDLc et MASLD.

	Stéatose – (Rang moyen)	Stéatose + (Rang moyen)	PM
Cholestérol résiduel	76,07	113,78	<0,001
Cholestérol total/HDL	91,08	105,51	0,065
NonHDL/HDL	87,66	107,62	0,018
LDL/HDL	95,09	103,04	0,344

PM : signification asymptotique de Mann Whitney.

Nos résultats mettent en évidence, via le test non paramétrique de Mann-Whitney, que des taux élevés de cholestérol résiduel sont associés de manière très significative à la stéatose hépatique ($p < 0,001$). Régression ratio NonHDL/HDL montre une signification de 0,018, et la régression logistique détaille cette signification dans le rang du risque élevé avec une p value= 0,02 multipliant le risque de servunue de MASLD par 2,36 (**voir Tableau 37**)

Le rapport CT/HDL présente une corrélation non significative avec cette condition ($p = 0,065$) (**Voir Tableau 38**).

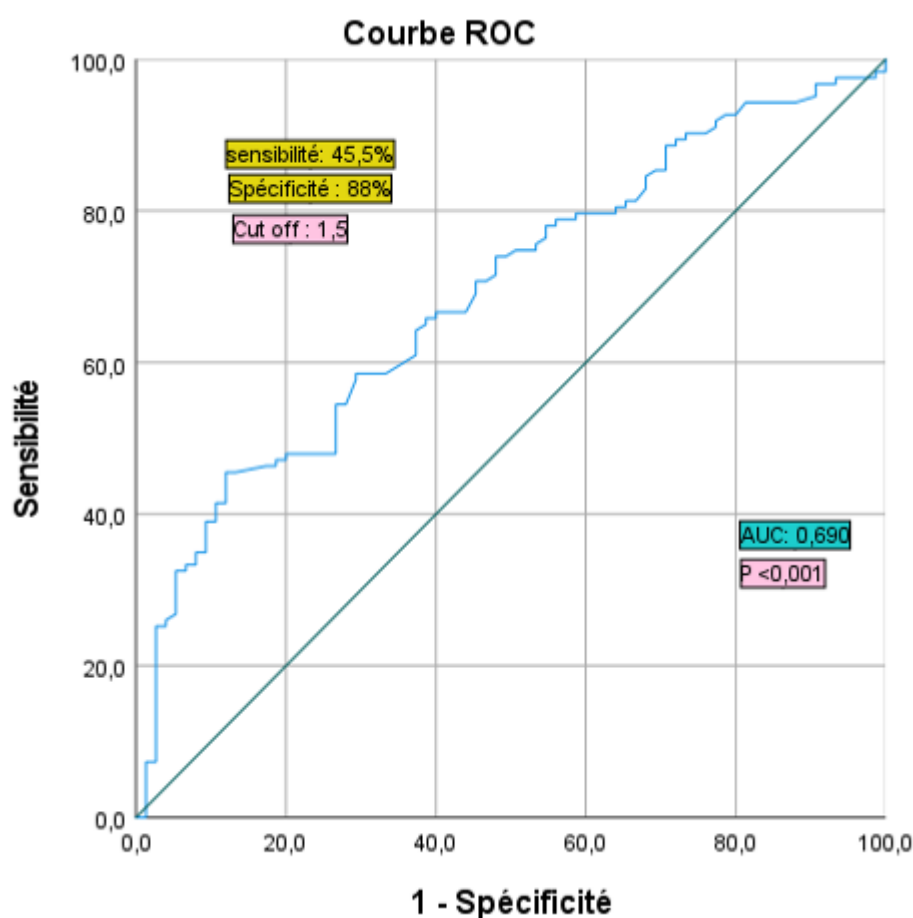


Figure 38 .Cholestérol résiduel et MASLD. Courbe AUROC.

Le cholestérol résiduel présente une spécificité élevée (88 %) pour le diagnostic de MASLD, avec une sensibilité modérée (45,5 %) pour un seuil optimal de 0,307 g/l.

La performance diagnostique, évaluée par l'analyse ROC, montre une aire sous la courbe de 0,69 (**Figure 38**).

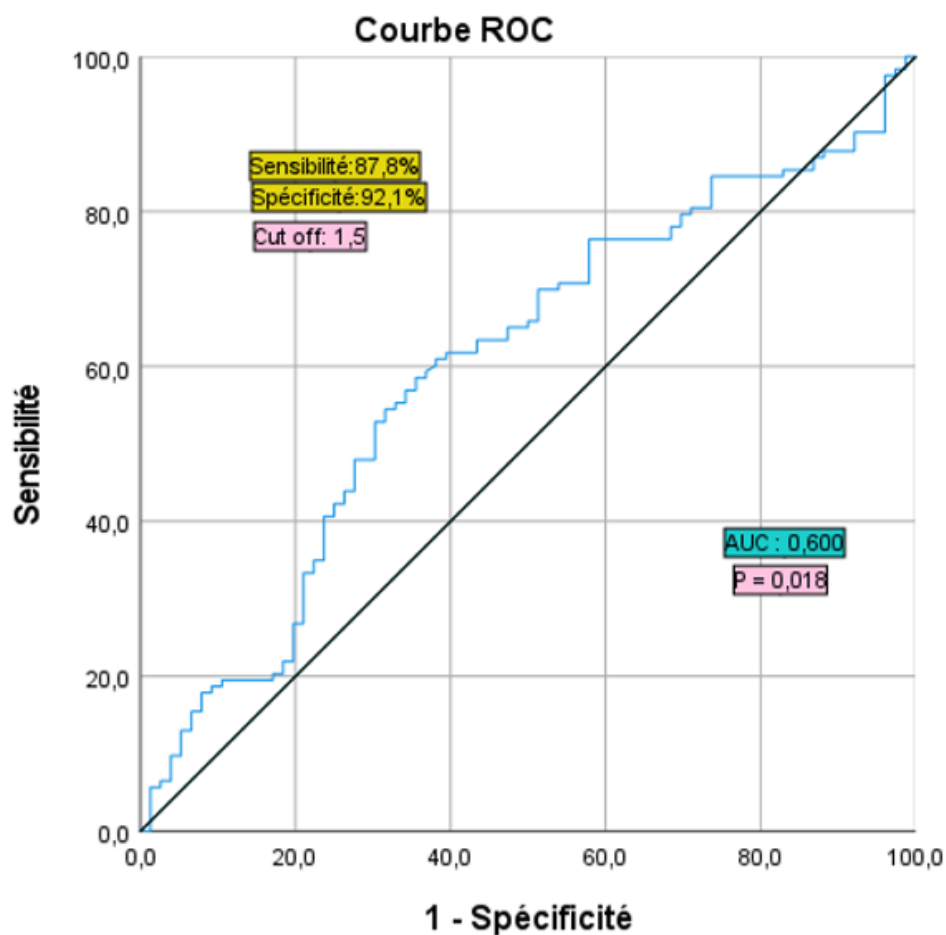


Figure 39 . Rapport NONHDL/ HDL et MASLD. Courbe AUROC.

Le rapport NonHDL/HDL présente une capacité discriminative modeste pour la MASLD (AUC = 0,600), il affiche une sensibilité de 87,8 % et une spécificité de 92,1 %, indiquant une performance diagnostique élevée (**Figure 39**).

31.7 Corrélation MASLD et RCV

Tableau 39. Corrélation Risque cardio vasculaire et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
RCV faible à modéré	5 (6,6%)	18 (14,8%)		1		
RCV élevé	17 (22,4%)	39 (32%)		0,63 (0,20-1,99)	0,44	

Très haut RCV

54 (71%)

65 (53,2%)

0,035

0,33 (0,11-0,96)

0,04**0,034**

L'analyse démontre une **association statistiquement significative** ($p=0,035$) entre le risque cardiovasculaire (RCV) et la stéatose hépatique, mais cette relation suit une **tendance inverse inattendue**.

La non-significativité pour le "RCV élevé " pourrait s'expliquer par : **Effet protecteur des traitements** intensifs chez ces patients ou **phénomène de survie** (sélection des patients moins fragiles).

31.8 Corrélation MASLD et paramètres biologiques hépatiques

Tableau 40. Paramètres de la biologie hépatique et MASLD

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)
TGO				
N	72 (94,7%)	112(90,3%)	0,26	1,92 (0,59-6,21)
Élevé	4(5,3%)	12 (9,7%)		
TGP				
N	61 (80,3%)	74 (59,7%)	<0,003	2,74(1,40-5,36)
Élevé	15 (19,7%)	50 (40,3%)		
YGT				
N	71 (93,4%)	117 (94,4%)	0,78	0,85 (0,26-2,77)
Élevé	5 (6,6%)	7 (5,6%)		

Notre analyse révèle que les anomalies des enzymes hépatiques, notamment la cytolysé, bien qu'indiquant une souffrance hépatique, ne permettent pas de prédire la stéatose.

L'élévation des TGP s'avère significativement associée à la présence de stéatose ($p < 0,003$).

Aucune association significative n'a été détectée entre l'élévation des GGT et la MASLD (Tableau 39).

31.9 Corrélation insulino-résistance et MASLD

Tableau 41. Corrélations des indices d'insulino-résistance et MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)
TYG				
N	14(20,3%)	9(7,7%)	0,01	3,05 (1,24-7,49)
IR	55(79,7%)	108 (92,3%)		
TG/HDL				
N	50 (65,8%)	48 (39%)	<0,001	3,00 (1,65-5,45)
IR	26 (34,2%)	75 (61%)		

Analyse du Khi-deux démontre que l'insulino-résistance évaluée par les indices TYG et TG/HDL est fortement corrélée à la survenue de MASLD. Le risque est particulièrement marqué pour le rapport TG/HDL, avec une multiplication par 3.

31.10 Scores clinicobiologiques de dg de la MASLD

Tableau 42. Marqueurs de risque de survenue de MASLD selon les scores diagnostiques.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
						<0,001
FLI						
<30	26 (35,1%)	3 (2,5%)	<0,001	1		
30 ≤FLI < 60	28 (37,8%)	33 (27,3%)		10,21 (2,79-37,36)	<0,001	
≥ 60	20(27%)	85 (70,2%)		36,83 (10,13-133,88)	<0,001	
						<0,001
HIS						
<30	9 (11,8%)	1 (0,8%)	<0,001	1		
30 ≤FLI < 36	28 (36,8%)	8 (6,5%)		2,57 (0,28-23,44)	0,402	
≥36	39 (51,3%)	115 (92,7%)		26,53(3,25-216,21)	0,002	

L'analyse révèle une performance diagnostique significative des scores FLI et HSI pour la détection de la MASLD ($p < 0,001$) :

- Un FLI ≥ 60 multiplie le risque par 36
- Un HSI > 36 multiplie le risque par 26

Ces associations sont confirmées par des odds ratios significativement supérieurs à 1 (Tableau 41).

31.11 Scores de la stéatose hépatique et courbes ROC

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
FLI						<0,001
<30	26 (35,1%)	3 (2,5%)	<0,001	1		
$30 \leq \text{FLI} < 60$	28 (37,8%)	33 (27,3%)		10,21 (2,79-37,36)	<0,001	
≥ 60	20(27%)	85 (70,2%)		36,83 (10,13-133,88)	<0,001	
HIS						<0,001
<30	9 (11,8%)	1 (0,8%)	<0,001	1		
$30 \leq \text{FLI} < 36$	28 (36,8%)	8 (6,5%)		2,57 (0,28-23,44)	0,402	
≥ 36	39 (51,3%)	115 (92,7%)		26,53(3,25-216,21)	0,002	

Tableau 43.Scores diagnostiques de la MASLD et stéatose échographique. Aire sous la courbe.

	FLI	HSI
Area under the ROC curve (AUC)	0,75	0,709
95% CI	0,68-0,83	0,630-0,788
Significance level P (Area=0.5)	< 0,001	<0,001
Indice de Youden J	0,432	0,414

Le score FLI présente une sensibilité de 70,2% et une spécificité de 73,0%, avec une aire sous la courbe ROC de 0,759 (**Figure 79**).

Le score HSI se distingue par une excellente sensibilité de 93,4%, mais une spécificité plus modeste de 48,6% (**Figure 80**).

La comparaison des performances diagnostiques des différents scores est détaillée dans le **Tableau 42** et **figure 81**.

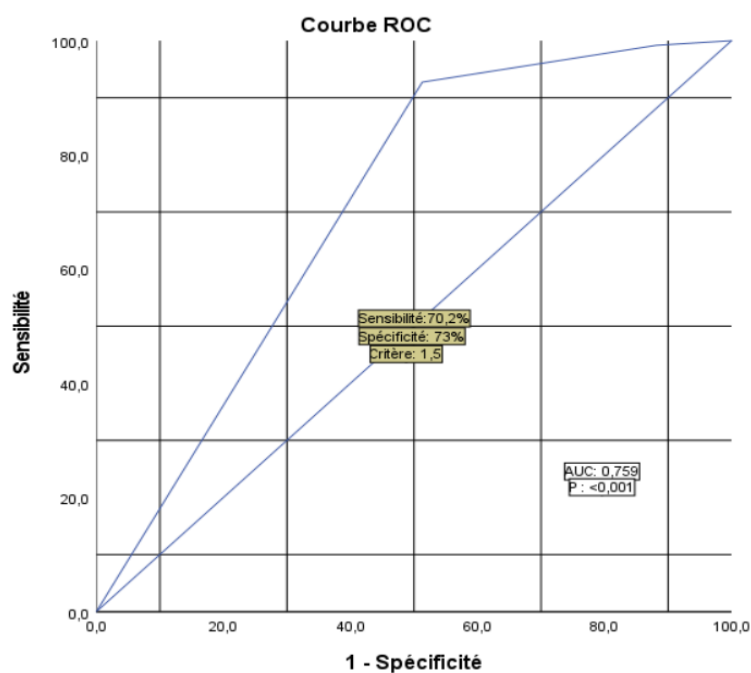


Figure 40 .FLI et MASLD. Courbe AUROC.

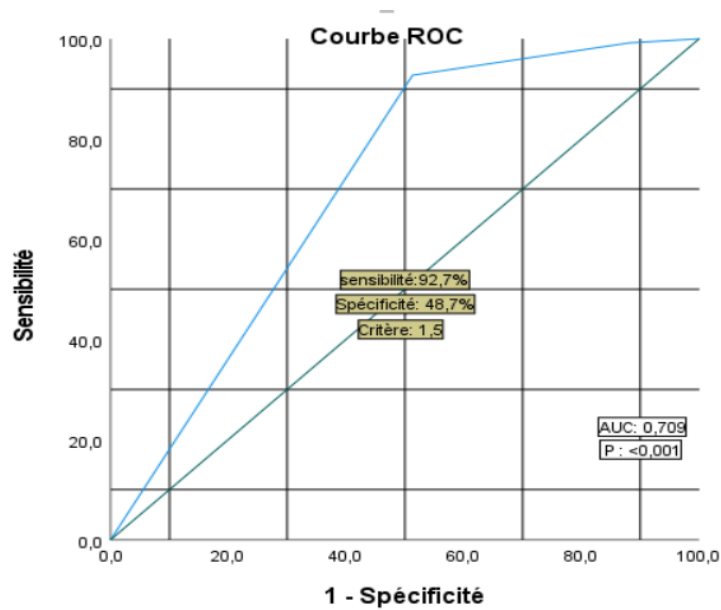


Figure 41 . HSI et MASLD. Courbe AUROC.

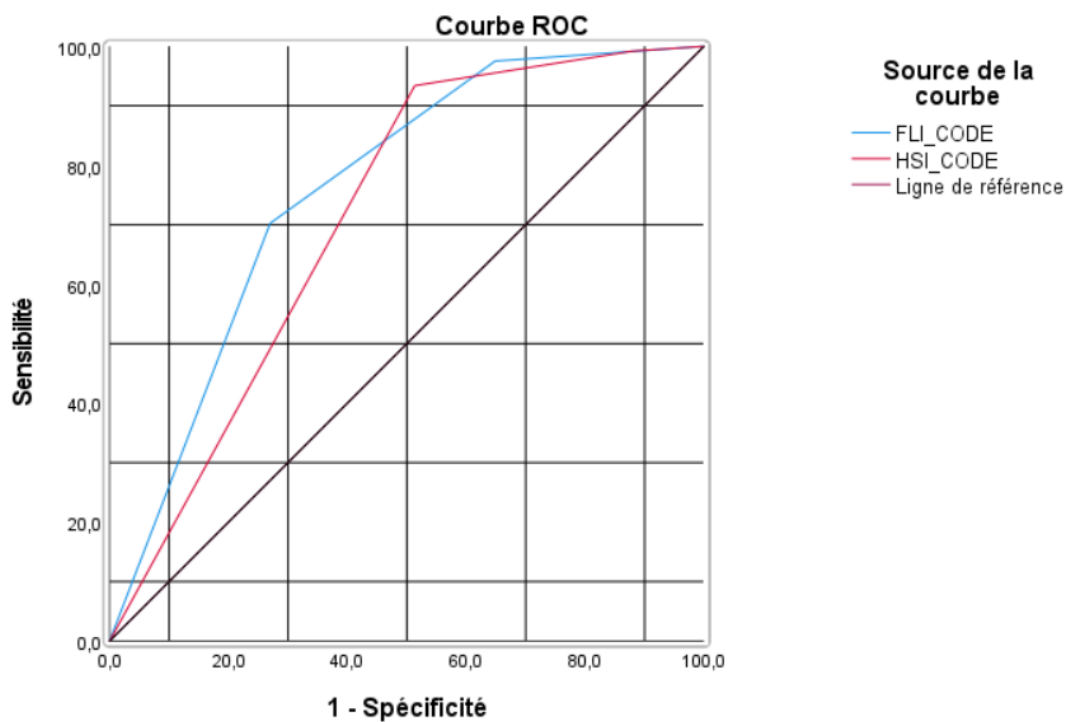


Figure 42 .Scores de dg de la MASLD Comparaison des courbes ROC.

31.12 Dyslipidémie et FLI

On observe une progression nette de la prévalence de dyslipidémie avec l'augmentation du FLI ($P < 0,001$), ce qui soutient l'association entre la stéatose hépatique (évaluée par FLI) et les anomalies lipidiques (**Tableau 44**).

Tableau 44. Relation entre la dyslipidémie et le score FLI.

	Dyslipidémie -	Dyslipidémie +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pa	Pb
FLI						<0,001
<30	24(82,8%)	5(17,2%)		1	<0,001	
30 ≤FLI < 60	41(67,2%)	20(32,8%)	<0,001	2,34 (0,77-7,04)	0,130	
≥ 60	48(45,7%)	57(54,3%)		5,7 (2,02-16,08)	<0,001	

31.13 MASLD et complications du diabète

Tableau 45. Corrélations entre les complications du diabète et la MASLD.

	Stéatose -	Stéatose +	P(khi2)	OR(IC95%)	Pb
AVC					
-	73 (96,1%)	117 (94,4%)	0,59	1	0,58
+	3 (3,9%)	7 (5,6%)		1,45 (0,36-5,80)	
SCA					
-	67 (88,2%)	114 (91,9%)	0,37	1	0,38
+	9 (11,8%)	10 (8,1%)		0,65 (0,25-1,68)	

L'analyse n'a pas révélé de lien significatif entre la présence de MASLD et les autres complications étudiées, comme le présente le **Tableau** .

L'analyse univariée a identifié plusieurs facteurs significativement associés à la présence de stéatose hépatique : l'âge (40-50 ans), le syndrome métabolique, le tour de taille,

l'IMC, l'hypertriglycémie et l'élévation des TGP. Les scores FLI et HSI présentent également une association positive significative, avec des odds ratios supérieurs à 1 et des intervalles de confiance exclusifs de la valeur nulle ($p < 0,05$).

ETUDE ANALYTIQUE: analyse multivariée

32 Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de MASLD :

L'identification des déterminants de la stéatose hépatique a été abordée par une analyse de régression logistique multivariée. La variable à expliquer correspondait à la présence ou l'absence de stéatose, définie de façon binaire selon le critère échographique d'hyperéchogénicité hépatique-rénale. Les Covariables sélectionnées pour le modèle étaient l'âge, la présence d'un syndrome métabolique, le tour de taille, l'IMC, dyslipidémie ainsi que les concentrations sériques de TGP et de triglycérides.

Tableau 46.Facteurs de survenue de MASLD retenus en régression logistique.

		P value	OR (IC 95%)
Age	30-40 ans	0,226	1 2,15 (0,43-10,68) 3,70 (0,93-14,65) 1,30 (0,45-3,76) 0,94(0,33-2,66) /
	41-50 ans	0,349	
	51-60 ans	0,062	
	61-70 ans	0,618	
	71-88 ans	0,920	

Sd métabolique IDF	0,282	1,87 (0,59-5,86)
Sd métabolique ATP III	0,370	1,81 (0,49-6,64)
BMI		
Poids normal	0,126	1
Surpoids	0,062	2,36 (0,95-5,86)
Obésité modérée	0,017	3,86 (1,27-11,65)
Obésité sévère	0,077	7,99(0,79-80,09)
Obésité morbide	0,999	//
Dyslipidémie	0,321	0,68(0,32-1,44)
TGP élevé	0,036	2,28 (1,05-4,92)
TG>1,5 g/l	0,023	2,54 (1,13-5,67)
Constante	0,002	0,130

Parmi l'ensemble des variables testées, seuls trois facteurs ont émergé comme étant significativement corrélés à la survenue d'une stéatose hépatique dysmétabolique dans le modèle multivarié final :

- La présence d'une obésité de grade modéré ;
- Un taux sérique de TGP élevé ;
- Une concentration plasmatique de triglycérides excédant 1,5 g/L.

Les mesures d'association (Odds Ratio, OR) pour chacun de ces facteurs sont détaillées dans le **tableau 46**. La valeur de la constante du modèle (ou ordonnée à l'origine) est également rapportée.

Tableau 47. Scores diagnostiques de la MASLD en régression logistique.

		P value	OR (IC 95%)
FLI	Indéterminé	0,013	5,919 (1,462-23,961)
	MASLD+	<0,001	16,169 (3,952-66,157)
HSI	Indéterminé	0,871	0,820 (0,075-9,001)
	MASLD+	0,164	5,080 (0,515-50,126)

Comme l'illustre le **Tableau 47**, le Fatty Liver Index (FLI) a démontré la plus forte association avec le diagnostic de MASLD, confirmant son rôle déterminant dans la stratification du risque hépatique chez les patients diabétiques de type 2.

Tableau 48. Bilan lipidique et sa corrélation au MASLD en régression logistique.

		P value	OR (IC 95%)
HDL		0,175	1,60(0,80-3,19)
LDL		0,046	0,48(0,24-0,98)
TG		0,055	2,35(0,98-5,63)
ChT	Normal	0,94	1
	Normal élevé	0,72	1,49(0,16-13,94)
	Modérément élevé	0,82	1,23(0,18-8,27)
	Élevé	0,88	0,86(0,11-6,53)
NonHDL	<0,85	0,21	1
	0,85-1	0,16	2,55(0,68-9,50)

1-1,31	0,12	3,57(0,74-17,20)
>1,31	0,039	10,60(1,12-99,63)

Le Non-HDL élevé (>1,31) est le facteur le plus fortement associé à la stéatose hépatique, avec un risque multiplié par 10,6.

Les triglycérides élevés et le LDL bas montrent des tendances fortes mais restent borderline ($p \approx 0,05$) → probablement significatifs avec plus de puissance statistique.

HDL isolé et cholestérol total ne montrent pas d'association significative dans notre population (**Voir Tableau 48**).

Tableau 49. Ratios lipidiques en régression logistique.

	P value	OR (IC 95%)
ChT/HDL	0,806	0,85(0,23-3,05)
LDL/HDL		
Optimal	0,503	1
Faible risk	0,806	0,88(0,32-2,39)
Risk élevé	0,282	0,41(0,08-2,06)
NonHDL/HDL		
Faible risk	0,231	1
Risk modéré	0,503	1,64(0,38-7,10)
Risk élevé	0,146	4,83(0,57-40,50)
Risk très élevé	0,082	10,14(0,74-137,99)

ChT/HDL et LDL/HDL ne montrent pas d'association significative → pas de valeur prédictive claire dans ton échantillon.

Non-HDL/HDL montre une **tendance croissante du risque de stéatose** selon le niveau de risque, avec un OR multiplié par 10 dans le groupe très élevé, mais non significatif ($p=0,082$).

Cela reflète probablement un **manque de puissance statistique (intervalle de confiance très large)**, mais l'orientation est cohérente avec les données de la littérature qui soulignent le rôle athérogène du Non-HDL (**Voir Tableau 49**).

Discussion

Cette étude visait à déterminer la prévalence et la corrélation de la stéatose hépatique métabolique (MASLD) aux dyslipidémies au sein d'une cohorte monocentrique de patients adultes atteints de diabète sucré de type 2.

Dans un second temps, ce travail avait pour buts :

- D'identifier des facteurs de risque cliniques, biologiques et anthropométriques de la dyslipidémie
- D'évaluer la performance diagnostique du score biologique non invasif, le Fatty Liver Index (FLI) pour le dépistage de la stéatose hépatique et aussi sa relation aux dyslipidémies dans cette population spécifique.
- D'analyser la contribution du syndrome métabolique au risque de MASLD.

Notre travail s'est inscrit dans le cadre des bonnes pratiques récentes concernant la MASLD. Le choix de l'échographie comme méthode de diagnostic de la stéatose s'est imposé pour sa praticité et sa validation.

Pour dépasser une simple analyse binaire (présence/absence) et capturer la nature progressive de la maladie, l'analyse statistique s'est appuyée sur un modèle de régression logistique ordinaire, analysant successivement les associations en bivarié puis en multivarié.

Avec un âge moyen de 59 ans (extrêmes 31 et 77 ans), notre population est représentative des cohortes de patients diabétiques de type 2 décrites dans la littérature, qui présentent généralement un âge moyen avoisinant la soixantaine (60-65 ans)(196)

Notre étude révèle une répartition selon le sexe particulière, avec une discrète prédominance féminine (51,5% de femmes, sex-ratio H/F=0,94). Ce résultat contraste avec la sex-ratio habituellement supérieure à 1 (en faveur des hommes) décrit dans les études en population générale (197).

Cependant, il trouve sa cohérence dans le contexte spécifique du diabète de type 2. En effet, notre cohorte, constituée de patients d'âge moyen avancé (59 ans), inclut vraisemblablement une proportion importante de femmes ménopausées, période où l'effet protecteur des œstrogènes s'estompe et où la prévalence de la MASLD rejoint, voire dépasse parfois, celle des hommes du même âge(198)

La MASLD constitue un enjeu de santé publique mondial, avec une prévalence actuelle estimée à environ 30% de la population adulte, ce fardeau est particulièrement lourd chez les patients présentant des facteurs de risque métaboliques, tels que le diabète de type 2, où la prévalence peut dépasser 60% (199).

On estime que la prévalence mondiale pourrait continuer à augmenter, approchant potentiellement **33-35%** d'ici 2030-2035 si les tendances actuelles se poursuivent sans intervention de santé publique efficace, les tendances observées depuis la publication de l'étude d'Estes confirment ces prévisions (200)

La relation entre la MASLD et le diabète de type 2 (DT2) représente un paradigme clinique majeur en hépatologie et en diabétologie modernes. Cette association dépasse la simple coexistence fortuite pour relever d'une véritable synergie physiopathologique(201).

D'un point de vue clinique, cette relation bidirectionnelle a des implications pronostiques cruciales (202):

- La présence d'un DT2 multiplie par 2 à 3 le risque de progression vers la fibrose avancée
- Les patients avec MASLD et DT2 présentent un risque majoré de carcinome hépatocellulaire, indépendamment de la présence de cirrhose
- La sévérité de l'atteinte hépatique corrèle avec le mauvais contrôle glycémique et le risque de complications microvasculaires

33 Méthodes diagnostiques de la stéatose métabolique

33.1 Echographie

L'échographie abdominale représente l'examen de première intention pour le dépistage et le diagnostic de stéatose hépatique dans le cadre de la MASLD. Son accessibilité, son faible coût et son caractère non irradiant en font l'outil idéal pour une utilisation en pratique clinique courante, particulièrement chez les patients à risque (diabète, syndrome métabolique) (203). Sa sensibilité est excellente (85-95%) pour détecter une stéatose hépatique significative ($\geq 20-30\%$) mais diminue en dessous de ce seuil (204).

Comme le soulignent les recommandations de l'EASL (2021), l'échographie, bien qu'utile en première intention, présente des limitations importantes. Sa sensibilité s'avère insuffisante pour détecter les stéatoses légères ($< 20\%$ d'infiltration graisseuse) (47,204), et sa nature opérateur-dépendante engendre une variabilité inter-observateur non négligeable. Par ailleurs, elle ne permet ni une quantification précise de la stéatose, ni de différencier une stéatose simple d'une stéatohépatite (MASH). Ses performances sont également limitées chez les patients obèses, et son incapacité à évaluer correctement la fibrose hépatique en fait un outil incomplet pour le bilan lésionnel, nécessitant le recours à des méthodes plus avancées comme l'élastographie (204).

La nature opérateur-dépendante de l'échographie, limitation connue pour l'évaluation qualitative de la stéatose, a été contrôlée dans notre protocole par la réalisation de tous les

examens par un opérateur unique (Dr Bouabdellah Kahouadji Nesrine), minimisant ainsi la variabilité inter-observateur.

Une stéatose hépatique a été objectivée par échographie chez 62 % des patients (près des 2/3 de la cohorte). Cette proportion élevée confère à ce résultat une importance clinique majeure, en identifiant la part significative de la population présentant une infiltration graisseuse hépatique.

L'étude démontre aussi une forte concordance entre échographie et FLI pour détecter la stéatose chez les patients obèses. Les deux méthodes identifient 100% de stéatose dans l'obésité morbide, validant la performance du FLI pour IMC >30 kg/m²(205). Une divergence minime dans l'obésité modérée (81,5% écho vs 92% FLI) reflète la limite de sensibilité de l'échographie pour les stéatoses légères (<20%), confirmant l'intérêt du FLI comme outil complémentaire.

33.2FLI

Les données de la littérature convergent pour établir que la stéatose hépatique, évaluée par le Fatty Liver Index (FLI), affecte une majorité de patients diabétiques de type 2 (DT2), avec une prévalence constamment supérieure à 60% selon les études (206,207). Parallèlement, le FLI démontre des performances diagnostiques robustes dans cette population spécifique, avec une aire sous la courbe de 0,85, une sensibilité de 82% et une spécificité de 79%(208).

Dans notre étude, le score FLI a permis de diagnostiquer une stéatose hépatique chez 105 patients (52,5% de la population), avec une AUROC de 75%, une sensibilité de 70,2% et une spécificité de 73%. Ces résultats sont globalement concordants avec les données de la littérature, bien qu'avec des performances légèrement inférieures aux études de référence.

Un écart de 10 points de pourcentage sépare la prévalence de la stéatose mesurée par échographie (62 %) de celle du FLI (52,5 %). Cet écart s'explique par la proportion notable de patients (30,5 %, n=61) se situant dans la zone grise du FLI (scores entre 30 et 60), pour laquelle ce score ne permet pas de conclure. Cette situation fréquente avec le FLI met en lumière la complémentarité des deux méthodes plutôt que leur opposition.

33.3HSI

Dans notre cohorte de patients diabétiques de type 2, un score HSI > 36 était présent chez 154 patients (77%), avec des performances diagnostiques suivantes :

- **AUROC : 71%** (précision globale modeste)
- **Sensibilité : 93%** (excellente capacité à détecter les vrais cas de stéatose)
- **Spécificité : 49%** (faible capacité à exclure les non-atteints)

La spécificité plus faible dans notre étude (49% vs 60-70% dans la littérature) s'explique par le fait que le HSI a été initialement validé dans des populations générales(209) , alors que notre cohorte est exclusivement composée de patients DT2. Ces derniers présentent naturellement des caractéristiques (IMC élevé, enzymes hépatiques augmentées) qui augmentent les faux positifs.

34 Prévalence de la MASLD et DT2

Dans notre étude, la prévalence de la MASLD évaluée par échographie s'élève à 62 % (124/200) chez les patients diabétiques de type 2. Ce résultat s'inscrit dans la fourchette supérieure des données internationales, lesquelles établissent une Prévalence mondiale moyenne de **60%** pour cette population spécifique(210,211), et contraste avec la prévalence mondiale de 25 % à 30 % observée dans la population générale(211) Il est également parfaitement aligné avec les données épidémiologiques régionales et nationales, une étude algérienne récente ayant rapporté une prévalence de **59.8%** de la MASLD chez les patients diabétiques de type 2(212).

Cette convergence des données souligne la représentativité de notre cohorte et valide l'importance de la MASLD comme enjeu de santé publique majeur chez les patients diabétiques algériens.

34.1 MASLD et : BMI et syndrome métabolique

34.1.1 Obésité et IMC

Notre étude confirme la forte association entre l'IMC et la prévalence de la stéatose hépatique chez les patients diabétiques de type 2. Nous observons une progression dose-dépendante marquée : la prévalence de la MASLD passe de 32,1% chez les patients de poids normal à 62,3% en surpoids, 79,2% dans l'obésité modérée, 90,9% dans l'obésité sévère, et atteint 100% en cas d'obésité morbide. Globalement, la MASLD affecte 47% des patients non obèses

contre 90% des patients obèses dans notre cohorte (**Voir Figure 11**).

Ces résultats sont parfaitement concordants avec les données épidémiologiques récentes qui établissent que :

- La prévalence de la MASLD dépasse 65% dans la population générale obèse(213) .
- Chez les patients DT2 obèses, cette prévalence excède 85% (210)
- La combinaison DT2 + obésité morbide conduit à une prévalence approchant les 100%(214)

34.1.2 Syndrome métabolique

L'analyse démontre une corrélation remarquable entre le syndrome métabolique et la MASLD. Bien que 69% des patients avec un syndrome métabolique développaient une stéatose hépatique, la relation inverse s'est avérée encore plus forte : pratiquement tous les patients atteints de MASLD (92-94%) présentaient également un syndrome métabolique, selon les définitions IDF et ATPIII respectivement (**Tableau 29**).

Ces résultats sont en accord avec les recherches internationales récentes. La méta-analyse de Mantovani (2021)(210) montre que le syndrome métabolique multiplie par 2,5 à 3,5 le risque de stéatose hépatique. De plus, les études mondiales indiquent que 80 % à 95 % des patients avec une stéatose hépatique ont un syndrome métabolique(213).

Cette forte prévalence du SMet chez les patients MASLD s'explique physiopathologiquement par le rôle central de l'insulinorésistance, véritable dénominateur commun aux deux entités nosologiques. Comme le soulignent les recommandations de l'EASL (2023), le SMet représente le principal facteur de risque de progression de la stéatose simple vers la NASH et la fibrose(86)

34.2 MASLD et HTA

Dans notre étude la prévalence de l'HTA chez les sujets NAFLD a été de 54,8% et la prévalence de la stéatose chez les patients hypertendus est de 61,8%, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'hypertension artérielle (HTA) et la présence de stéatose hépatique.

Les données actuelles de la littérature établissent de manière constante une association bidirectionnelle significative entre la MASLD et l'hypertension artérielle, avec une prévalence de l'HTA atteignant 52,8 %(215) chez les patients atteints de MASLD. Les méta-analyses

récentes démontrent un risque relatif ajusté de 1,73 (IC 95 % : 1,58-1,89) pour le développement de l'HTA en présence d'une MASLD, et inversement, un risque relatif de 1,42 (IC 95 % : 1,35-1,49) de développer une MASLD en cas d'HTA (210). Cette relation synergique s'explique par des mécanismes physiopathologiques communs, principalement l'insulinorésistance et l'inflammation systémique(216). Sur le plan pronostique, la coexistence des deux pathologies majeure significativement le risque de progression de la fibrose hépatique (+130 %), d'événements cardiovasculaires (+139 %) et de mortalité globale (+133 %)(216,217). Bien que notre étude n'ait pas mis en évidence d'association significative ($p = 0,95$) dans notre cohorte spécifique de patients diabétiques de type 2, cette divergence apparente pourrait s'expliquer par la prévalence élevée de base de l'HTA dans cette population à haut risque métabolique, créant un effet plafond.

34.3 MASLD, dyslipidémie et profil lipidique

34.3.1 Dyslipidémie

Dans notre cohorte de patients diabétiques de type 2, la prévalence de la dyslipidémie chez les patients atteints de MASLD était de **43,5%**, cette prévalence, bien qu'apparemment plus faible que les chiffres fréquemment cités dans la littérature (70-75% dans les cohortes MASLD non diabétiques)(218), s'avère parfaitement cohérente avec les données récentes spécifiques aux populations diabétiques, confirment que chez les patients DT2, la prévalence de la dyslipidémie est élevée de base en raison de la dyslipidémie diabétique caractéristique, et que l'effet de la MASLD se manifeste davantage par une aggravation du profil lipidique que par une différence brutale de prévalence (219).

34.3.2 Triglycérides, HDL, LDL, NonHDL

Dans notre étude, l'analyse du profil lipidique a révélé des associations distinctes avec la présence de MASLD :

- Un **taux élevé de triglycérides** a montré une association hautement significative ($p < 0,001$), avec une prévalence de stéatose atteignant **80,3%** chez les patients avec hypertriglycémie ce résultat est aligné avec la méta-analyse (220)rapportant une prévalence de 65-85% d'hypertriglycémie dans la MASLD.
- Un **taux diminué de HDL** était significativement associé à la MASLD ($p = 0,036$), avec **67%** de prévalence de stéatose dans ce sous-groupe, Cette observation est cohérente avec les données de l'étude transversale de Park et al. (2023) sur 12.570

patients, qui identifiait un HDL-C bas comme facteur indépendant associé à la sévérité de la stéatose hépatique(221).

- **Aucune association significative** n'a été observée avec l'élévation du LDLc. Cette absence d'association rejoint les conclusions de la cohorte prospective **NATURE Study de Sun et al. (2022)**, suggérant que le LDL-C jouerait un rôle moins déterminant que les autres fractions lipidiques dans le développement de la stéatose hépatique métabolique(222) (Voir tableau 33)
- **NonHDL** du même que le LDL y'avait pas de corrélation avec la stéatose dans notre population. Des études prospectives et de cohorte (par ex. la Korean Genome and Epidemiology Study, 2023 et d'autres travaux asiatiques et européens) (223) confirment que le non-HDL-C est un marqueur indépendant de risque de stéatose métabolique mais seulement comme un marqueur secondaire.

34.3.3 Cholestérol total/HDL

L'association est révélée non significative entre le rapport CHt/HDL et la prévalence de la MASLD dans notre cohorte ($p < 0,06$) malgré qu'il fût récemment validée comme marqueur prédictif dans l'étude prospective de **Tana et al. (2023)**(224).

34.3.4 Cholestérol total

P=087 ce résultat a exclu l'intrication du ChT dans la survenue de MASLD dans notre exposé, et même en littérature y'a pas une forte association comme était cité dans l'étude transversale à Chongqing, Chine, la cholestérol total n'était pas corrélé avec MASLD pour l'ensemble de la population(225).

34.3.5 Cholestérol résiduel

La performance diagnostique du cholestérol résiduel dans notre étude ($p=0,001$; spécificité 88%) suggère son utilité clinique comme marqueur spécifique de la MASLD, particulièrement pour identifier les patients à risque hépatique métabolique élevé. Cette observation rejoint les conclusions de **Cho et al. (2024)** qui recommandent l'intégration du cholestérol résiduel dans les algorithmes de dépistage de la stéatopathie métabolique (226).

Le bilan lipidique standard, enrichi par le calcul du cholestérol résiduel et des ratios avancés (NonHDL/HDL), offre un outil simple et accessible pour améliorer le dépistage et le suivi du risque hépatique métabolique en pratique courante, au-delà de l'évaluation du risque cardiovasculaire traditionnel.

34.3.6 NonHDL/HDL

Dans notre cohorte, le ratio **Non-HDL/HDL** était significativement plus élevé chez les patients présentant une stéatose ($p=0,018$)(Voir **Tableau 38**), ce qui rejoint les données de la littérature, notamment l'analyse de la cohorte **NHANES 2017-2018** ($n\approx 3784$), qui a montré qu'un ratio Non-HDL/HDL élevé était associé à une augmentation significative du risque de MASLD (OR 1,51 à 1,97 ; $p<0,001$)(227)

Le rapport NonHDL/HDL présente une capacité discriminative modeste pour la MASLD (AUC = 0,600), il affiche une sensibilité de 87,8 % et une spécificité de 92,1 %, indiquant une performance diagnostique élevée (**Figure 39**).

34.4 MASLD et cytolysse

Notre étude révèle un profil enzymatique caractéristique de la MASLD, marqué par une prédominance de l'élévation des ALAT (32,5% des participants) par rapport à l'ASAT (8%). Cette dissociation est confirmée par l'analyse de corrélation, qui montre une association hautement significative entre l'élévation des ALAT et la présence de MASLD ($p=0,003$), contrairement à l'ASAT ($p=0,26$). Parmi les patients avec ALAT élevés, 76,9% étaient atteints de MASLD, tandis que cette pathologie était présente chez 40,3% de l'ensemble des patients MASLD.

Ces résultats s'inscrivent en parfaite cohérence avec les données récentes de la littérature. La cohorte prospective de Kim et al. (2023) sur 12,542 patients démontre que l'ALAT est un marqueur plus sensible que l'ASAT pour le dépistage de la stéatose hépatique métabolique, avec une spécificité accrue lorsque les seuils spécifiques au sexe sont appliqués (228). Par ailleurs, la méta-analyse de Wong et al. (2024) confirme que près de 40% des patients avec MASLD confirmée présentent une élévation isolée des ALAT, soulignant la valeur particulière de ce paramètre dans le bilan hépatique standard (229).

L'absence de corrélation significative avec l'ASAT observée dans notre cohorte rejoint les conclusions de Loomba et al. (2024) qui identifient l'élévation de l'ASAT comme un marqueur tardif, généralement associé à la progression vers la stéatohépatite métabolique (MASH) et la fibrose avancée (230).

34.5 Fibrose hépatique chez le DT2 : prévalence, méthodes diagnostiques, et FDR

34.5.1 Prévalence

Le dépistage de la fibrose hépatique chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) repose désormais sur des méthodes non invasives stratifiées en plusieurs niveaux. Les scores sériques (FIB-4, NFS) constituent l'outil de première intention recommandé par les sociétés savantes, permettant d'identifier les patients à faible risque (score bas) nécessitant une simple surveillance. Pour les scores intermédiaires ou élevés, l'élastographie impulsionnelle (FibroScan®) s'impose comme la méthode de référence non invasive, avec une excellente précision pour le diagnostic de fibrose significative ($\geq F2$) et de cirrhose (F4).

La prévalence de la fibrose significative ($\geq F2$) chez les patients DT2 est alarmante, variant entre 25% et 40% selon les études récentes, la cohorte prospective française DIAPHRO (Gastroenterology 2023) rapporte une prévalence de 28,6% de fibrose $\geq F2$ chez 1 342 patients DT2 dépistés par élastographie(231). Plus préoccupant encore, la prévalence de la cirrhose occulte (F4) atteint 5-8% dans cette population, comme le démontre l'étude multinationale LIVE-CONCERT (Journal of Hepatology 2024) incluant 6 893 patients DT2 (232).

Ces données justifient le dépistage systématique de la fibrose hépatique chez tout patient DT2, selon l'algorithme séquentiel FIB-4 puis élastographie recommandée par les dernières guidelines européennes (EASL 2023) et américaines (AASLD 2024). Cette stratégie permet d'identifier précocement les patients à risque de progression vers les complications hépatiques sévères, qui représentent une cause majeure de morbi-mortalité dans cette population(233).

34.5.2 FLI

Le Fibrosis-4 Index (FIB-4), calculé à partir de l'âge, des transaminases (ASAT/ALAT) et des plaquettes, s'est imposé comme l'outil de dépistage non invasif de première intention pour évaluer le risque de fibrose hépatique significative (stade $\geq F2$) dans la MASLD. Son adoption rapide en pratique clinique repose sur ses avantages majeurs : utilisation de paramètres biologiques routiniers, gratuité, et robustesse validation dans de grandes cohortes comme l'étude DIVERT de Srivastava et al. (Hepatology 2023) (234) qui a confirmé sa capacité à réduire de ~70% le recours inutile à des examens spécialisés chez les patients à faible risque. Cependant, le FIB-4 présente des limites importantes, notamment une sous-performance chez les patients âgés (>65 ans) chez qui il génère un taux élevé de faux positifs, et une sensibilité

diminuée dans les populations à faible prévalence de fibrose, comme l'a démontré l'analyse de la cohorte PROLIFIC de Lee et al. (J Hépatol 2024)(235). Ces limitations justifient son utilisation intégrée dans des algorithmes séquentiels, où un résultat intermédiaire doit systématiquement déclencher une évaluation de second niveau par élastographie.

L'analyse des performances du FIB-4 dans notre cohorte démontre sa valeur clinique pour la stratification du risque fibrotique. Le score a efficacement identifié une population à faible risque, permettant d'exclure une fibrose hépatique significative (stades F3-F4) chez 75% des patients (n=150/200). Cette capacité à écarter le risque avec une fiabilité élevée en fait un outil de triage optimal pour rationaliser les parcours de soins. Parallèlement, le FIB-4 a isolé un sous-groupe à haut risque représentant 5,5% de la cohorte (n=11), correspondant aux patients prioritaires nécessitant une évaluation hépatologique spécialisée avec élastographie ou bilan étiologique complet. Cette distribution bimodale confirme l'utilité du FIB-4 dans l'orientation stratégique des ressources médicales vers les patients les plus susceptibles de présenter une maladie hépatique avancée.

34.5.3 APRI

L'AST to Platelet Ratio Index (APRI), calculé par le ratio [AST/limite supérieure de la normale] / plaquettes ($\times 10^9/L$), représente un outil de dépistage non invasif historique pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Développé initialement pour la fibrose liée au VHC, son utilisation s'est étendue à d'autres étiologies, dont la MASLD. Les méta-analyses récentes, comme celle de Xiao et al. (BMC Medicine, 2023) regroupant 21 études, confirment ses performances modestes mais utiles pour la détection de la fibrose significative ($\geq F2$), avec une aire sous la courbe (AUC) de 0.74-0.78. Son principal avantage réside dans sa simplicité de calcul à partir de paramètres biologiques universellement disponibles (236).

Cependant, l'APRI présente des limites importantes qui restreignent son utilisation en première intention dans la MASLD. Sa sensibilité souvent inférieure à 60% pour le stade $\geq F2$, comme rapporté dans l'étude comparative FIBRO-STEAT de Patel et al. (Journal of Hepatology, 2024), entraîne un taux élevé de faux négatifs inacceptable pour un outil de dépistage. De plus, ses performances sont significativement inférieures à celles du FIB-4, particulièrement chez les patients âgés et dans les populations à faible prévalence de fibrose (237).

Dans notre cohorte, l'évaluation par le score APRI a identifié un sous-groupe de 7,5% des patients (n=15/200) présentant un profil biologique suggestif de fibrose hépatique

significative (valeur APRI ≥ 1.0), incluant un cas avec des critères biologiques compatibles avec une cirrhose compensée (APRI ≥ 2.0).

34.5.4 FIBROSE ET ASAT

Le rapport ASAT/ALAT (anciennement TGO/TGP) constitue un marqueur biochimique simple fournissant des indications pronostiques importantes dans la MASLD. Dans les stades précoces de stéatose simple, le rapport est typiquement inférieur à 1.0 en raison d'une élévation prédominante des ALAT, reflétant une souffrance hépatocytaire légère à modérée. Une inversion progressive du rapport (ASAT/ALAT > 1.0) est classiquement associée à la progression vers la fibrose avancée et la cirrhose, comme l'a démontré l'étude prospective de Kim et al. (Hepatology 2022) sur 12 000 patients, où un ratio > 1.0 multipliait par 3.2 le risque de fibrose F3-F4 (238).

L'analyse du rapport ASAT/ALAT dans notre cohorte a révélé une proportion notable de patients (41%, $n=82/200$) présentant un ratio > 1 , valeur seuil reconnue comme marqueur indirect de fibrose hépatique évoluée ou de dommage hépatocellulaire avancé.

34.6 Facteurs prédictifs de survenue de la MASLD et de la fibrose

La survenue et la progression de la stéatopathie métabolique (MASLD) sont déterminées par une interaction complexe entre facteurs métaboliques, génétiques et environnementaux. Les principaux prédicteurs de développement de la MASLD incluent le syndrome métabolique, le diabète de type 2, l'obésité et la dyslipidémie, avec des odds ratios compris entre 2,5 et 3,5 selon les études récentes. Sur le plan génétique, le polymorphisme PNPLA3 (rs738409) représente le facteur de risque génétique majeur, multipliant le risque par 3,2 (239).

La progression vers la fibrose hépatique est quant à elle prédite par l'âge avancé (> 50 ans), la présence d'un diabète de type 2 (hazard ratio $\approx 2,8$), et l'altération de paramètres biologiques comme l'élévation du ratio ASAT/ALAT ou la thrombopénie. Les scores non invasifs (FIB-4, NFS) permettent une stratification fiable du risque fibrotique, avec des aires sous la courbe avoisinant 0,80-0,85 dans les cohortes validation (240).

La prévalence de la stéatopathie métabolique (MASLD) est significativement influencée par le sexe, avec une distribution et une progression qui varient selon le genre et l'âge. De manière

générale, les **hommes** présentent une prévalence plus élevée de MASLD que les femmes, particulièrement avant la ménopause (241).

Dans notre cohorte, l'analyse statistique n'a pas mis en évidence d'association significative entre le sexe et la prévalence de la MASLD ($p=0,36$). Cette absence de différence inter-sexe observée contraste avec les données épidémiologiques générales qui rapportent habituellement une prédominance masculine de cette pathologie.

Notre analyse a identifié plusieurs déterminants significativement associés à la prévalence de la MASLD, dominés par les facteurs métaboliques. Le **syndrome métabolique** dans son ensemble, l'**élévation de l'IMC** (notamment dans les stades d'obésité modérée et sévère) et l'**hypertriglycémie** sont ressortis comme des prédictors majeurs.

Concernant le risque fibrotique, les **scores non invasifs** se sont avérés des outils de stratification performants. Le **FIB-4** et l'**APRI** ont permis d'isoler des sous-groupes de patients à risque élevé de fibrose significative, nécessitant une investigation plus poussée. Parallèlement, l'élévation du **rapport ASAT/ALAT (TGO/TGP)**, observée chez une proportion substantielle de la cohorte, a corroboré ces résultats en identifiant un phénotype à risque de lésion hépatocellulaire plus avancée.

Conclusions et perspectives

Ce travail confirme l'importance majeure de la stéatopathie métabolique chez les patients diabétiques de type 2 et sa relation avec les dyslipidémies, en révélant son enracinement profond dans les désordres métaboliques qui caractérisent cette population. La forte prévalence observée souligne la nécessité d'une approche intégrée, où la surveillance hépatique devient un pilier incontournable de la prise en charge dialectologique.

La valeur ajoutée de cette étude réside dans l'identification de marqueurs biologiques précis et des ratios lipidiques accessibles permettant une stratification fine du risque hépatique. Au-delà des paramètres conventionnels, l'analyse lipidique avancée et le profil de cytolysé offrent des

outils complémentaires pour une évaluation plus complète de l'atteinte hépatique. La complémentarité des différentes méthodes d'évaluation - de l'imagerie simple aux scores spécialisés - ouvre la voie à des algorithmes diagnostiques efficaces et adaptés aux réalités cliniques.

L'enjeu désormais est de traduire ces résultats en stratégies pratiques pour le clinicien. Le développement d'outils d'aide à la décision intégrant l'ensemble de ces paramètres pourrait optimiser le dépistage et le suivi. Parallèlement, des études interventionnelles sont nécessaires pour évaluer l'impact d'une prise en charge hépatique précoce sur le pronostic global des patients diabétiques.

La reconnaissance de la MASLD comme composante à part entière du syndrome dysmétabolique chez le patient diabétique appelle à une réorganisation des parcours de soins. Une collaboration renforcée entre diabétologues et hépatologues, s'appuyant sur des critères standardisés d'orientation, permettrait d'améliorer la détection des formes sévères et d'optimiser l'utilisation des ressources spécialisées.

En définitive, cette étude contribue à poser les bases d'une médecine plus personnalisée, où l'évaluation du risque hépatique vient compléter l'approche cardiovasculaire traditionnelle dans la prise en charge du diabète de type 2 et des dyslipidémies, vers une vision véritablement intégrée du risque métabolique.

1. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 24];75(3):659–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34166721/>
2. 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* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Sep 24];77(4):1335–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/>
3. Yoneda M, Ogawa Y, Imajo K, Nakajima A. Nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis as a multi-systemic disease: proceed with caution. *Hepatobiliary Surg Nutr* [Internet]. 2019 Apr [cited 2025 Sep 24];8(2):170. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6503254/>
4. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Sep 24];16(7):411–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028350/>

5. Erickson HL, Viggiano TR, Malhi MBBS H. Mayo Clinic Proceedings and Steatohepatitis: From NASH Recognition to MASH Therapy. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 24];100:930–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2025.03.030>
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* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Sep 24];158(7):1999-2014.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044314/>
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. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Sep 24];79(6):1542–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364790/>
8. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Asrani SK, Amos CI, et al. Risk Stratification Model for Hepatocellular Cancer in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Sep 24];21(13):3296-3304.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37390101/>
9. Chanchlani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, Smith R, et al. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Sep 24];9(6):521–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38640937/>
10. 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. *Hepatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 20];78(6):1966–86. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/12000/a_multisociety_delphi_consensus_statement_on_new.28.aspx
11. Addison: Observations on fatty degeneration of the liver - Google Scholar [Internet]. [cited 2025 Jan 21]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Guys%20Hosp%20Rep&title=Observations%20on%20fatty%20degeneration%20of%20the%20liver&author=T%20Addison&volume=1&publication_year=1836&pages=485&
12. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med*. 1979;67(5):811–6.
13. J Ludwig TRVDBMBO. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.

14. Loomba R, Wong VWS. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jan 20];59(2):150. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10807722/>
15. 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* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jan 21];77(5):1797. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10735173/>
16. 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* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Sep 29];81(3):492–542. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38851997/>
17. Hsu CL, Loomba R. From NAFLD to MASLD: implications of the new nomenclature for preclinical and clinical research. *Nat Metab* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jan 21];6(4):600–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38383845/>
18. 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. *Hepatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 21];78(6):1966. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10653297/>
19. 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* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Sep 24];73(1):202–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827820302014>
20. 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* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 22];7(10). Available from: https://journals.lww.com/hepcomm/fulltext/2023/10010/the_burden_of_nonalcoholic_fatty_liver_disease.41.aspx
21. 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* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Jan 22];77(4):1335–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/>

22. Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH. Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2024 Aug 1;35(8):697–707.
23. Younossi ZM, Golabi P, Paik J, Owringi 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.
24. 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* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Sep 29];64(1):73–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707365/>
25. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Sep 29];41(2):372–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358469/>
26. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2011 7:8 [Internet]. 2011 May 10 [cited 2025 Jan 28];7(8):456–65. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.72>
27. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owringi 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. Vol. 22, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2024. p. 1999-2010.e8.
28. Tacke F, Horn P, Wong VWS, Ratzl V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts* [Internet]. 2024 Jun 7 [cited 2025 Jan 21];17(4):374. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11299976/>
29. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet* [Internet]. 2024 Nov 2 [cited 2025 Feb 4];404(10464):1761–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488409/>
30. Rinella ME, Lazarus J V., Ratzl V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023 Dec 1;79(6):1542–56.
31. Wang X, Zhang L, Dong B. Molecular mechanisms in MASLD/MASH-related HCC. *Hepatology* [Internet]. 2024 Feb 13 [cited 2025 Feb 4]; Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/9900/molecular_mechanisms_in_masld_mash_related_hcc.739.aspx

32. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Molecular Sciences Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. 2021 [cited 2025 Feb 4]; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22105170>
33. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* [Internet]. 2021 Oct 9 [cited 2025 Feb 12];398(10308):1359–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543610/>
34. Habibullah M, Jemmieh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. Vol. 11, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2024.
35. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2025 Feb 19];22(8):4156. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8072900/>
36. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 May 16 [cited 2025 Sep 27];390(19):1770–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2402309>
37. Mehta M, Shah J, Joshi U. Understanding Insulin Resistance in NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis Focused on HOMA-IR in South Asians. *Cureus* [Internet]. 2024 Oct 3 [cited 2025 Sep 27];16(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39364176/>
38. Palma R, Pronio A, Romeo M, Scognamiglio F, Ventriglia L, Orlando VM, et al. The Role of Insulin Resistance in Fueling NAFLD Pathogenesis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Sep 27];11(13):3649. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9267803/>
39. Lemoine M, Serfaty L. Foie métabolique. *EMC - Hépatologie*. 2011 Jan;6(4):1–12.
40. Vatner DF, Majumdar SK, Kumashiro N, Petersen MC, Rahimi Y, Gattu AK, et al. Insulin-independent regulation of hepatic triglyceride synthesis by fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2025 Sep 27];112(4):1143–8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4313795/>
41. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Greten TF, Heikenwälder M, El-Serag HB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Sep 27];20(8):487–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36932227/>

42. Tilg H, Moschen AR. Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. 2010 [cited 2025 Feb 19]; Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24001>
43. Cooke GS, Flower B, Cunningham E, Marshall AD, Lazarus J V., Palayew A, et al. Progress towards elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission update. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Sep 27];9(4):346–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38367629/>
44. 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* [Internet]. 2011 Sep 2 [cited 2025 Sep 27];54(3):1082–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21618575/>
45. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Sep 27];68(2):763–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356032/>
46. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Sep 30];156(6):1717–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689971/>
47. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Sep 25];156(5):1264-1281.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660725/>
48. 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* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Sep 27];149(2):389-397.e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935633/>
49. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2025 Sep 27];7(10):1104–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523535/>
50. 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* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Sep 30];77(5):1797–835. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36727674/>
51. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Sep 30];296(2):263–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515681/>
 52. Faut-il dépister la fibrose hépatique en population générale ? – FMC-HGE [Internet]. [cited 2025 Sep 27]. Available from: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/faut-il-depister-la-fibrose-hepatique-en-population-generale/>
 53. Rinella ME, Lazarus J V., Ratzu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Sep 27];29(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37364816/>
 54. Hernandez R, Garcia-Rodriguez NS, Arriaga MA, Perez R, Bala AA, Leandro AC, et al. The hepatocellular model of fatty liver disease: from current imaging diagnostics to innovative proteomics technologies. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2025 [cited 2025 May 10];12:1513598. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11919916/>
 55. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Sep 27];154(2):302–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827081/>
 56. 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 1;64(1):73–84.
 57. Kaliae A, Chavez W, Soto J, Huda F, Xie H, Nguyen M, et al. Quantitative Ultrasound Assessment of Hepatic Steatosis. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Sep 27];12(4):1091–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814521/>
 58. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, C Costa EA, Fereirra M, Wolfson T, et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastrointest Imaging • Original Research*. [cited 2025 Sep 27]; Available from: www.ajronline.org
 59. Yoo J, Lee JM, Joo I, Lee DH, Yoon JH, Kang HJ, et al. Reproducibility of ultrasound attenuation imaging for the noninvasive evaluation of hepatic steatosis. *Ultrasonography* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Sep 27];39(2):121–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693842/>

60. Malandris K, Korakas E, Sarakapina A, Kalopitas G, Iatridi F, Liakos A, et al. Accuracy of Controlled Attenuation Parameter for Liver Steatosis in High-Risk Patients for MASLD Using MRI-Proton Density Fat Fraction as Reference Standard. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jul 2];70(2):814–24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-024-08799-7>
61. Sirli R, Sporea I. Controlled Attenuation Parameter for Quantification of Steatosis: Which Cut-Offs to Use? *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 2];2021:6662760. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8018863/>
62. De Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 2];60(5):1026–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378529/>
63. Hughes JH, Amin NB, Wojciechowski J, Vourvahis M. Exposure–response modeling of liver fat imaging endpoints in non-alcoholic fatty liver disease populations administered ervogastat alone and co-administered with clesacostat. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jul 3];14(2):317. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11812935/>
64. Nam K, Rosado-Mendez IM, Wirtzfeld LA, Ghoshal G, Pawlicki AD, Madsen EL, et al. Comparison of Ultrasound Attenuation and Backscatter Estimates in Layered Tissue-Mimicking Phantoms among Three Clinical Scanners. *Ultrason Imaging* [Internet]. 2012 [cited 2025 Sep 27];34(4):209. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3667595/>
65. 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* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Sep 27];21(1):87–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680289/>
66. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 May [cited 2025 Sep 27];188(5):1307–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17449775/>
67. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. *Korean J Radiol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Sep 27];23(1):13–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983091/>
68. Starekova J, Reeder SB. Liver fat quantification: where do we stand? *Abdominal Radiology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Sep 27];45(11):3386–

99. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-020-02783-1>
69. Reeder SB, Yokoo T, França M, Hernando D, Alberich-Bayarri Á, Alústiza JM, et al. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR. *Radiology* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Sep 27];307(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809220/>
70. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Sep 27];17(4):630–637.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908362/>
71. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jul 3];40(1):10–38. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/cd22-as01>
72. Latka K, Kolodziej W, Domisiewicz K, Lasowy P, Latka D. Medical Implant Heavy Metal Contents and Effect on Patients. *Biomedical and Biotechnology Research Journal* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 3];8(3):267–73. Available from: https://journals.lww.com/bbrj/fulltext/2024/08030/medical_implant_heavy_metal_contents_and_effect_on.2.aspx
73. Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Jul 2];41(1):65–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25376360/>
74. 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* [Internet]. 2006 Nov 2 [cited 2025 Jul 2];6:33. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1636651/>
75. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jul 2];51(2):454–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101745/>
76. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jul 2];75(3):659–89. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827821003986>

77. 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* [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Jul 2];42(7):503–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766548/>
78. Zhong BY, Jiang JQ, Sun JH, Huang JT, Wang WD, Wang Q, et al. Prognostic Performance of the China Liver Cancer Staging System in Hepatocellular Carcinoma Following Transarterial Chemoembolization. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 2];11(6):1321–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37719966/>
79. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Jul 2];69(1):182–236. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628281/>
80. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jul 2];18(4):223–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349658/>
81. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jul 2];33(1):270–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464337/>
82. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jul 2];51(2):454–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101745/>
83. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jul 2];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33425804/>
84. Lee K, Jung ES, Yu E, Kang YK, Cho MY, Kim JM, et al. A scoring system for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis from liver biopsy. *J Pathol Transl Med* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jul 8];54(3):228. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7253961/>
85. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2025 Jul 8];128(7):1898–906. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650850500630X>

86. Archer AJ, Belfield KJ, Orr JG, Gordon FH, Abeysekera KWM. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jul 8];13(5):436. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9380759/>
87. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Sep 27];43(6):1317–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16729309/>
88. 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. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Sep 27];112(5):740–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725647/>
89. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 27];75(3):659–89. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827821003986>
90. 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* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Sep 27];38(2):518–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883497/>
91. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2025 Sep 27];7(10):1104–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523535/>
92. Rogers ME, Balistreri WF. Cascade of care for children and adolescents with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2021 Mar 28;27(12):1117–31.
93. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2008 May [cited 2025 Jul 2];40(5):371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083083/>

94. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Jul 2];75(3):659–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34166721/>
95. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jul 2];51(2):454–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101745/>
96. Zhou YJ, Ye FZ, Li YY, Pan XY, Chen YX, Wu XX, et al. Individualized risk prediction of significant fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using a novel nomogram. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Jul 2];7(8):1124. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6794687/>
97. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2025 Sep 27];252(2):595–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703889/>
98. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Jul 2];17(4):630–637.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908362/>
99. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jul 2];13(3):440–451.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305349/>
100. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 2];49(3):1017–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243014/>
101. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 27];75(3):659–89. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827821003986>

102. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Loomba R, et al. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *Hepatology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Sep 27];73(5):2028–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111374/>
103. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jul 9];71(1):306–33. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2020/01000/diagnosis_and_treatment_of_alcohol_associated.25.aspx
104. Mahadevan U, Long MD, Kane S V., Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jul 9];160(4):1131–9. Available from: <https://www.gastrojournal.org/action/showFullText?pii=S001650852035441X>
105. Drasdo D, Zhao J. An integrative experimental and computational twin modeling approach to understand clonal dynamics in the normal liver. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jul 9];79(2):273–6. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827823003458>
106. The Lancet Infectious Diseases, June 2023, Volume 23, Issue 6, Pages 635-762, e198-e226 [Internet]. [cited 2025 Sep 27]. Available from: [https://www.thelancet.com/issue/S1473-3099\(23\)X0006-1](https://www.thelancet.com/issue/S1473-3099(23)X0006-1)
107. Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, Bhatt A, Ceelen W, Glehen O, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature; 2021 [cited 2025 Sep 27]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00326-6>
108. Durantel D, Zoulim F. Innate response to hepatitis B virus infection: Observations challenging the concept of a stealth virus. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jul 9];50(6):1692–5. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2009/12000/innate_response_to_hepatitis_b_virus_infection_.3.aspx
109. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jul 9];69(1):394–419. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2019/01000/primary_biliary_cholangitis__2018_practice.32.aspx

110. Nascimento EBM, Moonen MPB, Remie CME, Gariani K, Jörgensen JA, Schaart G, et al. Nicotinamide Riboside Enhances In Vitro Beta-adrenergic Brown Adipose Tissue Activity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Sep 27];106(5):1437–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524145/>
111. Cover. *J Lipid Res*. 2022 Jul;63(7):100252.
112. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratzl 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* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Sep 30];81(3):492–542. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827824003295>
113. Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The Interactions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2025 Jul 1];18(1):233–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326113000883>
114. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of Non-alcoholic Steatohepatitis: Human Data. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2025 Jul 1];11(1):75–104. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326107000141>
115. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* [Internet]. 1998 May 12 [cited 2025 Jul 1];97(18):1837–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603539/>
116. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* [Internet]. 2008 Feb [cited 2025 Jul 1];117(6):743–53. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579?download=true>
117. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jul 9];44(37):3627–39. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

118. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jul 9];137:111315. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221001001>
119. Ameer F, Scandiuizzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 9];63(7):895–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814684/>
120. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];8(1):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6376873/>
121. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of insulin resistance and atherogenic dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 9];7(4):362–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915606/>
122. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *American Journal of Pathology* [Internet]. 2011 [cited 2025 Jul 9];178(4):1429–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406176/>
123. Conlon DM, Thomas T, Fedotova T, Hernandez-Ono A, Di Paolo G, Chan RB, et al. Inhibition of apolipoprotein B synthesis stimulates endoplasmic reticulum autophagy that prevents steatosis. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2016 Oct 3 [cited 2025 Jul 9];126(10):3852–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27599291/>
124. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Jul 9];8(1):1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357123/>
125. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2025 Jul 9];32(9):2104–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796579/>
126. Total Cholesterol: Sum of Cholesterol in All Lipoproteins [Internet]. [cited 2025 Jul 10]. Available from: <https://healthy-ojas.com/cholesterol/total-cholesterol.html>
127. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2019 21:4 [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2025 Jul 10];21(4):225–45. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41580-019-0190-7>

128. Min HK, Kapoor A, Fuchs M, Mirshahi F, Zhou H, Maher J, et al. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* [Internet]. 2012 May 2 [cited 2025 Jul 10];15(5):665–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560219/>
129. Hasnani D, Fortes SI, López ACL, Chavda V. Insulin Resistance and Its Biochemical Basis in Metabolic Syndrome. *Advances in Biochemistry in Health and Disease* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 10];31:17–37. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-75686-3_2
130. Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH. Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jul 10];35(8):697–707. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043276024000365>
131. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 10];32(3):197–213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37700494/>
132. Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Sep 30];27(2):84–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26703097/>
133. Maranhão RC, Freitas FR. HDL Metabolism and Atheroprotection. Predictive Value of Lipid Transfers. *Adv Clin Chem*. 2014;65:1–41.
134. Cervellati C, Marsillach J. Impact of Antioxidant and Anti-Inflammatory Functions of HDL in Diseases—2nd Edition. *Antioxidants* 2025, Vol 14, Page 358 [Internet]. 2025 Mar 18 [cited 2025 Jul 10];14(3):358. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/14/3/358/htm>
135. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: Association with low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Apr 1;63(4):324–31.
136. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jul 15 [cited 2025 Jul 10];402(10397):203–34. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673623013016>
137. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited

- 2025 Jul 10];19(4):359–66. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349939/>
138. Li X, Li M. Unlocking Cholesterol Metabolism in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease: Molecular Targets and Natural Product Interventions. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jul 10];17(8):1073. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11358954/>
 139. Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];13(1):48–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323267/>
 140. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Jul 10];8:66–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214647417300326>
 141. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2025 Jul 10];36(6):421–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000991200300078X>
 142. Mullin SM, Kelly AJ, Ní Chathail MB, Norris S, Shannon CE, Roche HM. Macronutrient Modulation in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease—the Molecular Role of Fatty Acids compared with Sugars in Human Metabolism and Disease Progression. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 10];16(3):100375. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831325000110>
 143. Lau HCH, Zhang X, Yu J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2025 [Internet]. 2025 Jul 7 [cited 2025 Jul 10];1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-025-01089-1>
 144. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC, Sperling LS, Virani SS, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2025 Sep 27];73(24):3153–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423392/>
 145. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Sep 27];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420554/>

146. 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* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Sep 27];77(4):1335–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/>
147. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Tilg H. Recent advances in incretin-based therapy for MASLD: from single to dual or triple incretin receptor agonists. *Gut* [Internet]. 2025 Feb 6 [cited 2025 Sep 27];74(3):487–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39592207/>
148. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Sep 1;51(3):437–58.
149. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jun 5 [cited 2025 Sep 27];397(10290):2212–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894145/>
150. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2025 Sep 27];384(9943):618–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25131981/>
151. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Sep 27];24(7):908–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967350/>
152. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2025 Sep 27];43(27):2573–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35467706/>
153. 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* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Sep 27];73(1):202–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278004/>
154. Boussuge-Roze J, Duchateau J, Bessiere F, Sacher F, Jaïs P. Environmental sustainability in cardiology: reducing the carbon footprint of the catheterization laboratory [Internet]. Vol. 20, *Nature Reviews Cardiology*. Nature; 2022 [cited 2025 Sep 27]. p. 69–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-022-00826-2>
155. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Sep

- 30];32(11):1345–61. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21531743/>
156. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab* [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2025 Sep 30];27(1):22–41. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867301/>
 157. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Sep 30];75(18):3313–27. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936596/>
 158. Wen Y, Ma L, Ju C. Recent insights into the pathogenesis and therapeutic targets of chronic liver diseases. *eGastroenterology*. 2023 Oct 19;1(2).
 159. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* [Internet]. 2011 Jun 24 [cited 2025 Sep 30];332(6037):1519–23. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700865/>
 160. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2025 Sep 30];28(7):1225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565848/>
 161. Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., et al. (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139, e1046-e1081. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2025 Sep 30]. Available from: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3811219>
 162. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, De Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Sep 30];4(3):337–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487090/>
 163. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2025 Sep 30];28(7):1225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565848/>
 164. Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, Joshi PH, Toth PP, McEvoy JW, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: The VLDL-2 study

- (very large database of lipids). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Nov 19 [cited 2025 Sep 30];62(21):1960–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973689/>
165. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Sep 30];70(5):962–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938692/>
 166. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratzliff 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* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Sep 30];81(3):492–542. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38851997/>
 167. Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Sep 30];19(9):577–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35318466/>
 168. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Jan 29 [cited 2025 Sep 30];61(4):427–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265341/>
 169. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2025 Sep 30];384(9943):626–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25131982/>
 170. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2025 Sep 30];28(4):629–36. Available from: [/doi/pdf/10.1161/ATVBAHA.107.151092?download=true](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.151092?download=true)
 171. Cheng Y, Zhang Q, Li H, Zhou G, Shi P, Zhang X, et al. Remnant cholesterol, stronger than triglycerides, is associated with incident non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 30];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37214248/>
 172. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, Jensen GB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Sep 7 [cited 2025 Sep 30];43(34):3258–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34661640/>
 173. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited

- 2025 Sep 30];18(10):689–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833450/>
174. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in Adipose Tissue and Hepatic Lipid Kinetics in Obese Men and Women With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 [cited 2025 Sep 30];134(2):424–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242210/>
 175. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 [cited 2025 Sep 30];139(10):802–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623617/>
 176. Chen Y, Chang Z, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Sep 30];32(2):318–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953633/>
 177. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, De Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Sep 30];4(3):337–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487090/>
 178. Li Z, Zhu G, Chen G, Luo M, Liu X, Chen Z, et al. Distribution of lipid levels and prevalence of hyperlipidemia: data from the NHANES 2007-2018. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 30];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36307819/>
 179. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* [Internet]. 1988 Jul 1 [cited 2025 Oct 1];4 Suppl A(SUPPL. A):5A-10A. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/3179802>
 180. Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: The atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 Oct 4];341(3):173–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042169>
 181. Wahid N, Jesudian A, Buckholz A, Brown RS, Kovac D, Lee A, et al. Hepatology Highlights. *Hepatology*. 2021 Aug 1;74(2):539–42.
 182. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle

- Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2025 Sep 27];149(2):367-378.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25865049/>
183. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Sep 27];68(5):1741–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729189/>
 184. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2025 Sep 27];384(12):1113–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185364/>
 185. 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* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Sep 27];67(1):328–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/>
 186. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Feb 8 [cited 2025 Sep 30];390(6):497–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38324483/>
 187. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castéra 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 27];75(3):659–89. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827821003986>
 188. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010 Dec;5(6):458–60.
 189. Eldar S, Heneghan HM, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric surgery for treatment of obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Sep 5];35(3):S16–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/ijo2011142>
 190. Recommendations ESC 2019 : Dyslipidémies [Internet]. [cited 2025 Sep 5]. Available from: <https://www.cardio-online.fr/actualites/actualites-en-cardiologie/2019/recommandations-esc-2019-dyslipidemies>
 191. Liu C, Zhang Z, Meng T, Li C, Wang B, Zhang X. Cross-sectional analysis of non-HDL/HDL cholesterol ratio as a marker for cardiovascular disease risk in

- middle-aged and older adults: Evidence from the CHARLS study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Oct 4];34(1):108168. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305724006116>
192. Chapitre 03 - Item 223 : Dyslipidémies - SFCARDIO [Internet]. [cited 2025 Oct 4]. Available from: <https://www.sfcario.fr/publication/chapitre-03-item-223-dyslipidemies/#eliminer>
 193. Framingham Heart Study [Internet]. [cited 2025 Oct 4]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/>
 194. collaboration S working group and EC risk, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Sep 6];42(25):2439–54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
 195. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Sep 6];42(25):2439–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120177/>
 196. 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* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Sep 25];72(11):2138–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491159/>
 197. Zhou H, Chen H, Lu H, Wu B, Zhang S, Gu Y, et al. Sex differences in mortality and liver-related events in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Sep 25];44(7):1600–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38506430/>
 198. 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* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Sep 25];64(5):1577–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543837/>
 199. Yang Z, Li A, Jiang Y, Maidaiti X, Wu Y, Jin Y. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease attributable to high fasting plasma glucose in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Sep 25];14(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-72795-0>
 200. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in

- burden of disease. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Sep 25];67(1):123–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802062/>
201. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Diagnosis and Management [Internet]. [cited 2025 Sep 25]. Available from: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/2024-easl-easd-easo-masld-2024a1000eaf>
 202. Wang M, Zhao Y, He Y, Zhang L, Liu J, Zheng S, et al. The bidirectional relationship between NAFLD and type 2 diabetes: A prospective population-based cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Sep 25];33(8):1521–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37336719/>
 203. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 25];75(3):659–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34166721/>
 204. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Sep 25];36(11):1825–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870345/>
 205. 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* [Internet]. 2006 Nov 2 [cited 2025 Sep 26];6(1):1–7. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-33>
 206. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Sep 26];75(6):1334–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370572/>
 207. Jang W, Lee HW. Hepatobiliary and Pancreatic: Hepatic mass discovered incidentally with telangiectasia. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Sep 26];38(3):349–349. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgh.16094?getft_integrator=mendeleym&utm_source=mendeley
 208. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular

- events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Sep 26];6(11):903–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468125321003083>
209. Yan H, Li B, Zhang X, Zuo Z, Cui Q, Gai Y. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with autoimmune liver disease by two-dimensional shear wave elastography and portal hemodynamics. *Clin Radiol* [Internet]. 2025 Sep 25 [cited 2025 Sep 26];107:105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926025003101>
 210. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Sep 26];70(5):962–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938692/>
 211. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Sep 26];15(1):11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930295/>
 212. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 26];290(3):549–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34423871/>
 213. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Sep 26];31(Suppl):S32. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11925440/>
 214. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. L'obésité chez l'adulte : ligne directrice de pratique clinique. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2020 Dec 7 [cited 2025 Sep 26];192(49):E1757. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7721377/>
 215. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Greten TF, Heikenwälder M, El-Serag HB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Sep 26];20(8):487–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36932227/>
 216. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, Ortiz A. Regulated cell death pathways in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Sep 26];19(5):281–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959481/>

217. Petta S, Targher G, Romeo S, Pajvani UB, Zheng MH, Aghemo A, et al. The first MASH drug therapy on the horizon: Current perspectives of resmetirom. *Liver Int* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Sep 26];44(7):1526–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38578141/>
218. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Sep 26];68(2):335–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122390/>
219. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 30 [cited 2025 Sep 26];363(14):1341–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20879883/>
220. Fan R, Chen L, Zhao S, Yang H, Li Z, Qian Y, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures. *J Hepatol* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Sep 26];79(4):933–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37302583/>
221. Li W, Wang F, Li Z, Feng W, Huang H, Kwan MP, et al. Lipid profile and non-alcoholic fatty liver disease detected by ultrasonography: is systemic inflammation a necessary mediator? *Ann Med* [Internet]. 2025 Dec 31 [cited 2025 Sep 26];57(1):2480250. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/07853890.2025.2480250>
222. Kartsoli S, Kostara CE, Tsimihodimos V, Bairaktari ET, Christodoulou DK. Lipidomics in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Sep 26];12(8):436. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7475773/>
223. Yun SY, Rim JH, Kang H, Lee SG, Lim JB. Associations of LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B With Cardiovascular Disease Occurrence in Adults: Korean Genome and Epidemiology Study. *Ann Lab Med* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 2];43(3):237. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9791015/>
224. Mederos-Torres CV, Díaz-Burke Y, Muñoz-Almaguer ML, García-Zapién AG, Uvalle-Navarro RL, González-Sandoval CE. Triglyceride/high-density cholesterol ratio as a predictor of cardiometabolic risk in young population. *J Med Life* [Internet]. 2024 Jul [cited 2025 Sep 26];17(7):722–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39440341/>
225. Niveaux de cholestérol total et de lipoprotéines sériques et sensibilisation, traitement et contrôle de l’hypercholestérolémie en Chine | *Circulation* | Great Journey [Internet]. [cited 2025 Oct 2]. Available from: <https://greatjourneyto.com/fr/niveaux-de-cholest%c3%a9rol-total-et-de->

lipoprot%a9ines-s%a9riques-et-sensibilisation-traitement-et-contr%b4le-de-lhypercholest%a9rol%a9mie-en-chine/

226. Sun Y, Miao X, Hu M, Xie X, Liu S, Song Z, et al. Remnant cholesterol and its variability independent of low density lipoprotein cholesterol predict metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Sci Rep* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Sep 26];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39910118/>
227. NHANES 2017-2018 Overview [Internet]. [cited 2025 Oct 2]. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/overview.aspx?BeginYear=2017>
228. Lee J, Byrne CJ, Brennan PN, MacPherson I, Dow E, Dillon JF. Optimal ALT threshold for the automated diagnosis of MASLD: A population-based study using iLFT. *Ann Hepatol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Sep 26];29(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38219950/>
229. Chan KE, Ong EYH, Chung CH, Ong CEY, Koh B, Tan DJH, et al. Longitudinal Outcomes Associated With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Meta-analysis of 129 Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Sep 26];22(3):488-498.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37775028/>
230. Lai X, Chen H, Dong X, Zhou G, Liang D, Xu F, et al. AST to ALT ratio as a prospective risk predictor for liver cirrhosis in patients with chronic HBV infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Sep 26];36(3):338. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10833202/>
231. Petit JM, Guieu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, et al. PNPLA3 polymorphism influences liver fibrosis in unselected patients with type 2 diabetes. *Liver Int* [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Sep 26];31(9):1332–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745307/>
232. Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V, et al. High Prevalence of NASH and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 330 Outpatients Undergoing Liver Biopsies for Elevated ALT, Using a Low Threshold. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Sep 26];46(7):1354–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37043830/>
233. 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* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 26];75(3):659–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34166721/>

234. The Multidisciplinary Royal Free Hospital NAFLD Service [Internet]. [cited 2025 Sep 26]. Available from: [https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/\(sss\)-mdt-nafl-d-services](https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/(sss)-mdt-nafl-d-services)
235. Han JW, Kim HY, Yu JH, Kim MN, Chon YE, An JH, et al. Diagnostic accuracy of the Fibrosis-4 index for advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Sep 26];30(Suppl):S147–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39048521/>
236. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Sep 26];61(1):292–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132233/>
237. Castera L, Garteiser P, Laouenan C, Vidal-Trécan T, Vallet-Pichard A, Manchon P, et al. Prospective head-to-head comparison of non-invasive scores for diagnosis of fibrotic MASH in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Sep 26];81(2):195–206. Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S016882782400206X>
238. Xuan Y, Wu D, Zhang Q, Yu Z, Yu J, Zhou D. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 26];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39253584/>
239. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Sep 26];20(6):388–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36977794/>
240. Hagström H, Shang Y, Hegmar H, Nasr P. Natural history and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Sep 26];9(10):944–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39243773/>
241. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather DL, Win S, Than TA, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Sep 26];70(4):1457–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924946/>