

Valeur pronostique du paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™) au cours des maladies chroniques du foie

Vincent Heinschild

▶ **To cite this version:**

Vincent Heinschild. Valeur pronostique du paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™) au cours des maladies chroniques du foie . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01414439

HAL Id: dumas-01414439

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01414439

Submitted on 12 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 N° 3115

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hépato Gastro Entérologie

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2016 par

Vincent HEINSCHILD

Né le 06 Février 1988 à Saint Germain en Laye

Valeur pronostique du paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™) au cours des maladies chroniques du foie.

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Victor de LEDINGHEN

Jury

M. le Professeur David LAHARIE..... Président

M. le Professeur Victor de LEDINGHEN..... Directeur

M. le Professeur Jean Frédéric BLANC..... Juge

M. le Professeur Vincent RIGALLEAU..... Juge

M. le Docteur Pierre-Henri BERNARD..... Juge

Mme le Docteur Sophie PESQUE PENAUD..... Juge

M. le Docteur Julien VERGNIOL..... Juge

M. le Professeur Albert TRAN..... Rapporteur

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 N° 3115

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hépato Gastro Entérologie

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2016 par

Vincent HEINSCHILD

Né le 06 Février 1988 à Saint Germain en Laye

Valeur pronostique du paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™) au cours des maladies chroniques du foie.

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Victor de LEDINGHEN

Jury

M. le Professeur David LAHARIE..... Président

M. le Professeur Victor de LEDINGHEN..... Directeur

M. le Professeur Jean Frédéric BLANC..... Juge

M. le Professeur Vincent RIGALLEAU..... Juge

M. le Docteur Pierre-Henri BERNARD..... Juge

Mme le Docteur Sophie PESQUE PENAUD..... Juge

M. le Docteur Julien VERGNIOL..... Juge

M. le Professeur Albert TRAN..... Rapporteur

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur David LAHARIE,

En acceptant de présider ce jury, vous m'honorez de votre présence.
Merci de m'avoir fait partager le goût de la gastro-entérologie et plus particulièrement des MICI. J'admire votre exigence et votre souci perpétuel du patient. Merci également pour la confiance que vous me portez en devenant chef de clinique dans votre service.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Victor de LEDINGHEN,

Merci de m'avoir confié ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et encouragements. En passant dans votre service dès l'externat, vous m'avez fait partager votre passion pour l'hépatologie. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Albert TRAN,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Votre avis sur ce travail a été enrichissant. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Julien VERGNIOL,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci infiniment pour ta patience et ton aide qui ont été essentielles à la réalisation de cette thèse. Ta rigueur associée à une grande curiosité scientifique m'ont permis de progresser. Trouves ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean Frédéric BLANC,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie. Merci aussi pour votre disponibilité et votre écoute en tant que coordinateur du DES d'hépato-gastro-entérologie. Je vous remercie pour la confiance que vous me portez et suis heureux de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Votre expertise et votre avis enrichissent cette thèse. Veuillez trouver ici la marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Pierre-Henri BERNARD,

Vous m'honorez de juger ce travail. Merci de m'avoir fait partager votre passion pour l'hépatologie associée à un humour généreux. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Sophie PESQUE PENAUD,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Ton soutien, ta gentillesse, et ton humour m'ont permis de passer un excellent stage au sein de l'hôpital du Bouscat. Tes qualités humaines et professionnelles sont pour moi source d'inspiration. Trouve ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

`

Au Professeur Frank ZERBIB,

Je vous remercie de m'avoir enseigné le sens de la rigueur dans notre vaste spécialité. Veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect.

Aux équipes d'hépato-gastro-entérologie du CHU de Bordeaux,

Merci aux différents médecins qui m'ont tant appris. Merci également aux infirmiers, aides soignants, ASH qui font également la richesse de ces services et qui m'ont tant apporté au quotidien.

Au service d'hépato-gastro-entérologie de l'hôpital Suburbain du Bouscat,

Merci au Docteur Roux pour son sens de la pédagogie, pour son envie et sa générosité. Merci à toutes les personnes de ce merveilleux hôpital.

Au service d'oncologie médicale de l'hôpital Saint André,

Je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale qui m'ont permis de découvrir et apprécier l'Oncologie. Je remercie tout particulièrement les Dr. DIGUE, SMITH et VANQUAETHEM.

Au service de réanimation médicale de l'hôpital Saint André,

Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée. Ce stage fut un réel bonheur. Je remercie l'équipe médicale pour son accueil et sa pédagogie exemplaire. Merci au Docteur Gaëlle MOURISSOUX, au Docteur Nahema ISSA, au Docteur Olivier GUISSET, et au Docteur Fabrice CAMOUX. Mille merci à l'équipe para médicale et aux génialissimes secrétaires.

Au service de radiothérapie de l'hôpital Haut Lévêque,

Je remercie toute l'équipe de m'avoir permis de développer mes compétences en oncologie. Sincères remerciements au Dr. DUPIN et KINTZINGER qui m'ont encadré et tant appris pendant ces six mois de stage.

A mes co-internes,

Merci à tous. Vous avez été d'une très grande ressource pendant ces quatre années d'internat. Merci à Florent, François, Laure, Anne-Charlotte, Dorothée, Emilie, Hélène, Romain, Sarah, Marina, Judith, Dimitri, Emma, Pauline, Charlotte et Eivind.

A mes proches,

Ma mère et mon père : merci pour votre soutien sans faille, et votre écoute depuis toutes ces années. Vous êtes de magnifiques parents.

Ma sœur Charlotte, Ignace, mes grands parents, et ma belle famille Véronique, Frédéric, Marie et Pierre : merci pour votre présence.

Merci à tous mes amis : Mathilde, Guillaume, Mariya, Antoine, et Julien, ainsi que tous les escrimeurs du SAM. Merci également à Stéphanie et Vincent pour leur écoute et soutien.

Et mille merci à :
Lisa, ma fiancée, l'amour de ma vie ainsi que ma petite Clélia : merci pour votre patience, et votre bienveillance. Je vous aime.

Table des matières

1. Introduction 10
1.1. Définition 10
1.2. Etiologies 11
1.2.1. Stéatose métabolique 11
1.2.2. Stéatose alcoolique 16
1.3. Epidémiologie 17
1.4. Diagnostic 18
1.4.1. Ponction biopsie hépatique 18
1.4.2. Méthodes classiques d'imagerie 19
1.4.3. Méthodes non invasives 20
1.5. Pronostic 26
1.5.1. Facteurs pronostiques histologiques 26
1.5.2. Facteurs pronostiques non invasifs 28
1.6. Objectifs de l'étude 32

2. Matériel et méthodes 33
2.1. Patients 33
2.2. Paramètres cliniques et biologiques 33
2.3. Mesures d'élastométrie et du CAP 34
2.4. Suivi 35
2.5. Analyses statistiques 35

3. Résultats 37
3.1. Patients en échec de mesure du CAP 38
3.1.1. Caractéristiques des patients 38
3.1.2. Survie en cas d'échec de mesure du CAP 40
3.2. Groupe avec mesure du CAP 41
3.2.1. Toutes hépatopathies confondues 41
3.2.2. Groupe NAFLD 51
3.3. Groupe CORE 59
3.3.1. Toutes hépatopathies confondues 59
3.3.2. Groupe NAFLD Core 66

4. Discussion 73
4.1. Résultats 73
4.1.1. Tests non invasifs de stéatose 73
4.1.2. Tests non invasifs de fibrose 74
4.2. Limites de l'étude 75
4.3. Intérêts cliniques 75
4.4. Perspectives 76

5. Conclusion 77

6. Bibliographie 78

7. Abréviations 83

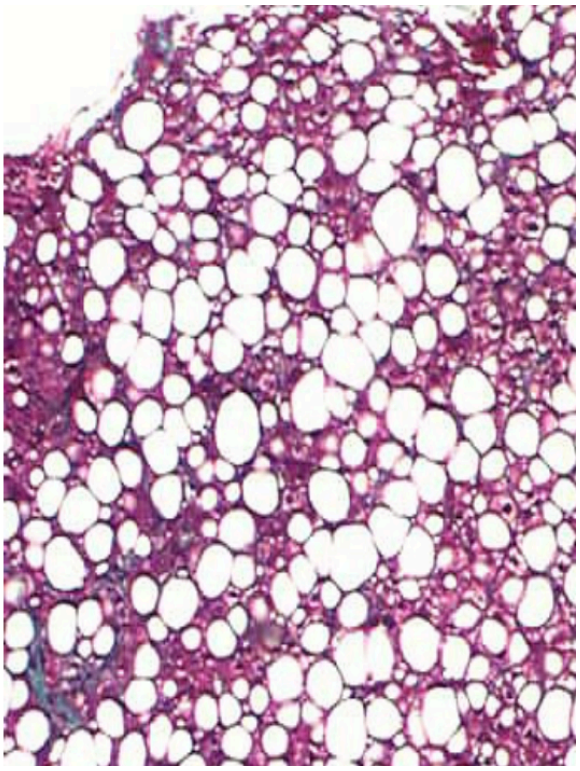
8. Serment d'Hippocrate 85

1. Introduction

1.1. Définition

La stéatose hépatique se définit histologiquement comme une accumulation de lipides (triglycérides) dans le cytoplasme des hépatocytes. Cette surcharge de lipides dans le foie peut être diffuse ou focale, voire multifocale. Lorsque plus de 5% des hépatocytes contiennent des gouttelettes lipidiques on peut alors parler de stéatose hépatique pathologique.[1]

Figure 1 *: coupe histologique d'un foie stéatosique. Les vacuoles blanches contenaient des lipides dans les cellules vivantes, mais le fixateur a dissous les lipides qui apparaissent maintenant optiquement vides.*



Cette lésion histologique est non spécifique (étiologies multiples possibles : médicaments, toxiques, virus…). Selon la taille de ces dépôts lipidiques dans les cellules hépatiques, deux types de stéatose se distinguent : la stéatose macrovésiculaire, forme la plus fréquente et habituellement bénigne, et la stéatose microvésiculaire, plus rare et souvent grave.

Il existe des caractéristiques plus spécifiques de la stéatose hépatique d'origine métabolique[2] :

- Systématisée à la région centro-lobulaire
- Stéatose macro-vacuolaire ou mixte (macro et médio-vacuolaire)
- Quantification (5-30%, 30-60%,> 60%)
- Stéatose micro-vésiculaire exceptionnelle

1.2. Etiologies

Il existe de multiples causes à la stéatose hépatique, les 2 principales étant l'alcool et le syndrome métabolique.[3]
Les autres étiologies possibles sont détaillées comme suit :

- Métaboliques et nutritionnelles :
  - Dénutrition prolongée
  - Nutrition parentérale
  - Résection étendue du grêle, courts circuits digestifs
- Iatrogènes (non exhaustif) :
  - Corticoïdes
  - Méthotrexate
  - Tamoxifène
  - Amiodarone
- Infectieuse :
  - VHC
- Grossesse

1.2.1. Stéatose métabolique

La stéatopathie non alcoolique ou métabolique (NAFLD, Non Alcoholic Fatty Liver Disease), rentre dans le spectre des stéatoses non liées à l'alcool (et autres étiologies d'hépatopathies) et associées au syndrome métabolique.

1.2.1.1. Historique du syndrome métabolique

Ce syndrome fut initialement pressenti dès le XVIIIème siècle par Jean-Baptiste Morgagni (médecin italien à l'origine de l'anatomo-pathologie moderne), qui observait alors, une relation entre graisse abdominale et mortalité cardiaque.[4]
Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, l'association non fortuite entre obésité, HTA, diabète, et hyperuricémie, a été soulignée par plusieurs auteurs (publication en 1921 de Karl Hitzenberger et Martin Ritcher-Quittner).[5]
En 1947, Jean Vague observait que la répartition du tissu adipeux au niveau tronculaire prédisposait davantage aux maladies cardio-vasculaires que son excès global.
Le terme de « syndrome métabolique » a tardé à être créé. Il faut attendre 1975, et l'équipe allemande de Dresde composée de Hermann Haller et Markolf Hanefeld, qui employèrent ce terme pour désigner l'association entre obésité, diabète, hyper uricémie et stéatose hépatique, puis, plus tard avec l'HTA.[6,7]
En 1988, le « syndrome X » créé, par Gerald M. Reaven autour de l'insulino-résistance a été la première version bien structurée du syndrome métabolique.[8] Par la suite, de nombreuses définitions centrées sur l'obésité abdominale et l'insulino-résistance ont été élaborées de 1998 à 2009.

1.2.1.2. Définitions du syndrome métabolique

Les définitions suivantes du syndrome métabolique sont apparues au cours des 20 dernières années :

- 1998, définition du syndrome métabolique selon l'OMS.[9]
- 2001, définition par le comité du National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).[10]
- 2005, définition par l'International Diabetes Federation.[11]
- 2009, définition issue de la collaboration de différentes sociétés savantes (tableau 1 et 2).[12]

Nous retiendrons cette dernière définition.

Tableau 1 : critères diagnostiques permettant de définir le syndrome métabolique. La présence d'au moins trois de ces critères définit ce syndrome.

Critères	Définition
Tour de taille	Fonction de l'origine ethnique
Triglycérides	≥ 1,5 g/L ou traitement
HDL cholestérol	< 0,5 g/L femmes / < 0,4 g/L hommes
Pression artérielle	≥ 130/85 mm Hg ou traitement
Glycémie à jeun	≥ 1,00 g/L

Tableau 2 : tours de taille jugés à risque en fonction du sexe et de l'origine ethnique.

Population	hommes (cm)	femmes (cm)
Europe	≥ 94 (risque accru) ≥ 102 (risque encore plus élevé)	≥ 80 (risque accru) ≥ 88 (risque encore plus élevé)
Amérique du Nord	≥ 102	≥ 88
Amérique du Sud	≥ 90	≥ 80
Asie	≥ 90	≥ 80
Afrique	≥ 94	≥ 80
Moyen Orient	≥ 94	≥ 80

Le tour de taille se mesure après une expiration normale, à un niveau parallèle au sol, et à mi-chemin entre le sommet de la crête iliaque et du bord inférieure de la dernière côte palpable dans la ligne axillaire moyenne. Cette mesure semble relativement simple mais est exposée à de potentielles variations dans la façon dont ces mesures peuvent être prises (variabilité intra et inter-observateurs).[13]

Concernant le syndrome métabolique, ses définitions sont discutées. Ce syndrome n'est pas caractéristique d'une affection donnée, comme se doit de l'être un syndrome. Il a une valeur pronostique.

Le syndrome métabolique n'est donc pas une maladie, mais l'expression d'un surrisque pouvant accompagner un diabète, ou une maladie cardio-vasculaire, ou un syndrome des ovaires poly-kystiques, ou une stéato-hépatite non alcoolique, ou un syndrome d'apnée du sommeil…
Ce syndrome a également été décrit, de façon paradoxale, chez des sujets de poids normal ou en léger surpoids et nommés sous le terme « d'obèses au poids normal ». [14]
Tout ceci illustre la difficulté à définir sans ambiguïté le syndrome métabolique.

1.2.1.3. Epidémiologie

Selon l'OMS, les données épidémiologiques concernant le surpoids et l'obésité dans le monde se détaillent comme suit [15] :

- Le nombre de cas a doublé depuis 1980
- En 2014, plus de 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids et plus de 600 millions étaient obèses
- 39% de la population mondiale était en surpoids en 2014
- 13% de la population mondiale adulte était obèse en 2014 (11% des hommes et 15% des femmes)
- En 2013, près de 42 millions d'enfants de moins de 5 ans souffraient de surpoids ou d'obésité.
- Actuellement le surpoids et l'obésité tuent plus de personnes que l'insuffisance pondérale

En France, selon l'enquête Obepi de 2012 :

- 32,3% des français étaient en surpoids et
- 15% obèses

En conclusion, la population mondiale, française incluse, est de plus en plus grosse et de plus en plus tôt.

Concernant le diabète de type 2, les dernières statistiques mondiales selon l'OMS [16] précisent :

- En 2014, la prévalence était de 9% chez les adultes
- En 2012, le diabète était responsable de 1,5 millions de décès
- L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7ème cause de décès dans le monde

En France selon les données de l'institut de veille sanitaire (InVS) [17] :

- La prévalence des patients diabétiques traités est passée de 3,78% à 4,74% entre 2006 et 2012 (soit une augmentation de 20% en 6 ans)
- Les départements français du Nord et de l'Est ainsi que ceux d'outre-mer ont une prévalence supérieure à la moyenne nationale, mettant en évidence une disparité territoriale.

Concernant la stéatopathie métabolique, les données épidémiologiques sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : prévalence de la stéatopathie métabolique à travers le monde[18] :

Région	Population	Prévalence de la NAFLD (%)
Monde	Population obèse	40-90
Pays occidentaux	Population générale	20-40
	Obésité ou diabète	75
	Obésité morbide	90-95
Etats-Unis	Population générale	27-34
Europe	Population générale	20-30
Moyen Orient	Population générale	20-30
Extrême Orient	Population générale	15

NB : Il peut exister une différence de prévalence en raison notamment des moyens diagnostiques utilisés.

1.2.1.4. Physiopathologie

Le syndrome métabolique relève d'une physiopathologie complexe. Ses origines sont multifactorielles : à la fois comportementale (activité physique et régime) environnementale et génétique.
Lorsqu'un déséquilibre se produit entre l'apport énergétique et la dépense énergétique, ou quand il y a un problème intrinsèque avec le stockage d'énergie en excès tel que les triglycérides dans le tissu adipeux, on parle d'accumulation ectopique de graisse.

Ainsi, la stéatose hépatique non alcoolique est un exemple d'accumulation ectopique de graisse dans le foie. Elle résulte d'un déséquilibre entre la production de triglycérides par les hépatocytes (en raison d'une mobilisation des acides gras du tissu graisseux d'origine alimentaire ou de la diminution de leur oxydation à l'intérieur des mitochondries) et leur évacuation dans le sang, sous forme de lipoprotéines.
Cette accumulation de lipides est généralement associée à :

- la résistance à l'insuline,
- l'augmentation de la sécrétion de hepatokines (substances synthétisées par le foie et modifiant la sensibilité à l'insuline des autres organes. Ex : Fetuine A),
- l'augmentation de la néoglucogenèse,
- la diminution de la synthèse du glycogène et inhibition des voies de signalisation de l'insuline,

Lorsque les lipides hépatiques s'accumulent (NAFLD), il y a potentiellement :

- une résistance à l'insuline,
- une inflammation chronique du foie, ce qui augmente le risque de fibrose hépatique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. [19]

1.2.1.5. Morbi-mortalité

Nous aborderons ici les complications du syndrome métabolique, puis un chapitre spécifique sera dédié au pronostic de la stéatose hépatique.

Différentes études ont mis en évidence que le syndrome métabolique augmentait la mortalité globale et la mortalité cardio-vasculaire. [20]

Tableau 4 : méta-analyse de l'association du syndrome métabolique avec le risque de décès toutes causes confondues et par maladies cardio-vasculaires dans 7 cohortes DECODE.

Syndrome métabolique	Nombre de patients		Mortalité toutes causes		Mortalité cardio-vasculaire	
	Hommes (n = 4 339)	Femmes (n = 5 189)	Hommes (n = 418)	Femmes (n = 255)	Hommes (n = 161)	Femmes (n = 63)
≥ 2 composantes	1 525	1 488	1.39 (1.15-1.68)	1.23 (0.96-1.57)	1.75 (1.28-2.39)	1.56 (0.93-2.60)
≥ 3 composantes	543	534	1.47 (1.15-1.89)	1.41 (1.03-1.92)	1.74 (1.19-2.55)	2.17 (1.13-4.19)

Les données présentées sont des risques relatifs avec un intervalle de confiance de 95%, ajustées sur l'âge, la cholestérolémie et le tabagisme. Les composantes du syndrome métabolique incluent l'obésité, l'HTA, les dyslipidémies et l'intolérance au glucose.

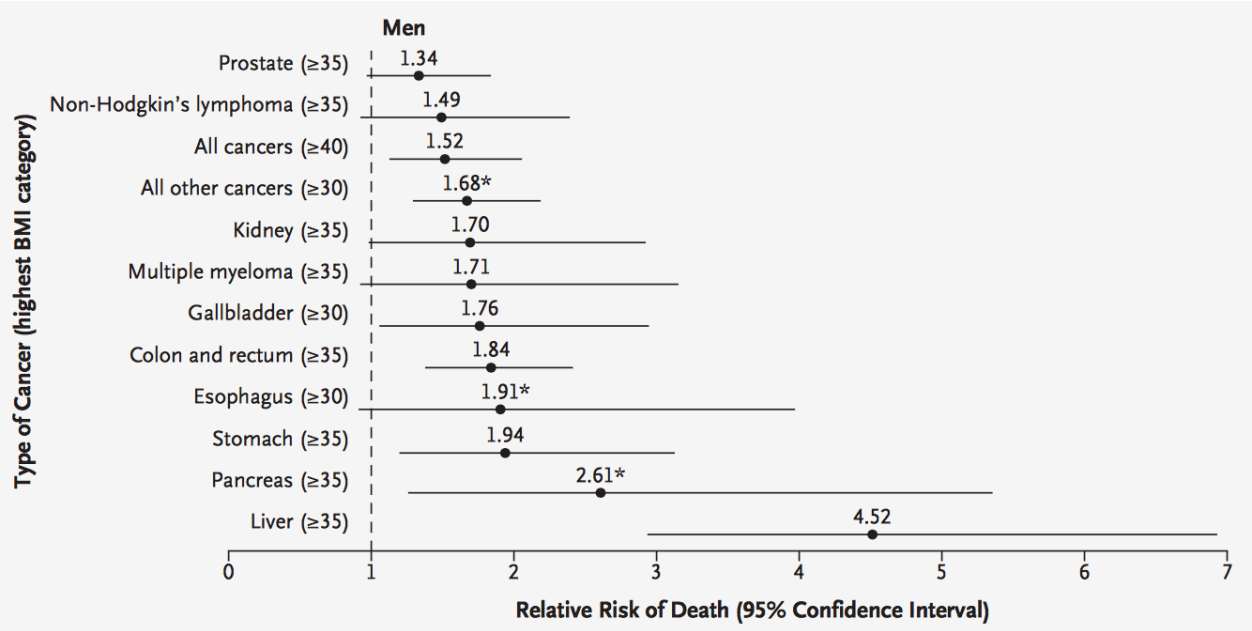
Cette surmortalité se retrouve également en prenant individuellement les facteurs composant le syndrome métabolique.

Il existe également un surrisque de développer des pathologies :

- cardio-vasculaires
- tumorales
- hépatiques
- néphrologiques

Ce surrisque de développer un cancer en cas de syndrome métabolique ou d'obésité ou de diabète de type 2 existe tant pour des cancers solides que pour des cancers hématologiques.

***Figure 2**: mortalité par cancer selon l'IMC pour les hommes, dans l'étude américaine US Cancer Prevention Study II de 1982 à 1998.*[21]



Pour chaque risque relatif, la comparaison était faite entre les hommes avec un indice de masse corporelle élevé (IMC indiqué entre parenthèse) et les hommes avec un IMC jugé normal (IMC entre 18,5 et 24,9). Les astérisques indiquaient les risques relatifs pour les hommes n'ayant jamais fumé. Les résultats étaient significatifs (p ≤ 0,05) pour tous les sites de cancer.

1.2.2. Stéatose alcoolique

1.2.2.1. Epidémiologie de l'alcoolisme

Selon l'observatoire français des drogues et des toxicomanies, en 2014, chez les adultes [22] :

- 37 % étaient des buveurs sans risque occasionnel,
- 11 % des buveurs sans risque régulier,
- 31 % des buveurs à risque ponctuel
- 8 % à risque chronique

A dose excessive, la consommation d'alcool est la 2ème cause de mortalité prématurée en France. Elle contribue de façon directe ou indirecte à 13% des décès masculins et à 3% des décès féminins. Ainsi en 2009, 49 000 décès étaient imputables à l'alcool en France, dont 22% des décès des 15-34 ans, 18% des décès des 35-64 ans et 7% des décès après 65 ans [22].

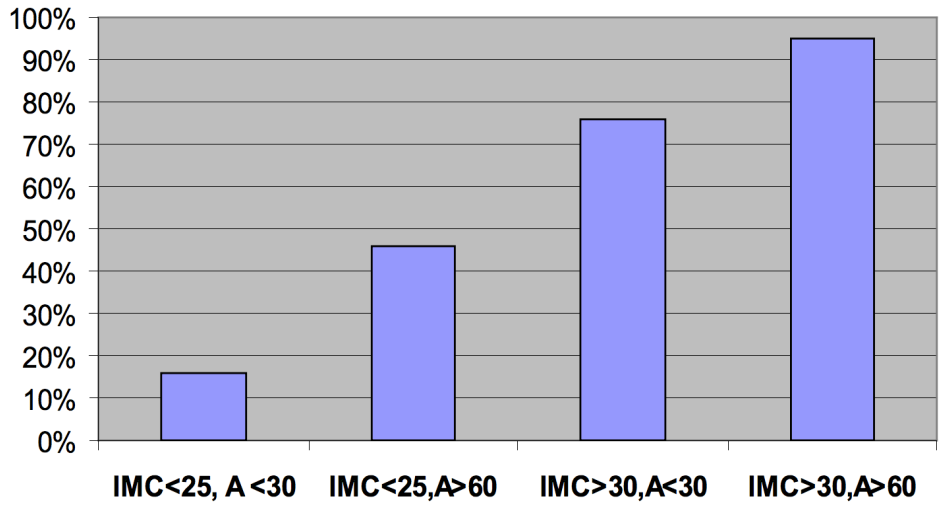
1.2.2.2. Stéatose alcoolique

Dans une étude française effectuée auprès de 2 000 consommateurs excessifs hospitalisés [23] :

- 34% présentaient une cirrhose alcoolique,
- 46% une stéatose associée ou non à une fibrose
- 9% une hépatite alcoolique aiguë.

L'étude de Bellentani et al. publiée en 2000, montrait la corrélation entre consommation excessive d'alcool et stéatose hépatique mais également entre obésité et stéatose.[24]
De plus, cette corrélation était plus marquée avec l'obésité qu'elle ne l'était avec une consommation excessive d'alcool.

***Figure 3**: prévalence de la stéatose hépatique, diagnostiquée par échographie, en fonction de l'IMC et de la consommation quotidienne d'alcool (A en grammes par jour)*



La stéatose hépatique est fréquente en cas de consommation excessive d'alcool mais réversible en quelques semaines en cas d'arrêt.
Ce phénomène de réversibilité de la stéatose hépatique s'observe également en cas de perte pondérale chez les patients atteints de NAFLD.[3]

1.3. Epidémiologie

La stéatose hépatique est une affection hépatique extrêmement fréquente.
Sa prévalence est de :

- 16-31% dans la population générale des pays riches [24,25]
- Plus des 46% chez les patients alcooliques [24]
- 50% chez les patients atteints d'une hépatite C chronique [26]
- 50-60% chez les diabétiques de type 2
- 50-80% chez les patients obèses [27]
- 86-96% en cas d'obésité sévère [28]

En tenant compte de toutes ces données, nous pouvons estimer qu'il y a environ 10 à 15 millions de français atteints de stéatose hépatique.
En terme de coût social, la surcharge pondérale dans notre pays avoisine les 20 milliards d'euros (1% du PIB), soit un montant comparable à celui de l'alcool et du tabac. [29]

1.4. Diagnostic

1.4.1. Ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique est considérée comme l'examen diagnostique de référence.[3] La stéatose hépatique se définit comme une accumulation de lipides (triglycérides) dans le cytoplasme hépatocytaire affectant plus de 5% des hépatocytes.

En cas de stéatopathie métabolique des scores histologiques ont été développés. Initialement, le score *NAFLD Activity Score* (NAS), développé en 2005 par le *NASH Clinical Research Network* a été utilisé pour distinguer la stéatose simple de la NASH. [30] Le score NAS comprend plusieurs lésions hépatocytaires : la stéatose, l'inflammation lobulaire, la ballonisation, qui sont évaluées de façon semi quantitative. Un score NAS ≥ 5 définit la NASH, la fibrose étant évaluée à part, depuis l'absence de fibrose (score 0) jusqu'au stade de cirrhose (score 4).

Tableau 5: NAFLD Activity Score (NAS)

Stéatose	< 5%	0 point
	5-33%	1 point
	> 33-66%	2 points
	> 66%	3 points
Ballonisation	Absente	0 point
	Légère	1 point
	Majeure	2 points
Inflammation lobulaire	Absente	0 point
	< 2 foyers / champs x 200	1 point
	2 à 4 foyers / champs x 200	2 points
	> 4 foyers / champs x 200	3 points



NAS score :
< 3 : NASH exclue
3-4 : doute diagnostic
≥ 5: NASH certaine

Plus récemment, le score SAF (*Steatosis Activity Fibrosis*) a été proposé pour une évaluation plus simple et plus reproductible de la NAFLD. [31] Le score SAF évalue les lésions élémentaires hépatiques : la stéatose, l'activité inflammatoire (ballonisation et inflammation lobulaire) et la fibrose, séparément et de façon semi-quantitative. La présence d'une stéatose supérieure à 5% des hépatocytes caractérise la NAFLD (S ≥ 1). Les patients ayant une NAFLD sans ballonisation ou avec une ballonisation minime et sans inflammation lobulaire (A < 3) sont classés "stéatose simple". La présence d'une stéatose hépatique (S ≥ 1) associée à une inflammation sévère (A ≥ 3) soit par une ballonisation ou une inflammation lobulaire, définit la NASH.

La biopsie hépatique reste la méthode de référence dans l'évaluation de la stéatopathie métabolique, mais son interprétation est souvent difficile en raison de l'hétérogénéité des classifications utilisées et d'erreurs d'échantillonnage.[32]
De plus ce geste n'est pas dénué de risques. Selon les recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique, rédigées sous l'égide de l'AFEF, il ressort que les complications les plus fréquentes sont la douleur (20-30%) et le malaise vagal (0,4-2%).[33] Les complications majeures sont plus rares : hémorragie (0,35-0,5%), péritonite biliaire, perforation d'un organe intra-abdominal et pneumothorax. Le risque de décès est faible (0,04%) lié presque exclusivement aux complications hémorragiques.
De ce fait, des méthodes non invasives ont été développées à la fois pour les diagnostics de fibrose et de stéatose hépatique.

1.4.2. Méthodes classiques d'imagerie

Les méthodes d'imagerie à savoir l'échographie, l'IRM et le scanner se sont montrées performantes pour diagnostiquer la stéatose hépatique.

a) Echographie abdominale

L'échographie hépatique est l'examen le plus utilisé en pratique clinique courante. Le diagnostic de stéatose hépatique repose sur un aspect hyperéchogène du parenchyme hépatique qui apparaît brillant par rapport au cortex du rein droit. Différentes études ont montré une sensibilité allant de 60 à 94%, et une spécificité allant de 84 à 95%.[34, 35]
Cependant, l'échographie ne quantifie pas précisément la stéatose et ne détecte pas une stéatose inférieure à 20%. De plus cet examen peut s'avérer difficile en cas d'obésité grade III (IMC > 40 $kg.m^{-2}$) et est opérateur dépendant.

b) Scanner

Le scanner sans injection détecte la stéatose hépatique par la mesure du rapport densité foie/rate. Un foie stéatosique apparaît globalement plus hypodense par rapport à la rate. Dans une étude avec biopsies hépatiques, cet examen avait une sensibilité de 93% pour détecter une stéatose supérieure à 33% et une valeur prédictive positive de 76%.[36] La principale limite de cette technique est son caractère irradiant.

c) IRM

L'IRM permet de diagnostiquer une stéatose grâce à ces séquences T1 en opposition de phase : hyposignal de la graisse.
La spectroscopie par IRM est la technique non invasive de référence pour diagnostiquer et quantifier la stéatose hépatique.[37] Elle est encore peu disponible et nécessite un paramétrage complexe. La limite majeure actuelle de cet examen est sa disponibilité.

1.4.3. Méthodes non invasives

1.4.3.1. Tests biologiques

Plusieurs marqueurs non-invasifs ont été décrits pour le diagnostic et/ou la quantification de la stéatose et le diagnostic de NAFLD.

StéatoTest :
Biomarqueur qui fait partie du FibroMax, calculé en utilisant 12 paramètres. Il s'est montré performant pour le diagnostic d'une NAFLD chez les patients ayant une maladie chronique du foie [38] et chez les patients atteints d'obésité sévère (IMC > 35).[39] La validation du SteatoTest a été réalisée en utilisant la biopsie du foie comme référence. Le résultat du test varie entre 0.00 et 1.00 et un SteatoTest > 0.69 définit la présence d'une stéatose sévère (>32% des hépatocytes).

Fatty Liver Index :
Biomarqueur qui prend en compte l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, les concentrations sériques de triglycérides et de gamma glutamyl transférase (GGT) pour estimer la présence d'une stéatose hépatique. Les résultats varient de 0 à 100 et ce marqueur peut être calculé par la formule suivante :

$$\text{FLI} : [e^{0.953 * \log e(\text{triglycerides}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \log e(\text{GGT}) + 0.053 * \text{WC} - 15.745}] / [1 + e^{0.953 * \log e(\text{triglycerides}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \log e(\text{GGT}) + 0.053 * \text{WC} - 15.745}] * 100$$

L'échographie étant utilisée comme méthode de référence, ce marqueur a été jugé performant pour le diagnostic d'une NAFLD. Un score FLI inférieure à 30 exclut et supérieure à 60 confirme la présence d'une stéatose hépatique avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 86%.[40]

NAFLD Liver Fat Score :
Biomarqueur utilisant les paramètres métaboliques, les concentrations sériques d'insuline et de transaminases pour estimer la stéatose hépatique.
La formule utilisée est la suivante :

$$\text{NAFLD-LFS} : -2.89 + 1.18 * \text{metabolic syndrome}(\text{yes} = 1/\text{no} = 0) + 0.45 * \text{type 2 diabetes} (\text{yes} = 2/\text{no} = 0) + 0.15 * \text{insulin}(\text{mU/L}) + 0.04 * \text{AST}(\text{U/L}) - 0.94 * \text{AST/ALT}$$

Il a été validé dans une étude qui utilisait comme référence l'IRM couplée à la spectroscopie par protons. La performance pour le diagnostic d'une NAFLD était caractérisée par une AUROC de 0.87 et le seuil à - 0.640 avait une sensibilité de 86% et une spécificité de 71%.[41]

Hepatic Steatosis Index :
Biomarqueur prenant en compte l'IMC, les transaminases et la présence d'un diabète.

$$\text{HSI} : 8 * \text{ALT/AST} + \text{BMI}(+2, \text{if type 2 diabetes}; +2, \text{if female})$$

Ce biomarqueur a une AUROC de 0.81. Un score HSI < 30 permet d'exclure et un score > 36 de confirmer la NAFLD avec une sensibilité de 93%.[42]

La performance diagnostique de ces test biologiques ont été analysés par Fedchuk.[43]
Dans son étude, parue en 2014, étaient analysés 5 biomarqueurs de stéatose hépatique : le FLI, le NAFLD-LFS, le HSI, le Visceral adiposity index (VAI) et le Triglycéride-glucose index (TyG).
L'analyse de ces biomarqueurs de stéatose porta sur une cohorte de 324 patients suspects de NAFLD et ayant eu une biopsie hépatique. Les résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6: performance diagnostique des marqueurs non invasifs de stéatose (diagnostic d'une stéatose > 5%)

Tests	Seuil	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	AUROC
FLI	> 60	76	87	15	99	0.83
NAFLD-LFS	> 0.16	65	87	11	99	0.80
HSI	> 41.6	61	93	10	99	0.81
VAI	> 1.25	79	92	16	99	0.92
TyG	> 8.38	80	92	16	99	0.90

Tableau 7: performance diagnostique des marqueurs non invasifs de stéatose (diagnostic d'une stéatose > 33%)

Test	Valeur	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	AUROC
FLI	> 82	59	69	56	71	0.65
NAFLD-LFS	> 0.16	78	59	71	67	0.72
HSI	> 43	59	68	56	71	0.65
VAI	> 1.36	74	41	53	64	0.59
TyG	> 8.75	58	58	51	64	0.59

Ces différents biomarqueurs ont donc une valeur diagnostique correcte. Cependant plusieurs limites sont mises en exergue dans cette étude :
_ Manque de performance pour quantifier la stéatose hépatique (différencier stéatose sévère, modérée et légère)
_ Biomarqueurs influencés par :

- La fibrose hépatique (majorant les résultats de ces biomarqueurs)
- L'inflammation hépatique (majorant également les valeurs de ces tests)

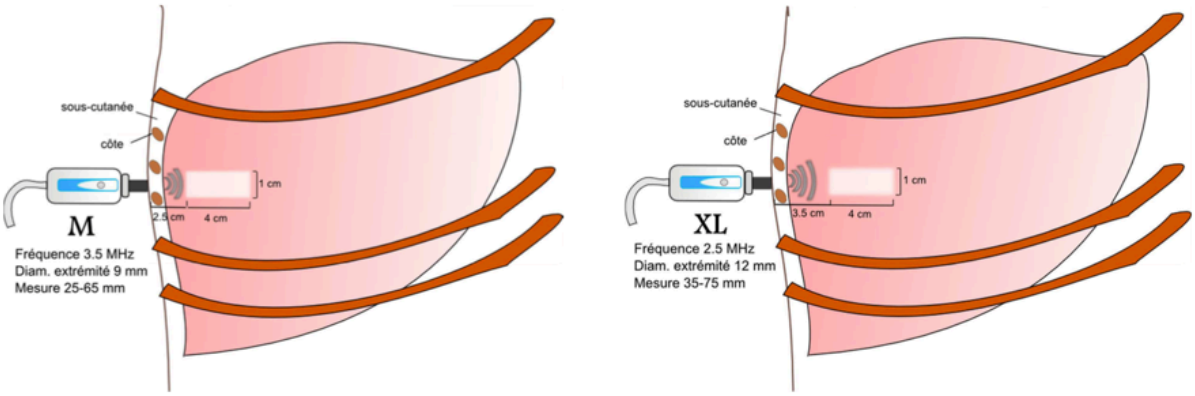
1.4.3.2. Paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™)

FibroScan ® :
L'élastographie impulsionnelle, mesurée par le FibroScan® (EchoSens, Paris, France), est une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose hépatique chez les patients ayant une maladie hépatique chronique. L'examen est indolore, rapide (moins de 5 minutes) et facilement réalisé en consultation. Cette méthode est performante pour le diagnostic d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose et pour prédire les complications associées à la maladie hépatique (ascite, varices œsophagiennes, CHC).[44]

La sonde transmet des vibrations d'amplitude modérée et à basse fréquence (50 Hz) induisant des ondes de cisaillement qui se propagent à travers le tissu hépatique. La vitesse de propagation de ces ondes, mesurée par la machine, est directement corrélée à la dureté du foie : plus rigide est le tissu, plus rapide est la propagation des ondes de cisaillement. Les valeurs d'élasticité du foie, exprimées en kilo pascals (kPa), peuvent varier de 2.5 à 75 kPa.[45] Actuellement, trois sondes sont disponibles : "*Small*" (S), "*Median*" (M) et "*Extra- Large*" (XL). La sonde S est utilisée pour la réalisation de l'élastographie transitoire chez les patients pédiatriques et la sonde M chez les sujets à poids normal. La sonde XL a été développée pour mesurer l'élasticité hépatique chez les patients ayant un surpoids ou une obésité, une population dans laquelle la sonde M a une applicabilité relativement médiocre. L'élasticité du foie est mesurée par la sonde M dans le volume d'un cylindre d'un centimètre de large par 4 cm de long et à 25mm de distance de la surface de la peau.[46] La sonde XL permet de mesurer l'élasticité dans le même volume que la sonde M (4 cm3). En revanche, la mesure démarre plus profondément, à partir de 35mm de la surface de la peau jusqu'à 75 mm de profondeur dans le parenchyme hépatique (figure 4). Les différences techniques spécifiques entre les sondes M et XL comprennent leur fréquence (3.5 par rapport à 2.5 MHz),

l'amplitude de vibration (2 par rapport à 3 mm), le diamètre de leur extrémité (9 par rapport à 12 mm), et la profondeur de mesure à partir de la surface de la peau (25 - 65 contre 35-75 mm).

***Figure 4**: schéma illustrant le principe du FibroScan. Sonde M à gauche, et sonde XL à droite.*



Critères de qualité du FibroScan :

On considère l'élastographie transitoire comme interprétable si tous ces critères sont réunis :

- 10 mesures valides ;
- Rapport IQR (Inter Quartil Range) /Médiane < 30%
- TdR (taux de réussite) > 60%.[46]

Le résultat final du test correspond à la médiane de toutes les mesures valides.

Echec de mesure :

Les facteurs métaboliques, comme l'obésité et le diabète, et surtout le périmètre abdominal, sont les principaux facteurs associés à la non applicabilité de cette méthode. [47, 48.] La sonde XL a été développée pour améliorer l'utilisation de ce marqueur non invasif chez les patients ayant une NAFLD

Plusieurs études ont comparé la faisabilité des mesures réalisées avec les sondes M et XL dans cette population. La sonde XL a presque éliminé les échecs de mesure et a beaucoup améliorée l'applicabilité de l'examen, même chez les obèses. L'élasticité mesurée par la sonde XL est significativement inférieure par rapport à celle de la sonde M, mais la performance est similaire pour le diagnostic de fibrose avancée ou de cirrhose avec les deux sondes. [49, 50, 51, 52, 53, 54]

CAP™ :
Le CAP est une nouvelle technique qui a été développée pour estimer la stéatose hépatique par le FibroScan et de façon simultanée à la mesure de l'élasticité hépatique.
Le principe de la méthode est basé sur l'impact de l'accumulation de graisse hépatique dans la propagation des signaux échographiques. Cette méthode mesure l'atténuation du signal échographique dans le foie à une fréquence de 3.5 MHz en utilisant les signaux acquis par la sonde M de l'élastographie transitoire.[55]
Le CAP est estimé uniquement sur les mesures valides et par les mêmes ondes de cisaillement qui permettent de mesurer l'élasticité du foie. Par conséquent le CAP estime la stéatose hépatique simultanément à l'élastographie hépatique et dans le même volume de parenchyme hépatique. Cette technique était initialement uniquement disponible avec la sonde M, puis a été élargie à la sonde XL .[56] Le résultat final est la médiane des mesures valides. Le résultat du CAP est exprimé en décibels par mètre (dB/m) et varie entre 100 et 400 dB/m.[55]

Synthèse :
- le CAP et l'élasticité hépatique sont mesurés simultanément et dans le même volume hépatique
- le CAP est mesuré à l'aide de la sonde M, à une fréquence de 3,5 MHz, à une profondeur comprise entre 25 et 65 mm
- Le CAP est mesuré à l'aide de la sonde XL, à une fréquence de 3,5 MHz, à une profondeur comprise entre 35 et 75 mm
- Le CAP est exprimé en décibels par mètre (dB/m)

Performances diagnostiques du CAP :
Plusieurs études ont étudié la valeur diagnostique du CAP.
Ces études ont également montré que le CAP était bien corrélé à la quantité de stéatose (tableau 8).

Tableau 8: synthèse des performances diagnostiques du CAP dans des études cliniques réalisées avec biopsies hépatiques.

Etudes	n	Maladie hépatique	NAFLD (%)	IMC (kg/m2)	Stéatose (%)	Seuil (dB/m)	AUROC
(Sasso, et al. 2010) France	115	Toutes	15	25	> 11 > 33 > 66	238 260 282	0.91 0.95 0.89
(Myers, et al. 2012) Canada	153	Toutes	47	32	> 5 > 33 > 66	289 288 283	0.79 0.76 0.70
(Sasso, et al. 2012) France	615	VHC	0	24.1	> 11 > 33 > 66	222 233 290	0.80 0.86 0.88
(de Ledinghen et al. 2012) France	112	Toutes	25	25.8	> 11 > 33 > 66	263 311 400	0.84 0.86 0.93
(Kumar, et al. 2013) Inde	63	NAFLD	100	25.1	> 5 > 33 > 66	 258 283	 0.79 0.76
(Ferraioli, et al. 2014) Italie	115	VHB/VHC/VIH	0	24.8	> 5 > 33 > 66	219 296	0.76 0.82
(de Ledinghen, et al. 2016) France, Chine	261	NAFLD	100	30.2	> 5 > 33 > 66	 310 311	 0.80 0.66
(Imajo, et al. 2016) Japon	127	NAFLD	100	28.1	> 5 > 33 > 66	236 270 302	0.88 0.73 0.70

Le CAP a donc de bonnes performances diagnostiques. Cependant il n'existe pas de seuil diagnostique clairement défini et consensuel.

Limites du CAP :
Dans une étude parue en 2014, de Ledinghen et al. analysèrent les causes d'échec de mesure de CAP. [57] L'échec de mesure du CAP était défini comme l'absence totale de mesure valide après un minimum de 10 tentatives. Sur une cohorte de 5 323 patients, suivi pour hépatopathies chroniques, il y eut un taux d'échec de 7,7% (sonde M exclusivement utilisée).
Les facteurs associés, de façon indépendante, à l'échec de mesure du CAP étaient :

- Sexe féminin
- IMC (surpoids ou obésité)
- Syndrome métabolique

Les facteurs associés, de manière indépendante, à l'augmentation du chiffre de CAP étaient :

- IMC (surpoids ou obésité)
- Syndrome métabolique (association du CAP avec tous les facteurs du syndrome métabolique)
- Consommation d'alcool > 14 verres/semaines
- Mesure d'élastométrie > 6 kPa

Nous venons de voir les différents aspects diagnostiques de la stéatose hépatique. La partie suivante s'intéressera à son pronostic.

1.5. Pronostic

La stéatose hépatique est habituellement décrite comme une maladie bénigne.

1.5.1. Facteurs pronostiques histologiques

1.5.1.1. Morbidité

Concernant l'hépatite C, avant l'ère des antiviraux directs, des études ont établi un lien entre stéatose hépatique et progression de la fibrose. De plus la stéatose était associée à une diminution du taux de réponse virale soutenue.
Il a également été démontré que les foies stéatosiques transplantés étaient à l'origine d'un taux d'échec de greffe supérieur.
Pour finir, après résections hépatiques majeures la stéatose est associée à un risque trois fois supérieur de décès, et deux fois supérieur de complications post opératoires.

1.5.1.2. Mortalité

En 2006, Ekstedt et al. publièrent les résultats sur la mortalité d'une cohorte de patients atteints de NAFLD.[58] 129 patients étaient inclus, tous biopsiés.
La survie et les causes de décès ont été comparées à une population de référence. La survie moyenne était de 13,7 ans. Les principaux résultats de l'étude étaient :

- Une absence de différence de survie en cas de stéatose
- Une différence de survie significative en présence de NASH.

Les résultats étaient similaires dans la cohorte danoise de Dam-Larsen.[59]

Plus récemment 2 études, publiées en 2015, ont confirmé ces résultats et ont mis en avant que la fibrose hépatique était le seul élément histologique prédictif de mortalité.[60, 61]
L'étude de Ekstedt retrouvait que le NAS n'était pas prédictif de mortalité. En d'autre termes ni la stéatose ni les lésions inflammatoires ne sont prédictives de mortalité, de complications hépatiques ou de transplantation hépatique.
La fibrose F3F4 augmentait significativement la mortalité, avec un Hazard Ratio à 3,3 (CI 2.27-4.76, P < 0.001). Les données et résultats de ces deux dernières études sont présentés dans les tableaux 9, 10 et 11.

Tableau 9: caractéristiques des patients.

Etudes	n	Age (années)	Sexe masculin (%)	IMC ($kg.m^{-2}$)	Tabac (%)	Diabète (%)	NAS	Fibrose	Médiane de suivi (années)
(Ekstedt, et al. 2015) Danemark	229	48.8	66	28	21	14	0-4 : 56% 5-8 : 43%	F0-2 : 89% F3-4 : 10%	26.4
(Angulo, et al 2015) Multicentrique	619	49	38	31	9	38	0-4 : 73% 5-8 : 27%	F0-2 : 88% F3-4 : 12%	12.6

Tableau 10: causes des décès.

Causes des décès	Etude d'Ekstedt (96décès/229 patients)	Etude d'Angulo (193 décès/619 patients)
Cardio-vasculaires	43%	38.3%
Cancers sauf CHC	23%	18.7%
CHC	5%	1%
Infections	5%	7.8%
Cirrhoses	4%	7.8%

Tableau 11: facteurs pronostiques histologiques.

Facteurs pronostiques	Hazard Ratio	IC 95%	*P value*
NAFLD	1.29	1.04-1.59	0.02
NAS 5-8 F0-F2	1.41	0.97-2.06	0.07
NAS 0-8 F3-F4	3.3	2.27-4.76	< 0.001
Fibrose F1	1.88	1.28-2.77	
Fibrose F2	2.89	1.93-4.33	
Fibrose F3	3.76	2.40-5.89	
Fibrose F4	10.9	6.06-19.62	

Il en ressort très clairement dans ces deux études que la NAFLD est associé à un surrisque en terme de mortalité. Mais surtout, ni la stéatose, ni les éléments nécrotico-inflammatoires ne sont associés à une surmortalité. L'unique élément prédictif de mortalité qu'elle soit globale, extra hépatique ou hépatique est la fibrose.

1.5.2. Facteurs pronostiques non invasifs

1.5.2.1. Tests non invasifs de fibrose

Une étude parue en 2013 analysa la performance pronostique en terme de survie de quatre marqueurs non invasifs : le NAFLD fibrosis score, l'APRI, le FIB-4 et le BARD.[62]
Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique ayant porté sur 320 patients atteints de NAFLD. Tous les patients avaient eu une biopsie hépatique et le suivi médian était de 104 mois. Le critère de jugement principal était la survenue d'un événement hépatique (décompensation de cirrhose). Le critère de jugement secondaire était le décès ou la transplantation hépatique.
Pour chacun des quatre scores, trois niveaux de risques étaient définis : bas, intermédiaire et élevé (par exemple, pour le NAFLD fibrosis score, bas si inferieur à -1,455; intermédiaire si compris entre -1,455 et 0,675 ; élevé si supérieur à 0,675).

Tableau 12: analyse univariée, selon le modèle de Cox, des différents tests non invasifs de fibrose.

Variables	HR	IC 95%	*p* value
NAFLD fibrosis score			
_ bas risque	1.0		
_ risque intermédiaire	4.2	1.3-13.8	<0.02
_ haut risque	9.8	2.7-35.3	<0.001
APRI			
_ bas risque	1.0		
_ risque intermédiaire	1.1	0.4-2.7	0.9
_ haut risque	3.1	1.1-8.4	0.03
FIB-4			
_ bas risque	1.0		
_ risque intermédiaire	2.3	0.8-6.6	0.1
_ haut risque	6.9	2.3-20.4	0.001
BARD			
_ bas risque	1.0		
_ risque intermédiaire	1.8	0.6-5.1	0.3
_ haut risque	1.6	0.5-4.9	0.4

Le NAFLD fibrosis score, l'APRI et le FIB-4 sont significativement associés à une mortalité globale. Le NAFLD fibrosis score avait l'Hazard ratio le plus élevé mais aucun test statistique comparatif n'ayant été réalisé, il est impossible de conclure quant à sa supériorité pronostique.

Une étude prospective parue cette année a analysé les performances pronostiques de l'élastométrie hépatique (FibroScan®) et de 8 tests sanguins évaluant la fibrose hépatique (BARD, NAFLD fibrosis score, FibroMeter^{NAFLD}, APRI, FIB4, FibroTest, Hepascore, FibroMeter^{V2G}).[63] Avec une population de 360 patients atteints de NAFLD. La performance pronostique de ces différents tests a été évaluée par le C-index d'Harrell (tableau 13).

Tableau 13: performance pronostique des différents tests non invasifs de fibrose, selon le C-index d'Harrell.

Variables	Mortalité globale	Mortalité hépatique	Mortalité extra-hépatique
APRI	0.544	0.689	0.520
FIB-4	0.696	0.778	0.672
Hepascore	0.732	0.853	0.708
FibroMeter^{V2G}	0.789	0.844	0.782
Elastométrie	0.725	0.885	0.704

Différentes conclusions sont tirées par les auteurs :

- Plus la fibrose semble avancée moins bonne est la survie
- Le fibromètre a la meilleure performance pronostique pour la mortalité globale
- L'élastométrie a la meilleure performance pronostique pour la mortalité hépatique
- Les tests non invasifs de fibrose hépatique prédisent également la mortalité extra-hépatique.

L'ensemble de ces données démontrent, une fois encore, que l'élément pronostique majeure chez les patients atteints de stéatopathies métaboliques est la fibrose hépatique.

1.5.2.2. Test non invasif de stéatose

Le FLI (Fatty Liver Index) est un test biologique, que nous avons déjà cité en tant que test diagnostique et qui a également montré une valeur pronostique. Calori et al. publièrent en 2011 les résultats de survie d'une cohorte italienne,[64] cohorte initialement créée en 1990-1991 pour établir la prévalence du diabète en Lombardie. Les caractéristiques des patients de cette étude sont visibles dans le tableau 14.
Pour rappel le FLI intègre 4 variables :

- IMC
- Tour de taille
- GGT
- Triglycérides

Tableau 14: caractéristiques de la population.

Patients (n)	Age (années)	Sexe masculin (%)	IMC ($kg.m^{-2}$)	Tabac actif (%)	Médiane de Suivi (années)
2011	57	44	26	22	15

Dans cette cohorte italienne, il y eut 495 décès (25%) dont :

- 221 (45%) d'origine cardiovasculaire
- 180 (36%) d'origine carcinologique
- 34 (7%) d'origine hépatique (CHC et cirrhose)
- 60 (12%) d'origine autre

En analyse multivariée, les facteurs qui ressortaient comme significativement associés à la mortalité étaient :

- Age
- Sexe
- Diabète
- Tabagisme actif

Le FLI était indépendamment associé à la mortalité à 15 ans qu'elle soit globale, cardio-vasculaire, carcinologique ou hépatique (tableau 15).

Tableau 15: association entre FLI et mortalité.

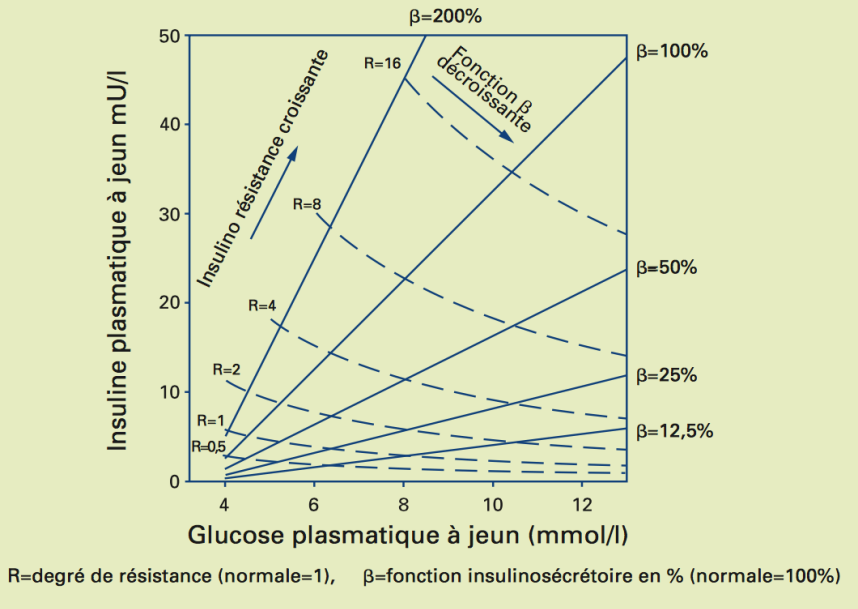
Variable	Mortalité à 15 ans	HR	IC 95%	*p* value
FLI	Toutes causes	1.004	1.001-1.007	0.0238
FLI	Cardio-vasculaire	1.006	1.000-1.011	0.0387
FLI	Oncologique	1.006	1.001-1.011	< 0.0304
FLI	Hépatique	1.037	1.022-1.053	< 0.0001

De plus, la mortalité hépatique était indépendante de l'état d'insulino-résistance contrairement à la mortalité globale, cardio-vasculaire ou carcinologique. Ces dernières étaient étroitement liées à l'état d'insulino-résistance estimé par le HOMA –IR. Il existe une corrélation statistique étroite entre HOMA-IR et FLI, ce qui se retrouve également d'un point de vue physiopathologique (NAFLD et syndrome métabolique)

L'indice HOMA :

La relation entre glycémie et insulinémie est bien connue et a conduit à l'élaboration de l'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment), qui permet de mettre en évidence une résistance périphérique à l'insuline aussi bien chez l'individu avec un BMI normal que chez l'obèse.

***Figure 5**: diagramme permettant de calculer l'indice HOMA.*



Un test HOMA > 2,4 est en faveur d'une résistance à l'insuline.

Différentes études ont montré son association à une surmortalité cardio-vasculaire, mais également carcinologique.

La stéatose hépatique est un phénomène fréquent et d'ampleur mondiale. La prise de conscience actuelle du rôle de la stéatose en tant que facteur de risque d'atteintes hépatique chronique va de pair avec le besoin de mieux connaître les mécanismes physiopathologiques impliqués. De plus, elle nécessite le développement d'outils diagnostiques et pronostiques à la fois efficaces et simples. Le CAP a montré dans différentes publications ses performances diagnostiques. Il reste à analyser sa valeur pronostique.

1.6. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la performance pronostique, en terme de mortalité globale, du CAP dans une cohorte de patients suivis pour hépatopathies chroniques ou pour NAFLD par le service d'hépatologie du CHU de Bordeaux.
Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la valeur pronostique de l'échec de mesure du CAP, du FibroScan, du FLI et du NAFLD fibrosis score dans cette même cohorte de patients bordelais.

2. Matériel et méthodes

2.1. Patients

De Juin 2008 à Décembre 2014, nous avons recueilli prospectivement des données sur une large cohorte de patients adressés à notre centre pour hépatopathie chronique. Nous avons noté leurs paramètres cliniques, biologiques, élastométriques ainsi que leur valeur de CAP. Les patients de notre étude appartenaient à une cohorte de l'unité d'hépatologie de l'hôpital Haut-Lévêque (Centre Hospitalo-Universitaire, Pessac, France). Le 31 Mars 2015 était la date de fin de suivi. L'analyse finale des données a été réalisée en Août 2015.

Nous avons inclus, prospectivement, tous les patients âgés de plus de 18 ans et adressés à notre centre pour suivi d'hépatopathie et évaluation non invasive de fibrose à l'aide du FibroScan®.
Les étiologies les plus courantes d'hépatopathies chroniques ont été retenues : alcool, syndrome métabolique, virus (VHB et/ou VHC, plus ou moins avec co-infection VIH et/ou VHD), hémochromatose, maladies hépatiques auto-immunes et/ou cholestatiques, greffés hépatiques, et tous les patients présentant une cytolyse hépatique chronique inexpliquée. Nos critères d'exclusion étaient toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (médicaments, maladies vasculaires du foie, autres agents infectieux, maladies génétiques et congénitales…). Les patients n'ayant eu aucun suivi après la première mesure d'élastométrie ou ayant un suivi inférieur ou égal à trois mois furent exclus de notre analyse. Le but de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique du CAP à moyen et long terme. De ce fait, un délai minimum de suivi de 3 mois a été choisi pour éliminer les décès liés à un événement aigu. L'ascite étant une limitation physique à la technique parce que les ondes élastiques ne se propagent pas à travers les liquides, les patients avec ascite ont été exclus.

2.2. Paramètres cliniques et biologiques

Pour tous les patients, les paramètres cliniques et biologiques ont été recueillis au moment de la mesure d'élasticité hépatique.

Ainsi, les paramètres cliniques recueillis furent : sexe, âge, poids, taille, IMC, tour de taille, diabète, hypertension artérielle, consommation d'alcool (en verres par semaine), consommation de tabac (en paquet année). Une consommation excessive d'alcool était définie comme une quantité d'alcool ingérée par semaine supérieure à 14 verres chez les femmes, et 21 verres chez les hommes.

Les paramètres biologiques recueillis étaient : ASAT, ALAT, GGT, bilirubine totale, la numération plaquettaire, le temps de prothrombine, l'albuminémie, le taux sanguin en cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides et la glycémie.

Les paramètres du syndrome métaboliques étaient définis comme suit :

- Tour de taille ≥ 102 cm pour les hommes et ≥ 88 cm pour les femmes,
- Un traitement antihypertenseur ou une pression artérielle ≥ 130 / 85 mm Hg
- Diabète de type 1 ou de type 2
- Triglycérides > 1,6 mmol/L
- HDL cholestérol HDL < 1,04 mmol/L pour les hommes et < 1,29 mmol/L pour les femmes.

Le FLI a été calculé comme suit :
EXP(0,953 x LN(triglycérides (mmol/l) / 0,0113) + 0,139 x IMC (kg/m^{-2})+ 0,718 x LN(GGT) + 0,053 x tour de taille (cm) -15,745) / (1 + EXP(0,953*LN(triglycérides (mmol/L) / 0,0113) + 0,139 x IMC (kg/m^{-2}) + 0,718 x LN(GGT) + (0,053 x tour de taille (cm))-15,745))*100

Le NAFLD fibrosis score a été calculé comme suit :
-1,675 + 0,037 × âge (années) + 0,094 × IMC (kg / m2) + 1,13 × IFG / diabète (oui = 1, non = 0) + 0,99 × ASAT / rapport ALAT - 0,013 × plaquettes (x 109 / l) - 0,66 × albumine (g / dl).
IFG = impaired fasting glucose (hyperglycémie à jeun)

2.3. Mesures d'élastométrie et du CAP

La mesure d'élasticité hépatique et de CAP étaient réalisées chez des patients allongés en décubitus dorsal avec le bras droit en abduction maximale, sur le lobe droit du foie, à travers les espaces intercostaux. L'opérateur, assisté par une image échographique, situait une zone d'intérêt d'au moins 6 cm d'épaisseur et sans grandes structures vasculaires. Lorsque la zone cible avait été localisée, il appuyait sur le bouton de la sonde pour commencer les mesures. La profondeur de mesure se situait entre 25 et 65 mm à l'aide de la sonde M, et entre 35 et 75 mm avec la sonde XL du FibroScan. La performance pronostique de l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, a été réalisée dans un sous groupe de notre population, nommée Core, qui avait une élastométrie jugée valide (au moins 10 mesures valides et un rapport IQR/médiane inférieure à 30%).

Le CAP médian se calcule à partir des mesures de l'atténuation des ultrasons dans le parenchyme hépatique à une fréquence de 3,5Hz. Le CAP utilise les mêmes signaux que ceux utilisés pour l'élastométrie. Par conséquent, les résultats, à la fois de l'élastométrie et du CAP, ont été obtenus en même temps et dans le même volume de parenchyme hépatique. La valeur d'élastométrie est exprimée en kilo pascals (kPa) et la valeur de CAP est exprimée en décibels par mètre (dB/m).

Les mesures ont été réalisées exclusivement dans notre unité par des infirmières spécialisées.

2.4. Suivi

La survie globale, quelle que soit la cause de la mort (globale, cardio-vasculaire, carcinologique y compris les carcinomes hépatocellulaires, hépatique, y compris transplantation hépatique, sepsis ou autres causes) était le point final principal utilisé pour comparer la valeur pronostique du CAP. La durée de suivi a été calculée à partir de la date de réalisation du FibroScan (mesures de l'élastométrie et du CAP) et la date de décès ou des dernières nouvelles ou la date de fin de l'étude (31 Mars 2015). Cet intervalle a été censuré au moment des dernières nouvelles.
Certains patients étaient suivis régulièrement dans notre centre et avaient une mesure de FibroScan annuelle.
Pour tous les patients de notre cohorte, le statut vivant ou décédé au 31/03/2015 a été vérifié rétrospectivement à partir du logiciel médical du CHU de Bordeaux (Dx Care®). En cas de décès, la date de l'événement était relevée ainsi que son étiologie. Les causes de décès étaient regroupées en 6 catégories : décès d'origine cardio-vasculaire, carcinologique (sauf CHC), CHC, hépatique non carcinologique, transplantation hépatique, infectieuse, et autres.

2.5. Analyses statistiques

Concernant les caractéristiques des patients, les variables sont présentées selon leur caractère normal ou non. Les variables quantitatives sont présentées, si la distribution est normale, avec une moyenne et un écart type, et si la distribution n'est pas normale avec une médiane et un IQR. Compte tenu du très grand effectif de patients, la normalité n'a pu être testée au moyen de la méthode de Shapiro-Wilk. De ce fait, nous nous sommes servis de la méthode d'observation avec des Q-Q plots associées à une présentation en histogrammes qui si elle est gaussienne permet de dire que la valeur est normale.

Pour comparer les caractéristiques de différents groupes, quand il s'agissait d'une variable quantitative à distribution normale nous avons utilisé le test t. Si la distribution ne suivait pas la loi normale nous avons utilisé le test de Wilkoxon. Enfin, si la variable était qualitative nous utilisions le test du Chi-2.

La distribution des différentes variables, a été présentée sous la forme de figures type boîtes à moustaches ou box-plots. Le test de Wilkoxon a été utilisé pour comparer les box-plots. La méthode de Spearman nous a permis d'analyser la corrélation entre différentes variables.

Concernant l'étude de survie, nous avons utilisé la méthode de Kaplan Meier pour présenter les données de survie. Lorsqu'il s'agissait de présenter la survie en fonction d'une variable catégorielle nous avons utilisé le test du logrank. Pour les variables quantitatives, nous avons testé l'hypothèse de proportionnalité des risques afin de savoir si elles pouvaient rentrer dans un test statistique de survie type Cox. L'hypothèse de proportionnalité des risques consiste à analyser l'évolution du risque en fonction du temps. Si cette évolution est linéaire, il est possible d'utiliser une variable quantitative dans le modèle de Cox, dans le cas contraire la variable doit être dichotomisée.
Pour évaluer la performance pronostique d'une variable quantitative ou qualitative nous avons utilisé la méthode de Cox en analyse univariée et multivariée. Le modèle pas à pas

descendant a été utilisé pour l'analyse multivariée, afin de mettre en évidence les variables les plus indépendamment associées à la survie.
La valeur pronostique d'une variable quantitative ou qualitative testée dans le modèle de Cox peut être mesurée à l'aide du C-index de Harrell ; ceci permettant de comparer la valeur pronostique des différentes variables.
La reproductibilité de la performance pronostique du CAP entre les différents sous-groupes de notre étude a été analysée à l'aide d'une analyse de sensibilité.

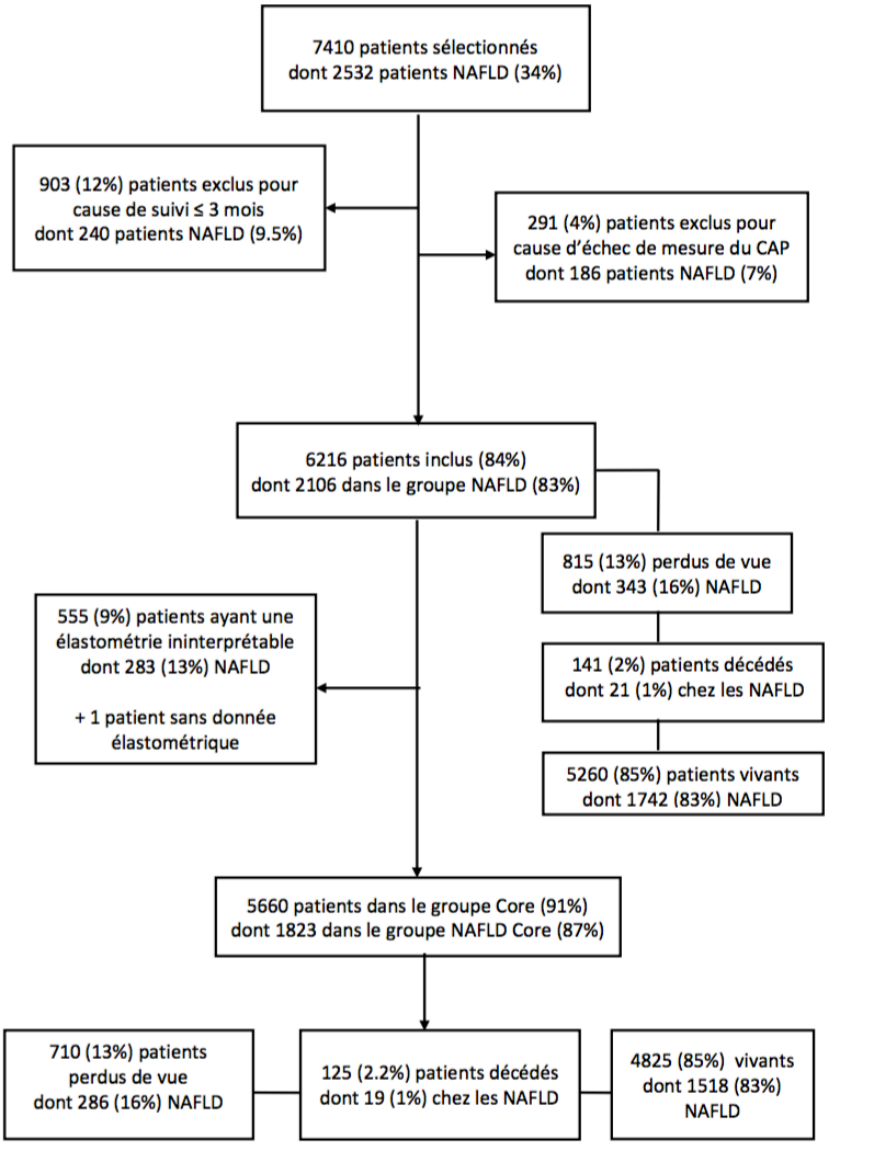
3. Résultats

Nous avons organisé notre partie résultats en 3 sous parties, comme suit :

- L'échec de mesure de CAP est-elle prédictive de survie ?
- Quelle est la performance pronostique du CAP et autres variables ?
- Quelle est la performance pronostique de l'élastométrie ?

Les analyses de survie ont été réalisées à la fois dans notre cohorte de patients présentant une hépatopathie chronique, mais également dans le sous-groupe NAFLD.
Pour analyser la performance pronostique de l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, nous avons créé un groupe Core, regroupant l'ensemble des patients ayant un FibroScan jugé valide. Nous avons recueilli prospectivement de Juin 2008 à Décembre 2014, les données de 7410 patients, dont 2532 (34%) étaient atteints de stéatopathie métabolique (NAFLD). La figure 6 détaille les effectifs de notre étude.

***Figure 6**: organigramme (chart-flow) de l'étude.*



3.1. Patients en échec de mesure du CAP

3.1.1. Caractéristiques des patients

Question : existe-t-il des différences entre le groupe CAP et le groupe en échec de mesure de CAP ?

Nous avons comparé la population qui avait eu une mesure de CAP à celle en échec de mesure. 291 patients, soit 4.5%, n'ont pu avoir de mesure de CAP. Le tableau 16 met en évidence la comparaison des caractéristiques de ces deux groupes. Il en ressort des différences significatives en termes de caractéristiques cliniques, biologiques, et étiologiques. Ainsi la population en échec de CAP était plus âgée, à prédominance féminine, et présentait plus d'éléments du syndrome métabolique. L'étiologie principale du groupe en échec de mesure était la stéatopathie métabolique contrairement au groupe avec mesure de CAP dont l'étiologie principale était le VHC.

Réponse : oui, les 2 populations sont différentes, avec une prédominance du syndrome métabolique et de ses différentes composantes dans le groupe en échec de mesure du CAP.

Tableau 16: comparaison des caractéristiques des 6216 patients ayant une mesure du CAP aux 291 patients en échec de mesure.

Caractéristiques	Groupe CAP (n = 6216)	Groupe échec CAP (n = 291)	*p* value
Caractéristiques cliniques			
Age (*années*) *	54.1 (13.1)	56.4 (13.0)	0.003
Sexe masculin (*n*) ‡	3437 (55.3)	120 (41.2)	<0.001
IMC ($kg.m^{-2}$) *	27.0 (6.1)	38.3 (8.5)	<0.001
Tour de taille (*cm*) *	93.4 (15.4)	120.2 (15.9)	<0.001
HTA (*n*) ‡	2178 (35.1)	194 (66.7)	<0.001
Diabète (*n*) ‡	1285 (20.7)	128 (44.0)	<0.001
Alcool (*verres par semaine*) §	0.00 [0.00, 5.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.013
Tabac (*paquets année*) §	0.00 [0.00, 21.00]	0.00 [0.00, 20.00]	0.119
Suivi (*mois*) §	27.4 [13.7, 37.8]	28.2 [14.9, 38.6]	0.196
Caractéristiques biologiques, moyenne (DS)			
Plaquettes (*G/L*)	209 902 (71838)	212 902 (71898)	0.489
TP (*%*)	100.5 (18.4)	92.8 (23.8)	<0.001
ASAT (*UI/L*)	53 (60)	47 (44)	0.083
ALAT (*UI/L*)	64 (74)	55 (73)	0.034
GGT (*UI/L*)	116 (192)	107 (198)	0.467
Bilirubine (*µmol/L*)	14 (16)	15 (21)	0.087
Albumine (*g/L*)	43.1 (4.1)	41.5 (4.7)	<0.001
Glycémie à jeun (*mmol/L*)	5.50 (2.11)	6.14 (2.46)	<0.001
Triglycérides (*mmol/L*)	1.48 (1.05)	1.72 (1.05)	<0.001
HDL cholestérol (*mmol/L*)	1.37 (0.42)	1.26 (0.38)	<0.001
Tests non invasifs			
Elastométrie (*kPa*) *	9.6 (10.9)	6.1 (3.3)	0.577
CAP (*dB/m*) *	254.8 (63.4)		
NAFLD fibrosis score *	-1.48 (1.59)	0.01 (1.63)	<0.001
FLI §	57.98 [24.76, 86.62]	96.57 [89.09, 99.37]	<0.001
Etiologies, n (%)			<0.001
Alcool	462 (7)	28 (10)	
NAFLD	2106 (34)	186 (64)	
VHB	598 (10)	20 (7)	
VHC	2195 (35)	49 (17)	
VIH + VHC	351 (7)	1 (0)	
Hémochromatose	144 (2)	4 (1)	
Greffés hépatiques	65 (1)	0 (0)	
Autres	295 (5)	3 (1)	

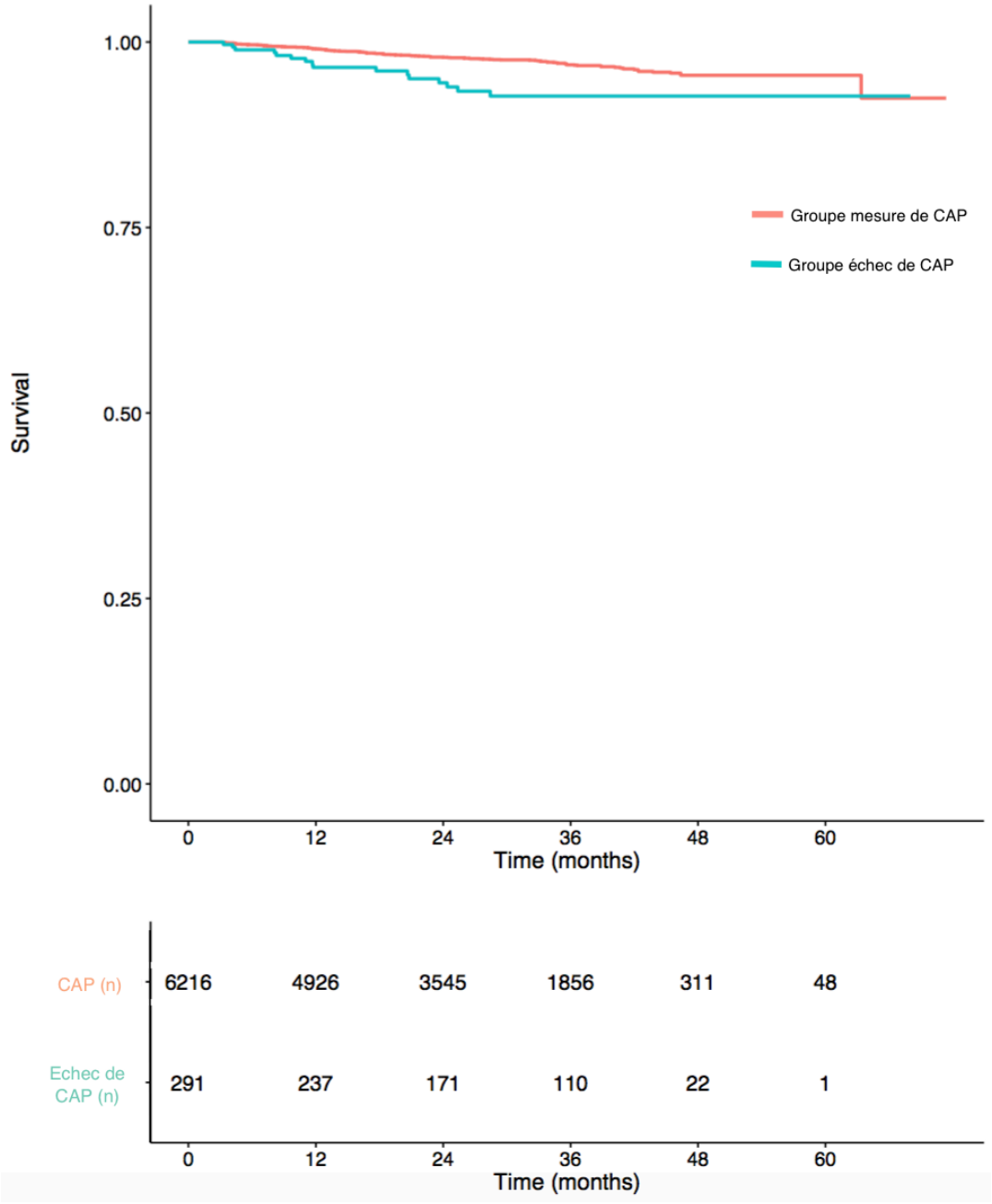
* moyenne et déviation standard (DS), ‡ nombre de patients et pourcentage (%), § médiane et écart interquartile (IQR).

3.1.2. Survie en cas d'échec de mesure du CAP

Question : la survie du groupe de patients en échec de mesure du CAP est elle différente du groupe de patients avec mesure ?

Nous avons étudié si l'échec de mesure du CAP était un facteur pronostique de mortalité. Pour cela, nous avons réalisé des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier entre le groupe avec mesure du CAP et celui en échec de mesure du CAP (figure 7).
Nous avons pu observer qu'il n'y avait aucune différence de survie entre ces deux groupes.

***Figure 7**: comparaison des survies globales, selon la méthode de Kaplan-Meier, entre les 6216 patients avec mesure du CAP et les 291 patients en échec de mesure du CAP.*



Réponse : aucune différence de survie n'existe entre le groupe en échec de mesure du CAP et celui avec mesure du CAP.

3.2. Groupe avec mesure du CAP

3.2.1. Toutes hépatopathies confondues

Dans cette sous-partie, nous avons analysé la survie globale chez tous les patients de notre cohorte inclus de Juin 2008 à Décembre 2014, ayant une mesure de CAP et un suivi minimal de 3 mois.

3.2.1.1. Caractéristiques de la population.

Notre population comportait 6 216 patients, d'un âge moyen de 54 ans, et à prédominance masculine. Les quatre principales étiologies d'hépatopathies chroniques étaient le VHC, la NAFLD, le VHB et l'alcool. L'élastométrie moyenne était de 9.6 kPa et le CAP moyen de 254 dB/m. Le suivi médian était de 27.4 mois. L'ensemble des caractéristiques figurent dans le tableau 17.

Tableau 17: caractéristiques des 6216 patients ayant une mesure du CAP.

Caractéristiques	Population générale (n = 6216)
Caractéristiques cliniques	
Age (*années*) *	54.1 (13.1)
Sexe masculin ‡	3437 (55.3)
IMC ($kg.m^{-2}$) *	27.0 (6.1)
Tour de taille (*cm*) *	93.4 (15.4)
HTA (*n*) ‡	2178 (35.1)
Diabète (*n*) ‡	1285 (20.7)
Alcool (*verres par semaine*) §	0.00 [0.00, 5.00]
Tabac (*paquets année*) §	0.00 [0.00, 21.00]
Suivi (*mois*) §	27.4 [13.7, 37.8]
Caractéristiques biologiques, moyenne (DS)	
Plaquettes (*G/L*)	209 902 (71838)
TP (*%*)	100.5 (18.4)
ASAT (*UI/L*)	53 (601)
ALAT (*UI/L*)	64 (74)
GGT (*UI/L*)	116 (192)
Bilirubine (*µmol/L*)	13.8 (15.7)
Albumine (*g/L*)	43.1 (4.1)
Glycémie à jeun (*mmol/L*)	5.50 (2.11)
Triglycérides (*mmol/L*)	1.48 (1.05)
HDL cholestérol (*mmol/L*)	1.37 (0.42)
Tests non invasifs	
Elastométrie (*kPa*) *	9.6 (10.9)
CAP (*dB/m*) *	254.8 (63.4)
NAFLD fibrosis score *	-1.48 (1.59)
FLI §	57.98 [24.76, 86.62]
Etiologies, n (%)	
Alcool	462 (7)
NAFLD	2106 (34)
VHB	598 (10)
VHC	2195 (35)
VIH + VHC	351 (7)
Hémochromatose	144 (2)
Greffés hépatiques	65 (1)
Autres	295 (5)

* moyenne et déviation standard (DS), ‡ nombre de patients et pourcentage (%), § médiane et écart interquartile (IQR).

3.2.1.2. Corrélation et dispersion

a) Corrélation

Question : le CAP est-il corrélé à d'autres variables ?

Nous avons étudié la corrélation (analysant l'intensité de la liaison entre deux variables) entre le CAP et différentes variables cliniques et tests non invasifs (tableau 18).

Tableau 18: analyse de la corrélation du CAP avec différentes variables, à l'aide du test de Spearman (r: coefficient partiel de corrélation).

Variables	r
IMC	0.60
Tour de taille	0.62
Triglycérides	0.40
HDL	0.81
Syndrome métabolique	0.48
Alcool	0.50
Elastométrie	0.90
NAFLD fibrosis score	0.90
Fatty liver index	0.62

Un coefficient partiel de corrélation supérieur à 0.6 est en faveur d'une corrélation entre deux variables.

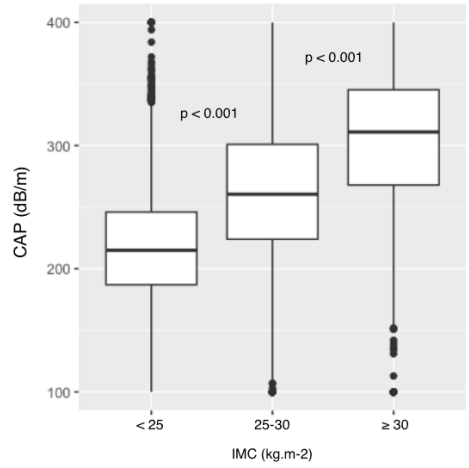
Réponse : il existe une corrélation statistique entre CAP et IMC, tour de taille, HDL cholestérol, élastométrie hépatique, NAFLD fibrosis score et FLI.

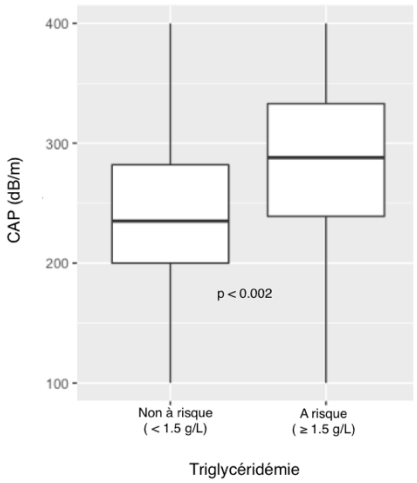
b) Dispersion

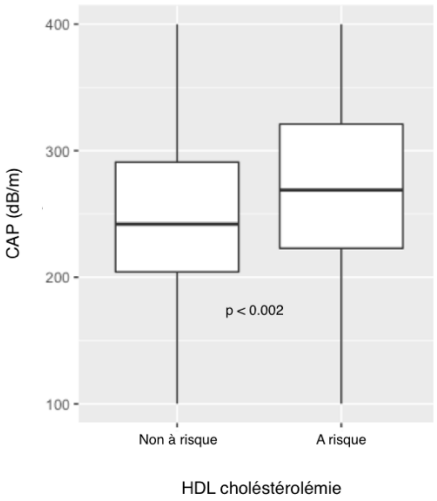
Question : quelle est la dispersion du CAP en fonction de différentes variables notamment cliniques ?

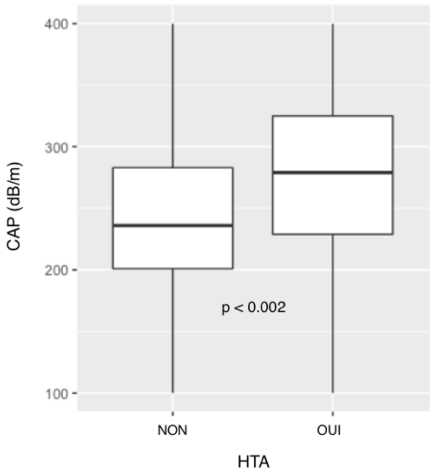
La dispersion statistique représente l'étendue des différentes valeurs que peut prendre une variable. Nous l'avons représentée à l'aide de boîtes à moustache (box-plots), figure 8. Nous observons une augmentation des valeurs de CAP avec l'augmentation des valeurs d'IMC, de triglycéridémie, l'HTA, le diabète, le nombre d'éléments du syndrome métabolique et une consommation d'alcool à risque.

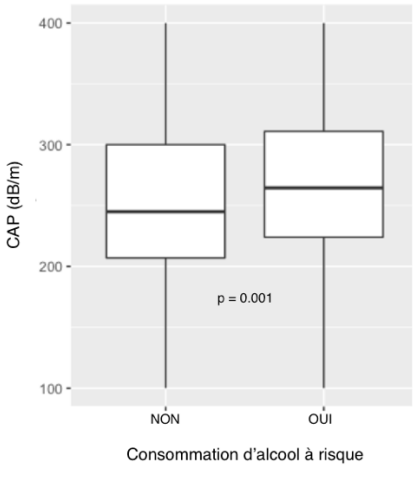
***Figure 8**: boîtes à moustaches représentant la dispersion des valeurs du CAP en fonction de l'IMC, du taux de triglycérides, du diabète, de l'HTA, du taux d'HDL cholestérol, du nombre d'éléments du syndrome métabolique et enfin de la consommation d'alcool.*

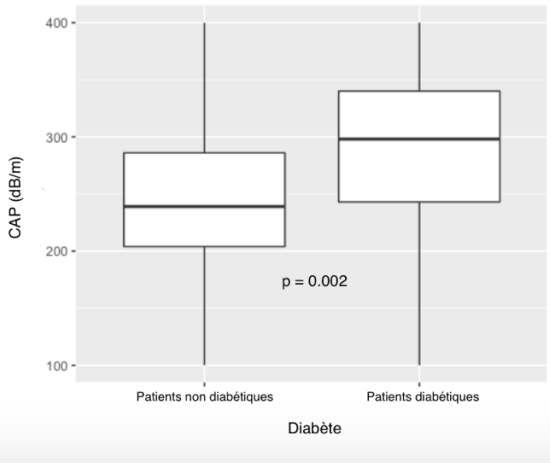


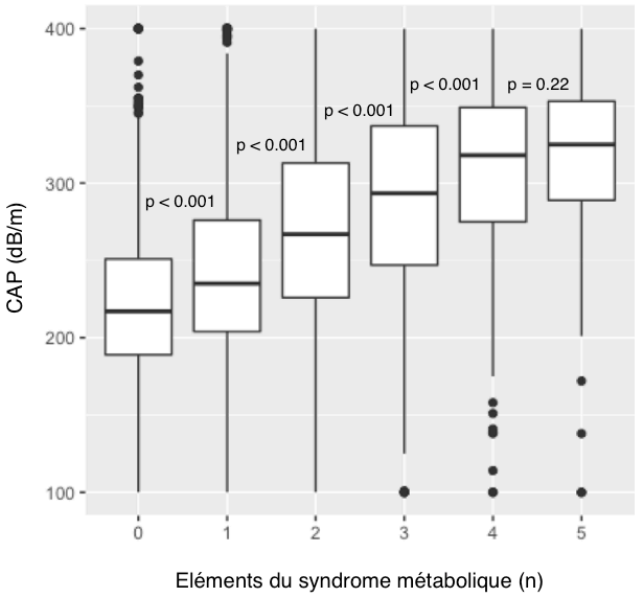












Réponse : les valeurs de CAP ont tendance à augmenter avec le nombre d'éléments du syndrome métabolique et la consommation d'alcool.

3.2.1.3. Décès

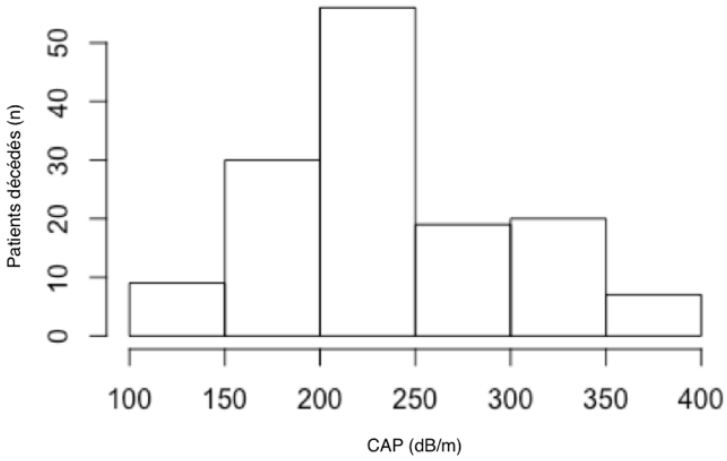
Dans notre cohorte de 6216 patients, 141 patients, soit 2.3%, sont considérés comme décédés (121 patients décédés et 20 transplantés hépatiques).
La médiane de suivi était de 27.4 mois, [13.7, 37.8].
Concernant la population décédée, la médiane de survie fut de 16.1 mois, [8.8, 26.5].
Les cancers représentaient la principale cause de décès. Le tableau 19 expose les origines des décès.

Tableau 19: causes des 141 décès ou transplantations hépatiques durant le suivi des 6216 patients atteints d'hépatopathies chroniques.

Causes des décès	Décès n = 141
Cancers (non CHC)	28 (19.9 %)
CHC	23 (16.3 %)
Sepsis	22 (15.6 %)
Hépatiques (non CHC)	15 (10.6 %)
Cardio-vasculaires	12 (8.5 %)
Transplantations hépatiques	20 (14.2 %)
Autres	21 (14.9 %)

De plus, nous avons analysé la répartition des valeurs de CAP chez les patients décédés. La Figure 9 nous montre que la majorité des patients décédés avaient un CAP peu élevé, inférieur à 250 dB/m.

***Figure 9**: histogramme représentant la répartition des valeurs du CAP chez les 141 patients décédés.*



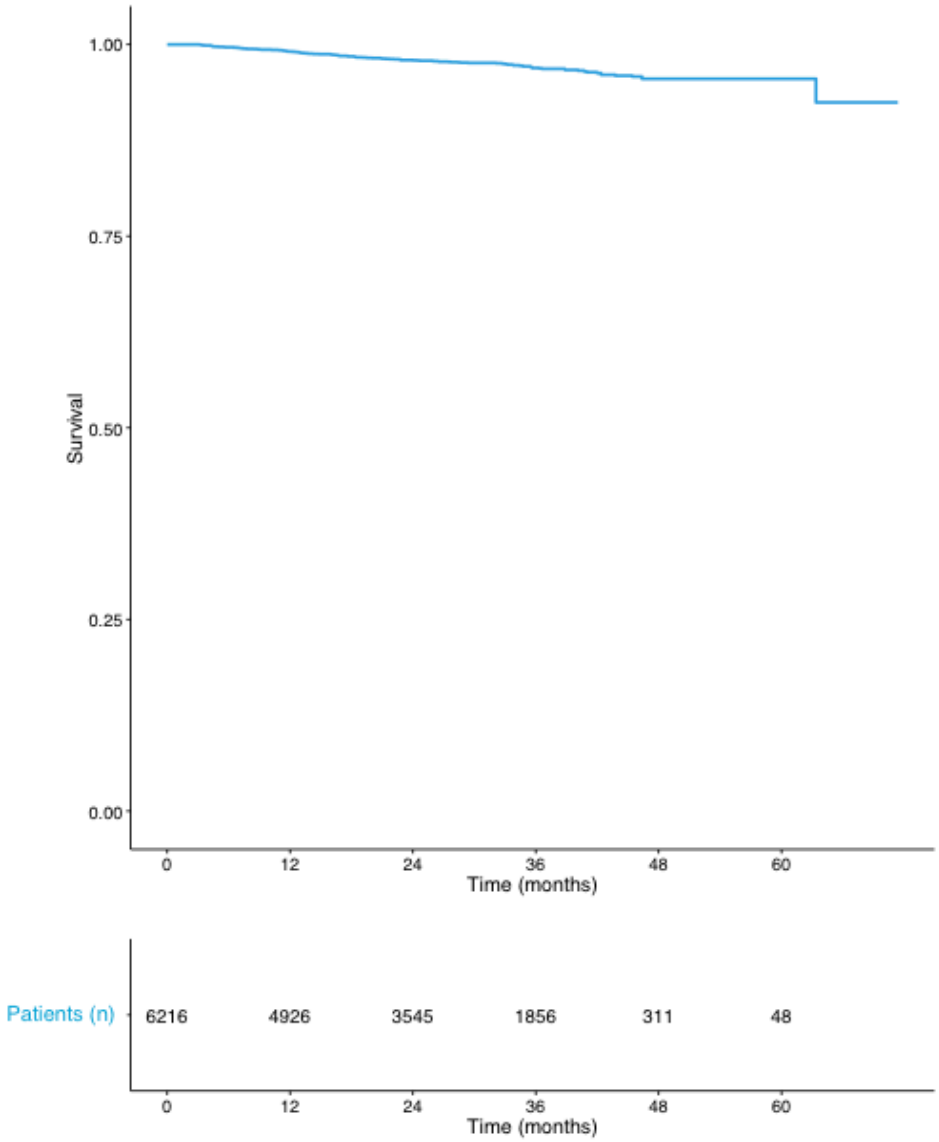
3.2.1.4. CAP et survie

a) Survie globale

Question : quelle est la performance pronostique du CAP ?

La survie globale en fonction du CAP a été analysée par la méthode de Kaplan Meier et la courbe de survie correspondante se situe dans la Figure 10.

***Figure 10**: estimation de la courbe de survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, des 6216 patients ayant eu une mesure du CAP.*



Hypothèse de proportionnalité des risques :

- le CAP, le NAFLD fibrosis score, vérifient cette hypothèse.
- le FLI ne vérifie pas l'hypothèse de proportionnalité et donc a été dichotomisé à 30 et 60.

Modèle de Cox :
En analyse univariée, le CAP a un risque relatif de décès de 1.00, avec un intervalle de confiance à 95% de [0.99, 1.00], p à 0.009. Le C-index est à 0.59 +/- 0.03.

Réponse : le CAP n'est pas associé à une surmortalité avec une médiane de suivi de 27.4 mois.

b) Autres facteurs prédictifs de survie

Question : quels sont les facteurs prédictifs de survie dans notre étude ?

A l'aide du modèle de Cox, nous avons calculé les risques relatifs de décès des différentes variables cliniques, biologiques et des tests non invasifs. Nous avons effectué une analyse univariée (tableau 20). Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse multivariée pas à pas descendante sur les variables cliniques ressortant en analyse univariée (tableau 21).

Tableau 20: performance pronostique des variables cliniques, biologiques et des tests non invasifs, pour prédire la survie globale (analyse univariée, selon le modèle de Cox, et performance pronostique selon le C-index d'Harrell)

Variables	RR (IC à 95%)	C-index (SE)	*p* value
Age	1.04 (1.03-1.06)	0.67 (0.03)	< 0.001
Sexe	2.06 (1.43-2.97)	0.57 (0.02)	< 0.001
Obésité	1.06 (0.71-1.56)	0.49 (0.02)	0.76
HTA	2.16 (1.55-3.01)	0.58 (0.02)	0.01
Diabète	2.05 (1.44-2.93)	0.56 (0.02)	0.04
HDL	1.73 (1.24-2.43)	0.56 (0.02)	0.001
Syndrome métabolique		0.60 (0.03)	
1 facteur	2.08 (1.21-3.57)		0.008
2 facteurs	2.72 (1.58-4.71)		< 0.001
3 facteurs	3.72 (2.12-6.52)		0.01
4 facteurs	3.05 (1.55-6.00)		0.001
5 facteurs	2.82 (1.14-7.00)		0.03
Alcool (consommation à risque)	1.58 (0.99-2.52)	0.53 (0.01)	0.05
CAP	1.00 (0.99-1.00)	0.59 (0.03)	0.009
FLI	1.01 (1.01-1.02)	0.57 (0.03)	0.02
< 30	2.14 (1.39-3.29)	0.56 (0.02)	< 0.001
> 60	1.70 (1.21-2.37)	0.55 (0.02)	0.002
NAFLD fibrosis score	1.67 (1.57-1.77)	0.78 (0.03)	< 0.001
< -1.5	0.17 (0.11-0.26)	0.68 (0.02)	0.003
> 0.67	11.26 (8.08-15.68)	0.72 (0.01)	< 0.001

Tableau 21: performance pronostique des variables cliniques pour prédire la mortalité globale (analyse multivariée pas à pas descendante).

	1ère analyse multivariée			2ème analyse multivariée		
Variables	**RR**	**IC 95%**	***p* value**	**RR**	**IC 95%**	***p* value**
Age	1.05	1.03-1.06	0.001	1.05	1.04-1.07	<0.001
Sexe	2.22	1.53-3.20	0.01	2.27	1.57-3.27	0.008
HTA	1.20	0.82-1.76	0.35			
Diabète	1.28	0.88-1.89	0.20			
HDL	1.69	1.20-2.39	0.002	1.79	1.28-2.51	<0.001

C-index : 0.72 (0.03)

Réponse : l'âge, le sexe masculin, le HDL cholestérol, le syndrome métabolique, le FLI et et le NAFLD fibrosis score sont associés à un surrisque de mortalité globale dans notre population de 6216 patients, ayant une médiane de suivi de 27.4 mois.

3.2.2. Groupe NAFLD

3.2.2.1. Caractéristiques des patients

Ce sous-groupe de 2 106 patients atteints d'hépatopathie métabolique, avait également au moins une mesure de Cap et un suivi minimal de 3 mois. L'âge moyen était de 55 ans, avec une prédominance masculine et un suivi médian de 21.6 mois. Le Tableau 22 expose l'ensemble des caractéristiques de ce sous-groupe de patients.

Tableau 22: caractéristiques des 2106 patients atteints de stéatopathie métabolique et ayant une mesure du CAP.

Caractéristiques	Population NAFLD (n = 2106)
Caractéristiques cliniques	
Age (*années*) *	55.6 (13.3)
Sexe masculin (*n*) ‡	1100 (52.2)
IMC ($kg.m^{-2}$) *	31.5 (6.5)
Tour de taille (*cm*) *	103.7 (14.4)
HTA (*n*) ‡	1127 (53.5)
Diabète (*n*) ‡	855(40.6)
Alcool (*verres par semaine*) §	0.00 [0.00, 3.00]
Tabac (*paquets année*) §	0.00 [0.00, 17.50]
Suivi (*mois*) §	21.6 [11.5, 32.6]
Caractéristiques biologiques, moyenne (DS)	
Plaquettes (*G/L*)	229 744 (64 996)
TP (*%*)	101.2 (19.0)
ASAT (*UI/L*)	43 (68)
ALAT (*UI/L*)	57 (73)
GGT (*UI/L*)	110 (163)
Bilirubine (*µmol/L*)	12 (8)
Albumine (*g/L*)	43.7 (3.6)
Glycémie à jeun (*mmol/L*)	6.07 (2.61)
Triglycérides (*mmol/L*)	1.87 (1.22)
HDL cholestérol (*mmol/L*)	1.27 (0.35)
Tests non invasifs	
Elastométrie (*kPa*) *	8.7 (8.3)
CAP (*dB/m*) *	293.2 (59.9)
NAFLD fibrosis score *	-1.18 (1.53)
FLI §	86.04 [63.22, 96.02]

* moyenne et déviation standard (DS), ‡ nombre de patients et pourcentage (%), § médiane et écart interquartile (IQR).

3.2.2.2. Corrélation et dispersion

a) Corrélation

Question : le CAP est-il corrélé à d'autres variables ?

A l'aide du test de Spearman, nous avons analysé la corrélation entre le CAP et différentes variables cliniques et tests non invasifs (tableau 23).

Tableau 23: analyse de la corrélation du CAP avec différentes variables, à l'aide du test de Spearman (r: coefficient partiel de corrélation).

Variables	r
IMC	0.44
Triglycérides	0.35
HDL	0.78
Syndrome métabolique	0.40
Elastométrie	0.41
NAFLD fibrosis score	0.73

r > 0.6 : en faveur d'une corrélation entre deux variables.

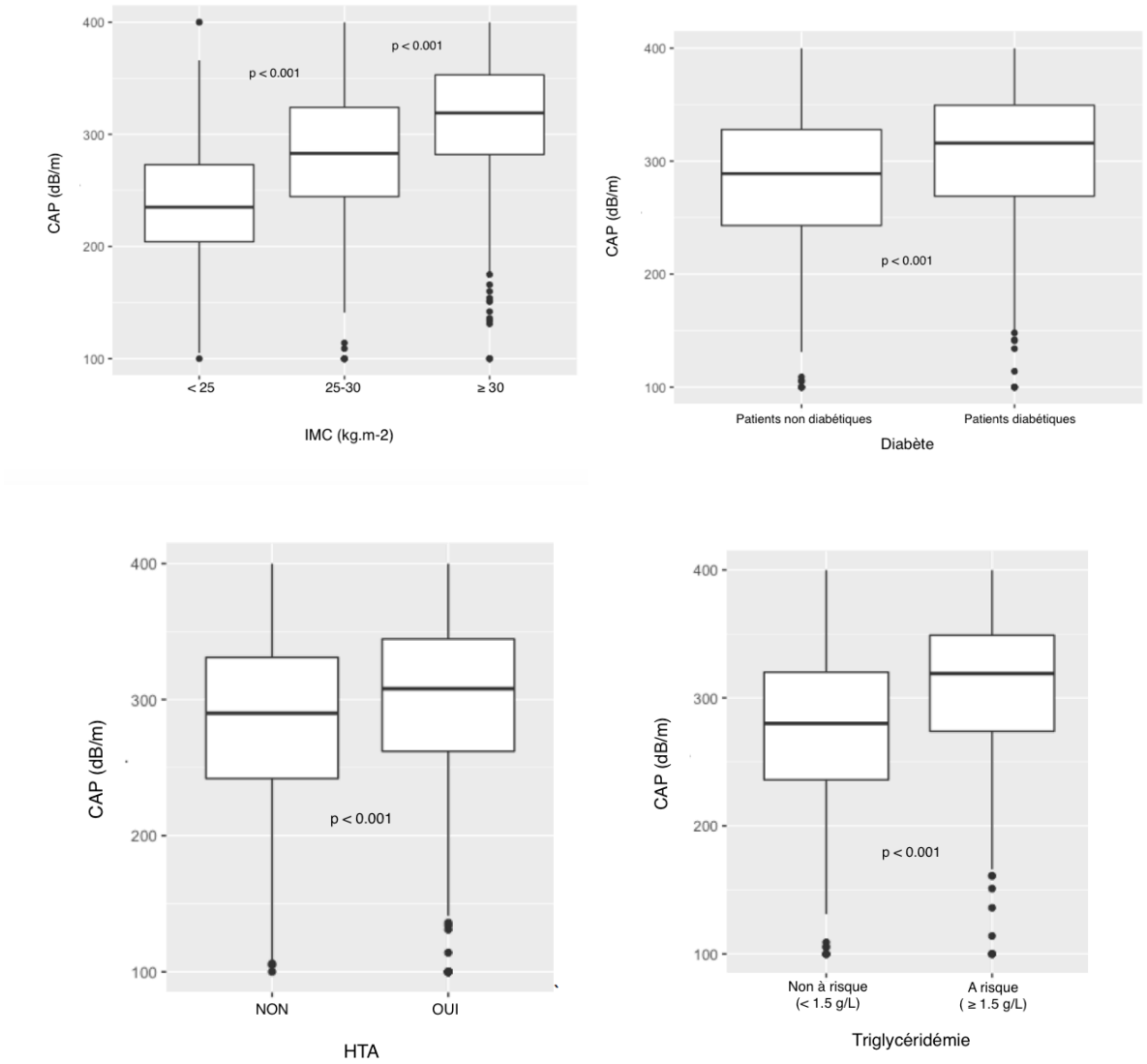
Réponse : il existe une corrélation statistique entre CAP et HDL cholestérol, et le NAFLD fibrosis score.

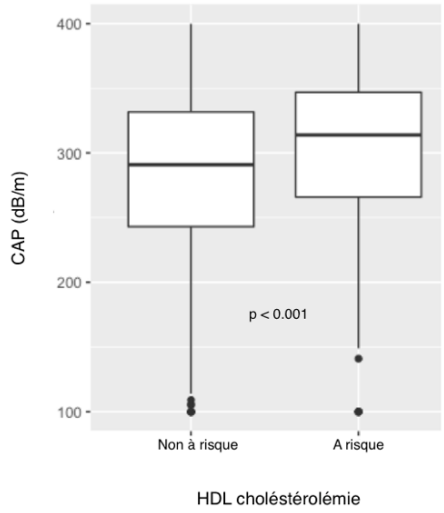
b) Dispersion

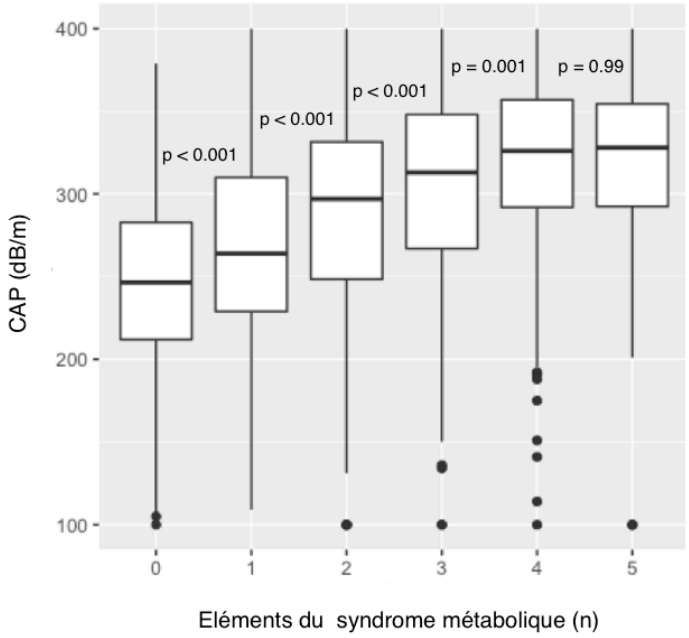
Question : quelle est la dispersion du CAP en fonction de différentes variables cliniques ?

La dispersion statistique représente l'étendue des différentes valeurs que peut prendre une variable. Nous avons représenté la dispersion du CAP à l'aide de boîtes à moustache (box plots), figure 11.

***Figure 11**: boîtes à moustaches représentant la dispersion des valeurs du CAP en fonction de l'IMC, du taux de triglycérides, du diabète, de l'HTA, du taux de HDL cholestérol, et du nombre d'éléments du syndrome métabolique.*







Réponse : Nous avons observé une augmentation des valeurs du CAP avec l'augmentation des valeurs d'IMC, de triglycéridémie, l'HTA, le diabète, et le nombre d'éléments du syndrome métabolique.

3.2.2.3. Décès

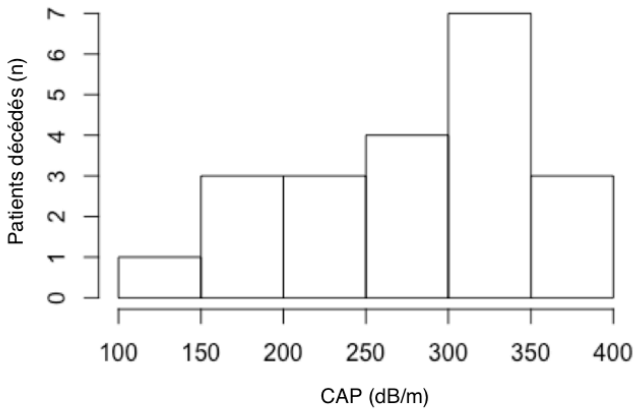
Dans ce sous-groupe de 2106 patients atteints de NAFLD, 21 patients, soit 1 % ont été considérés comme décédés (16 patients décédés et 5 transplantés hépatiques)
Les cancers et la transplantation hépatique représentaient les deux principales causes de décès. Le tableau 24 expose les origines des décès.
La médiane de suivi était de 21.6 mois, [11.5, 32.6].
Concernant la population décédée, la médiane de survie fut de 17.7 mois, [10.2, 24.4].

Tableau 24: causes des 21 décès ou transplantations hépatiques durant le suivi des 2106 patients atteints de NAFLD.

Causes des décès	Décès n = 21
Cancers (non CHC)	4 (19 %)
CHC	3 (14.3 %)
Sepsis	1 (4.8 %)
Hépatiques (non CHC)	2 (9.5 %)
Cardio-vasculaires	4 (19 %)
Transplantations hépatiques	5 (23.8 %)
Autres	2 (9.5 %)

Nous avons également analysé la répartition des valeurs de CAP chez les patients décédés (figure 12). Nous avons observé une prédominance de hautes valeurs de CAP chez les patients décédés et atteints de NAFLD.

***Figure 12**: histogramme représentant la répartition des valeurs du CAP chez les 21 patients décédés dans le groupe NAFLD.*



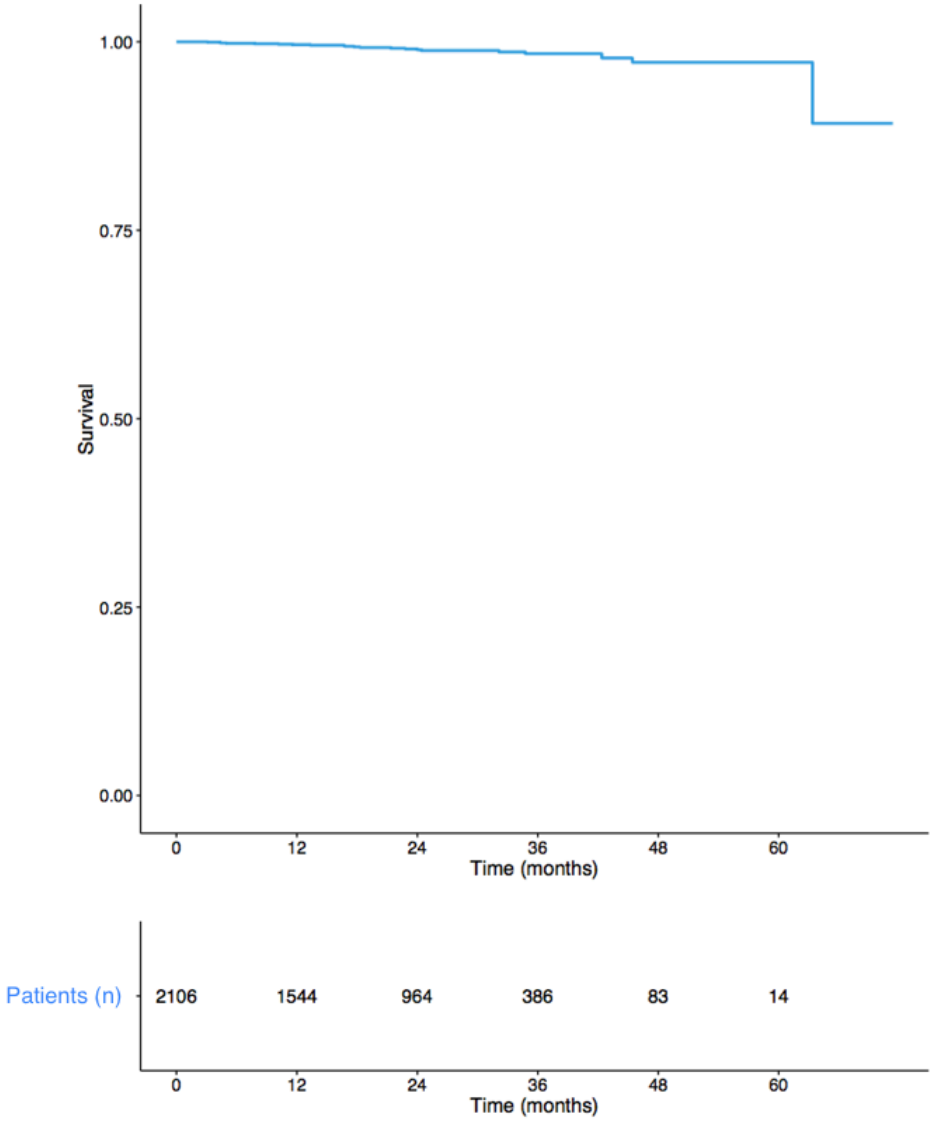
3.2.2.4. CAP et survie

a) Survie globale

Question : quelle est la valeur pronostique du CAP dans le sous groupe NAFLD ?

La survie globale en fonction du CAP a été analysée par la méthode de Kaplan Meier, et la courbe de survie correspondante se situe dans la Figure 13.

***Figure 13**: estimation de la courbe de survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, des 2106 patients atteints de NAFLD et ayant eu une mesure du CAP.*



Hypothèse de proportionnalité des risques :

- le CAP, le NAFLD fibrosis score, vérifient cette hypothèse de proportionnalité.
- le FLI ne vérifie pas l'hypothèse de proportionnalité, et a donc été dichotomisé à 30 et 60.

Modèle de Cox :
En analyse univariée, le CAP a un risque relatif de décès de 1.00, avec un intervalle de confiance à 95% de [0.99, 1.00], p à 0.31. Le C-index est à 0.61 +/- 0.07.

Réponse : le CAP n'est pas associé à une surmortalité avec une médiane de suivi de 21.6 mois dans notre sous-groupe de patients atteints de NAFLD.

b) Autres facteurs prédictifs de survie

Question : quels sont les facteurs prédictifs de survie dans le sous-groupe NAFLD ?

A l'aide du modèle de Cox, nous avons calculé les risques relatifs de décès des différentes variables cliniques, biologiques et tests non invasifs. Nous avons réalisé une analyse univariée (tableau 25). Puis nous avons effectué une analyse multivariée pas à pas descendante sur les variables cliniques ressortant en analyse univariée (tableau 26).

Tableau 25: performance pronostique des variables cliniques, biologiques et des tests non invasifs, pour prédire la survie globale (analyse univariée, selon le modèle de Cox, et performance pronostique selon le C-index d'Harrell).

Variables	RR (IC à 95%)	C-index (SE)	*p* value
Age	1.10 (1.05-1.15)	0.81 (0.07)	0.02
Sexe	1.70 (0.69-4.22)	0.51 (0.06)	0.25
Obésité	0.94 (0.40-2.22)	0.51 (0.06)	0.89
HTA	4.69 (1.38-15.94)	0.60 (0.06)	0.01
Diabète	1.57 (0.66-3.70)	0.55 (0.06)	0.31
HDL	1.29 (0.55-3.09)	0.53 (0.06)	0.55
Syndrome métabolique		0.68 (0.07)	0.52
1 facteur	0 (0-inf)		0.997
2 facteurs	1.96 (0.22-17.62)		0.55
3 facteurs	4.56 (0.58-35.98)		0.15
4 facteurs	1.95 (0.20-18.94)		0.56
5 facteurs	3.17 (0.33-30.73)		0.32
CAP	1.00 (0.99-1.00)	0.61 (0.07)	0.31
FLI	1.01 (0.99-1.03)	0.53 (0.07)	0.28
< 30	3076 (0-inf)	0.54 (0.04)	0.996
> 60	1.87 (0.55-6.36)	0.54 (0.05)	0.32
NAFLD fibrosis score	1.63 (1.41-1.89)	0.83 (0.07)	<0.001
< -1.5	7.71 (1.79-33.14)	0.67 (0.06)	0.006
> 0.67	12.28 (5.06-29.8)	0.77 (0.04)	<0.001

Tableau 26: performance pronostique des variables cliniques pour prédire la mortalité globale (analyse multivariée pas à pas descendante).

Analyse multivariée			
Variables	**RR**	**IC 95%**	***p* value**
Age	1.09	1.04-1.14	<0.001
HTA	2.30	0.65-8.14	0.20

C-index : 0.79 (0.07)

Réponse : l'âge, et le NAFLD fibrosis score sont associés à une surmortalité dans notre sous groupe de 2106 patient atteints de NAFLD et ayant une médiane de suivi de 21.6 mois.

3.3. Groupe CORE

Pour rappel, la population étudiée précédemment était constituée de tous les patients ayant eu une mesure de CAP et un suivi minimal de 3 mois.
Pour analyser la performance pronostique de l'élastométrie, nous avons extrait de la population précédente les patients qui avaient eu une mesure d'élastométrie hépatique par FibroScan jugée valide (minimum de 10 mesures et un IQR/médiane < 30%).
Tous les patients répondant à ces 3 critères : une mesure du CAP, un suivi minimal de 3 mois et une mesure d'élastométrie de qualité constituaient notre population Core. Sur notre population initiale de 6216 patients, 5660 patients, soit 91% répondaient à ces critères et 556 patients, soit 9% ont été exclus.
Comme précédemment nous avons étudié les performances pronostiques dans notre population générale atteinte d'hépatopathies chroniques, puis dans un second temps, nous avons effectué les mêmes analyses dans le sous groupe de patients atteints de stéatopathie métabolique (NAFLD Core).

3.3.1. Toutes hépatopathies confondues

3.3.1.1. Caractéristiques des patients

Ce groupe était composé de 5660 patients. Leurs caractéristiques ont été comparées à la population non Core (patients sans mesure d'élastométrie hépatique valide).
La population Core était plus jeune, à prédominance masculine, un IMC et un tour de taille significativement inférieur à la population non Core. Le VHC était la première cause d'hépatopathie dans le groupe Core. Le syndrome métabolique était l'étiologie prédominante dans le groupe non Core. L'ensemble de ces éléments est présenté dans le tableau 27.

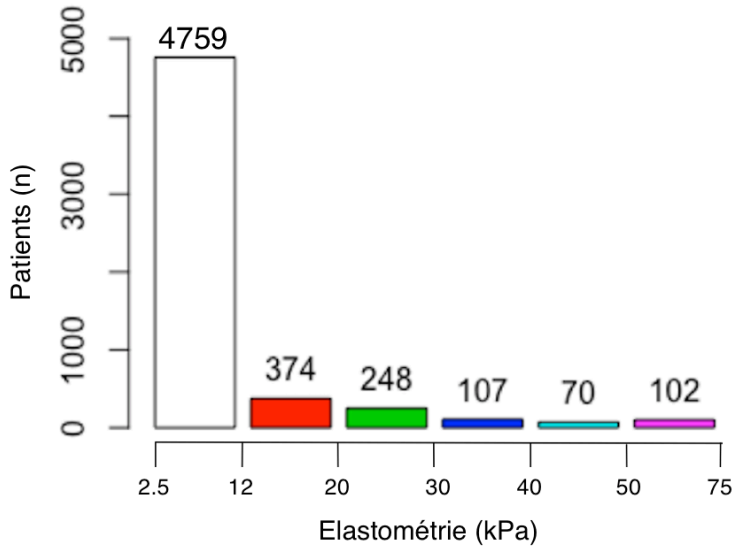
Tableau 27: comparaison des caractéristiques des 5660 patients ayant une mesure de FibroScan valide, aux 555 patients ayant une mesure de FibroScan jugée non valide.

Caractéristiques	Groupe CORE (n = 5660)	Groupe Non Core (n = 555)	*p* value
Caractéristiques cliniques			
Age (*années*) *	53.8 (13.1)	57.1 (12.7)	<0.001
Sexe masculin (*n*) ‡	3189 (56.3)	247 (44.5)	<0.001
IMC ($kg.m^{-2}$) *	26.5 (5.8)	31.8 (7.1)	<0.001
Tour de taille (*cm*) *	92.3 (14.8)	104.7 (16.4)	<0.001
HTA (*n*) ‡	1890 (33.4)	288 (51.9)	<0.001
Diabète (*n*) ‡	1101 (19.5)	184 (33.2)	<0.001
Alcool (*verres par semaine*)§	0.00 [0.00, 5.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.001
Tabac (*paquets année*) §	0.00 [0.00, 21.00]	0.00 [0.00, 20.00]	0.001
Suivi (*mois*) §	26.5 [13.4, 37.5]	32.7 [20.3, 40.0]	<0.001
Caractéristiques biologiques, moyenne (DS)			
Plaquettes (*G/L*)	209 311 (72 232)	216 069 (67 452)	0.035
TP (*%*)	100.1 (18.2)	98.5 (19.7)	0.007
ASAT (*UI/L*)	54 (62)	48 (41)	0.023
ALAT (*UI/L*)	65 (75)	57 (60)	0.015
GGT (*UI/L*)	116 (197)	115 (173)	0.916
Bilirubine (*µmol/L*)	14 (16)	13 (11)	0.204
Albumine (*g/L*)	43.1 (4.0)	42.7 (4.4)	0.012
Glycémie à jeun (*mmol/L*)	5.46 (2.07)	5.83 (2.45)	<0.001
Triglycérides (*mmol/L*)	1.47 (1.06)	1.60 (0.96)	0.005
HDL cholestérol (*mmol/L*)	1.37 (0.42)	1.34 (0.42)	0.098
Tests non invasifs			
Elastométrie (*kPa*) *	9.4 (10.8)	12.1 (11.5)	<0.001
CAP (*dB/m*) *	251.8 (61.1)	284.9 (77.4)	<0.001
NAFLD fibrosis score *	-1.55 (1.57)	-0.82 (1.66)	<0.001
FLI §	54.90 [23.19, 84.34]	85.88 [59.27, 96.23]	<0.001
Etiologies, n (%)			<0.001
Alcool	419 (7.4)	43 (7.7)	
NAFLD	1823 (32.2)	283 (51.0)	
VHB	570 (10.1)	27 (4.9)	
VHC	2039 (36.0)	156 (28.1)	
VIH + VHC	340 (6.0)	11 (2.0)	
Hémochromatose	134 (2.4)	10 (1.8)	
Greffés hépatiques	61 (1.1)	4 (0.8)	
Autres	274 (4.8)	21 (3.7)	

* moyenne et déviation standard (DS), ‡ nombre de patients et pourcentage (%), § médiane et écart interquartile (IQR).

Nous avons également analysé la répartition des valeurs d'élastométrie hépatique dans le groupe Core (figure 14). La majorité, soit 4759 (84%) patients avait une valeur d'élastométrie inférieure à 12 kPa. 5133 (91%) patients avaient une valeur d'élastométrie inférieure à 20 kPa.

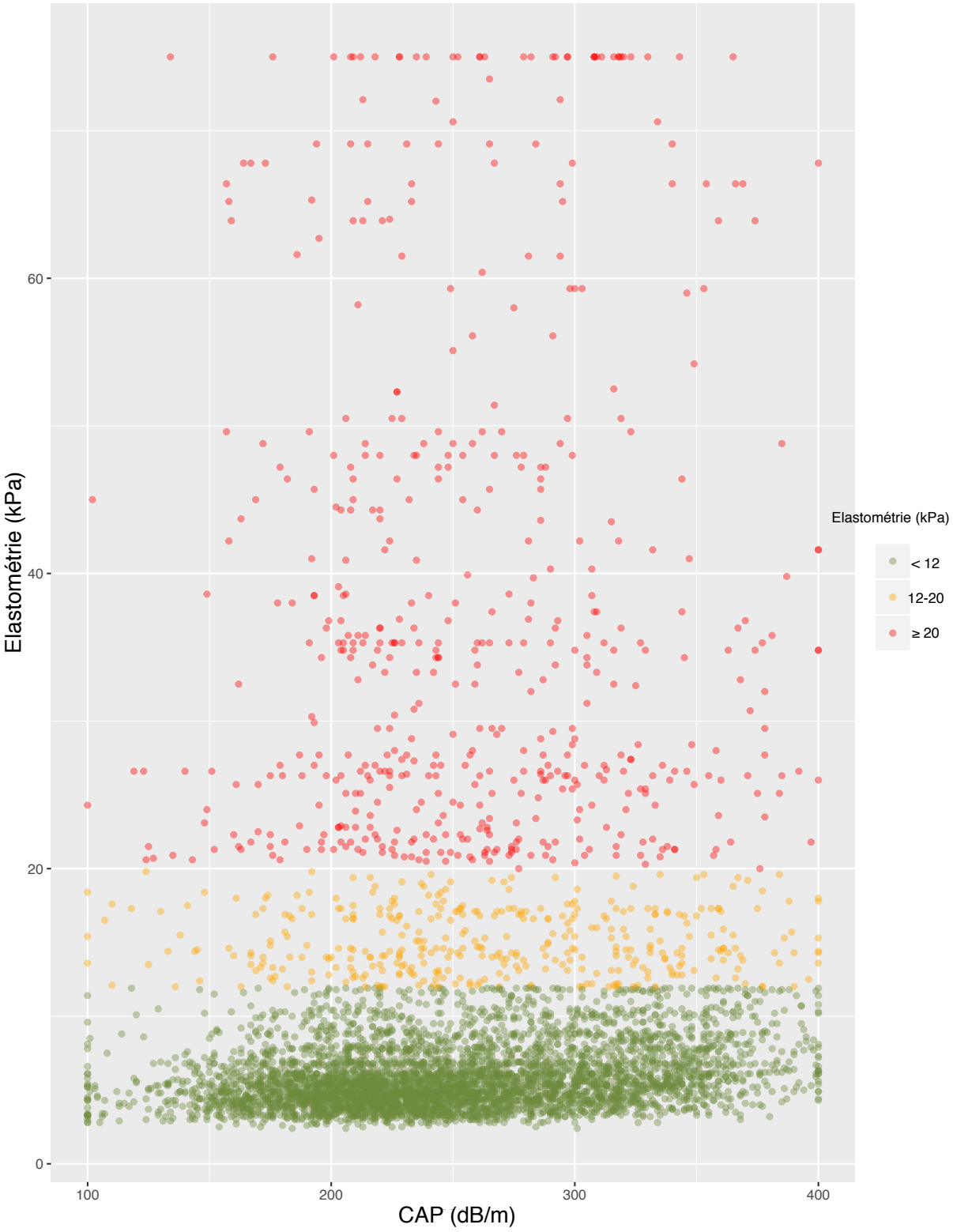
***Figure 14**: histogramme représentant la répartition des valeurs d'élastométrie hépatique, obtenues par FibroScan chez les 5660 patients du groupe Core.*



3.3.1.2. Corrélation CAP / élastométrie hépatique

Nous avons analysé la répartition des valeurs de CAP en fonction des valeurs d'élastométrie chez ces 5660 patients. Pour cela nous avons réalisé un tableau croisé (figure 15).
Les patients qui présentaient des valeurs d'élastométrie élevées (>12 kPa) avaient des valeurs de CAP moyennes et peu de patients se situaient à moins de 200 dB/m ou à plus de 300 dB/m. Concernant les patients avec de faibles valeurs d'élastométrie (inférieure à 12 kPa), une majorité présentait un CAP modéré à haut (supérieure à 200 dB/m)

***Figure 15**: tableau croisé entre les valeurs du CAP et celles d'élastométrie chez les 5660 patients du groupe Core.*



3.3.1.3. Décès

Dans ce sous-groupe de 5660 patients, 125 soit 2.2 % ont été considérés comme décédés (110 patients décédés et 15 transplantés hépatiques)
Les cancers représentaient la principale cause des décès. Le tableau 28 expose les origines des décès. Dans ce sous-groupe la médiane de suivi fut de 26.53 mois [13.37, 37.47]

Tableau 28: causes des 125 décès ou transplantations hépatiques durant le suivi de nos 5660 patients du groupe Core.

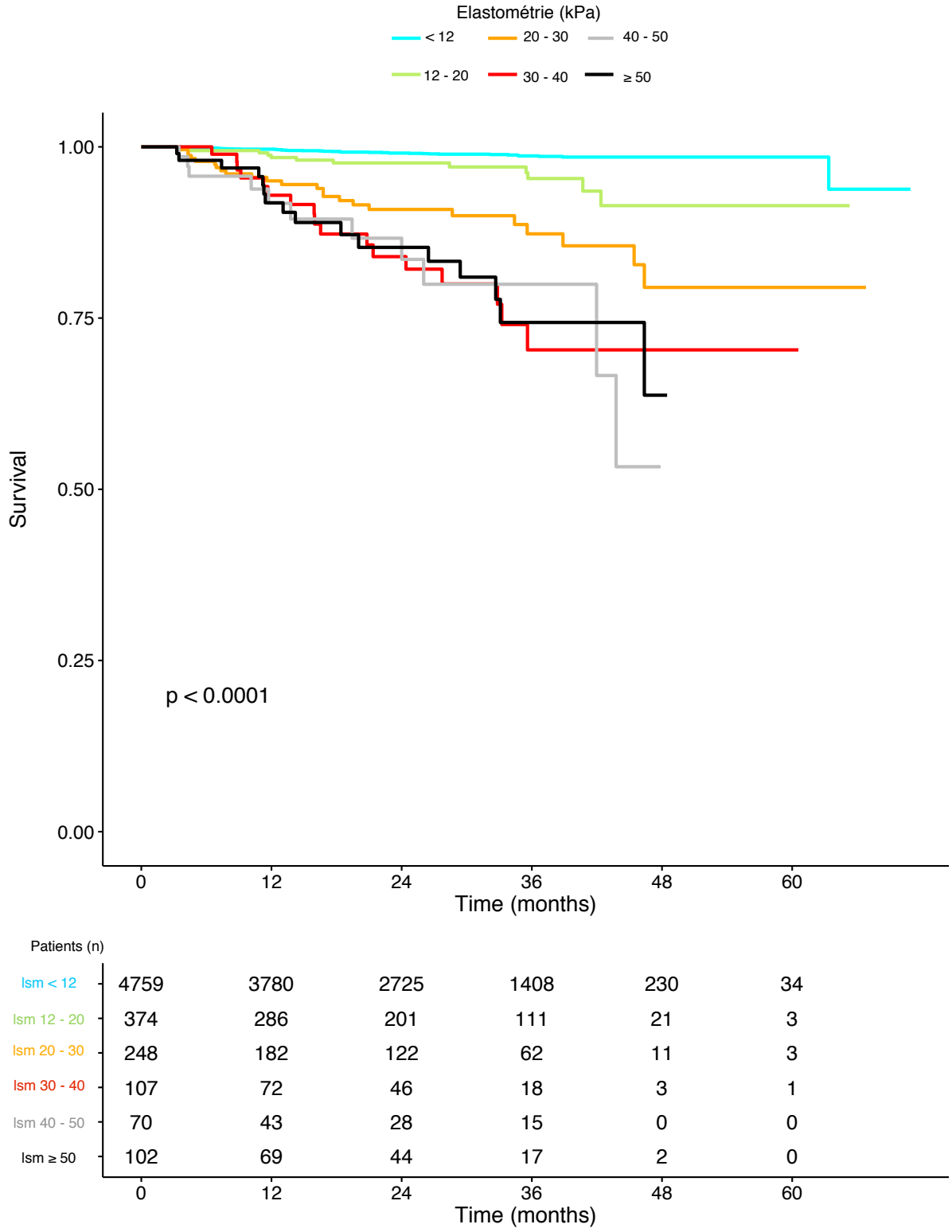
Causes des décès	Décès (n = 125)
Cancers (non CHC)	27 (22 %)
CHC	21 (17 %)
Sepsis	18 (14 %)
Hépatiques (non CHC)	12 (10 %)
Cardio-vasculaires	11 (8%)
Transplantations hépatiques	15 (12 %)
Autres	21 (17 %)

3.3.1.4. Survie

Question : quelle est la performance pronostique de l'élastométrie hépatique en cas d'hépatopathies chroniques ?

La survie globale en fonction de l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, a été analysée par la méthode de Kaplan Meier et les courbes de survie correspondantes se situent dans la Figure 16.

***Figure 16**: estimation des courbes de survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, des 5660 patients du groupe Core (FibroScan valides).*



L'hypothèse de proportionnalité des risques n'a pas été vérifiée pour l'élastométrie hépatique. Nous avons donc dichotomisé nos valeurs d'élastométrie en 6 groupes, avec un premier seuil à 12 kPa (fibrose avancée), un deuxième seuil à 20 kPa (cirrhose compliquée), puis des seuils tous les 10 kPa ont été choisis pour pouvoir analyser l'évolutivité du risque de décès.
Nous avons analysé en univariée, à l'aide du modèle de Cox, la performance pronostique de l'élastométrie mesurée à l'aide du FibroScan (Tableau 29).

Tableau 29: performance pronostique de l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, pour prédire la survie globale (analyse univariée selon le modèle de Cox, et performance pronostique selon le C-index d'Harrell).

Variables	RR (IC à 95%)	C-index (SE)	*p* value
Elastométrie	1.05 (1.05-1.06)	0.81 (0.03)	<0.001
Elastométrie ≥ 12 kPa	10.4 (7.2-15)	0.74 (0.02)	<0.001
Elastométrie ≥ 20 kPa	13.5 (9.5-19.2)	0.73 (0.01)	<0.001
Elastométrie ≥ 30 kPa	13.2 (9.1-19.1)	0.65 (0.01)	<0.001
Elastométrie ≥ 40 kPa	11.1 (7.2-17.1)	0.60 (0.01)	<0.001
Elastométrie ≥ 50 kPa	9.9 (5.9-16.8)	0.56 (0.01)	<0.001

Une analyse de sensibilité a également été réalisée pour s'assurer que le CAP avait la même performance pronostique dans ce sous groupe Core.
Le risque relatif retrouvé était de 1.00, avec un intervalle de confiance à 95% de [0.99-1.00] et une p value à 0.03. Ce résultat est similaire à notre analyse de survie effectuée dans notre population générale de 6216 patients.

Réponse : l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, prédit la survie globale, toutes causes d'hépatopathies chroniques confondues.

3.3.2. Groupe NAFLD Core

3.3.2.1. Caractéristiques des patients

Ce sous-groupe, comprenait tous les patients ayant les 3 critères suivants : une mesure de CAP, un suivi minimal de 3 mois et une mesure d'élastométrie hépatique jugée valide.
Sur notre population initiale de 2106 patients atteints de NAFLD, 1823 soit 87 % répondaient à ces critères et 283 patients, soit 15.5% ont été exclus.

Les caractéristiques de ces patients NAFLD Core ont été comparées au sous groupe non NAFLD Core (patients sans mesure d'élastométrie hépatique valide).
La population NAFLD Core est à prédominance masculine, a un IMC, un tour de taille, un suivi, une valeur de CAP et un NAFLD fibrosis score significativement inférieur à la population non NAFLD Core.
L'ensemble de ces éléments sont présentés dans le tableau 30.

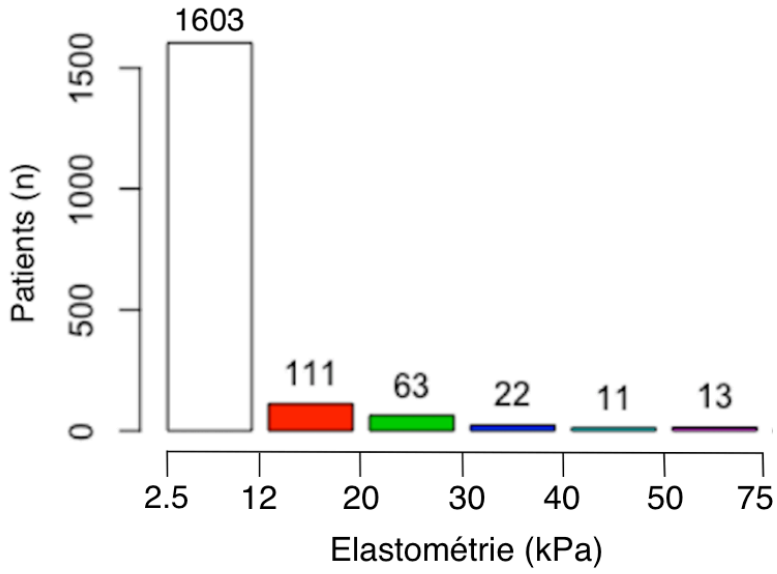
Tableau 30: comparaison des caractéristiques des 1823 patients NAFLD Core (FibroScan valides) aux 283 patients NAFLD non Core (FibroScan invalides).

Caractéristiques	Groupe NAFLD CORE (n = 1823)	Groupe NAFLD Non CORE (n = 283)	*P* value
Caractéristiques cliniques			
Age (*années*) *	55. 36 (13.40)	56.97 (12.31)	0.057
Sexe masculin (*n*) ‡	982 (53.9)	118 (41.7)	<0.001
IMC ($kg.m^{-2}$) *	30.91 (6.16)	34.93 (7.14)	<0.001
Tour de taille (*cm*) *	102.46 (14.01)	111.65 (14.52)	<0.001
HTA (*n*) ‡	940 (51.6)	187 (66.1)	<0.001
Diabète (*n*) ‡	720 (39.5)	135 (47.7)	0.011
Alcool (*verres par semaine*) §	0.00 [0.00, 4.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.004
Tabac (*paquets année*) §	0.00 [0.00, 16.00]	0.00 [0.00, 22.00]	0.516
Suivi (*mois*) §	20.70 [10.80, 31.00]	29.87 [17.52, 37.72]	<0.001
Caractéristiques biologiques, moyenne (DS)			
Plaquettes (*G/L*)	229 331 (65 503)	233 402 (61 677)	0.461
TP (*%*)	101.43 (18.88)	99.98 (19.40)	0.234
ASAT (*UI/L*)	43.93 (72.74)	39.57 (22.60)	0.319
ALAT (*UI/L*)	57.81 (77.51)	49.39 (37.20)	0.073
GGT (*UI/L*)	111.22 (166.56)	104.01 (135.68)	0.489
Bilirubine (*µmol/L*)	11.91 (8.40)	11.02 (6.39)	0.089
Albumine (*g/L*)	43.81 (3.44)	43.09 (4.42)	0.002
Glycémie à jeun (*mmol/L*)	6.04 (2.56)	6.21 (2.93)	0.322
Triglycérides (*mmol/L*)	1.87 (1.24)	1.86 (1.08)	0.882
HDL cholestérol (*mmol/L*)	1.28 (0.35)	1.25 (0.37)	0.147
Tests non invasifs			
Elastométrie (*kPa*) *	8.19 (7.84)	11.67 (10.53)	<0.001
CAP (*dB/m*) *	290.03 (58.01)	313.68 (67.35)	<0.001
NAFLD fibrosis score *	-1.26 (1.50)	-0.64 (1.59)	<0.001
FLI §	84.18 [60.36-95.43]	92.92 [81.22-98.10]	<0.001

* moyenne et déviation standard (DS), ‡ nombre de patients et pourcentage (%), § médiane et écart interquartile (IQR).

De plus, nous avons analysé la répartition des valeurs d'élastométrie hépatique dans le groupe NAFLD Core (figure 17). La majorité, soit 1603 (88%) patients avaient une valeur d'élastométrie inférieure à 12 kPa. 1714 (94%) patients présentaient une valeur d'élastométrie inférieure à 20 kPa.

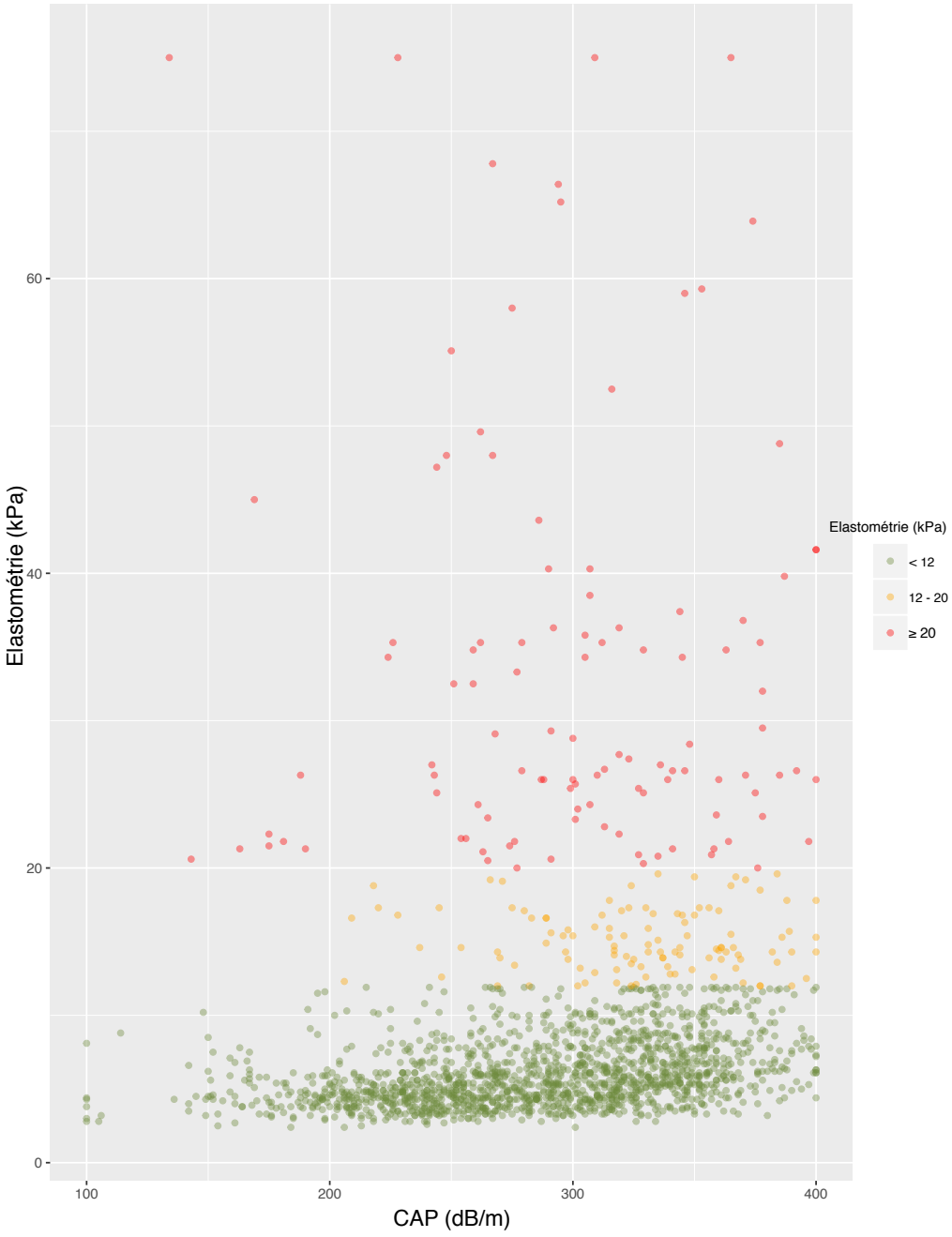
***Figure 17**: histogramme représentant la répartition des valeurs d'élastométrie obtenues par le FibroScan, chez 1823 patients du groupe NAFLD Core.*



3.3.2.2. Corrélation CAP / élastométrie

Nous avons également analysé la répartition des valeurs de CAP en fonction des valeurs d'élastométrie chez ces 1823 patients. Dans ce cadre, nous avons réalisé un tableau croisé (figure 18). La majorité des patients de ce sous-groupe NAFLD Core, qu'ils aient ou non une élastométrie hépatique élevée, ont tendance à avoir des valeurs de CAP modérées à élevées (CAP entre 200 et 400 dB/m)

***Figure 18**: tableau croisé entre les valeurs du CAP et celles d'élastométrie chez les 1823 patients du groupe NAFLD Core.*



3.3.2.3. Décès

Dans ce sous-groupe de 1823 patients atteints de NAFLD, 19 soit 1% ont été considérés comme décédés (15 patients décédés et 4 transplantés hépatiques)
Les cancers et les maladies cardio-vasculaires représentaient les principales causes de décès. Le tableau 30 expose les origines des décès. La médiane de suivi fut de 20.70 mois [10.80, 31.00]

Tableau 31: causes des 19 décès ou transplantations hépatiques durant le suivi des 1823 patients du groupe NAFLD Core.

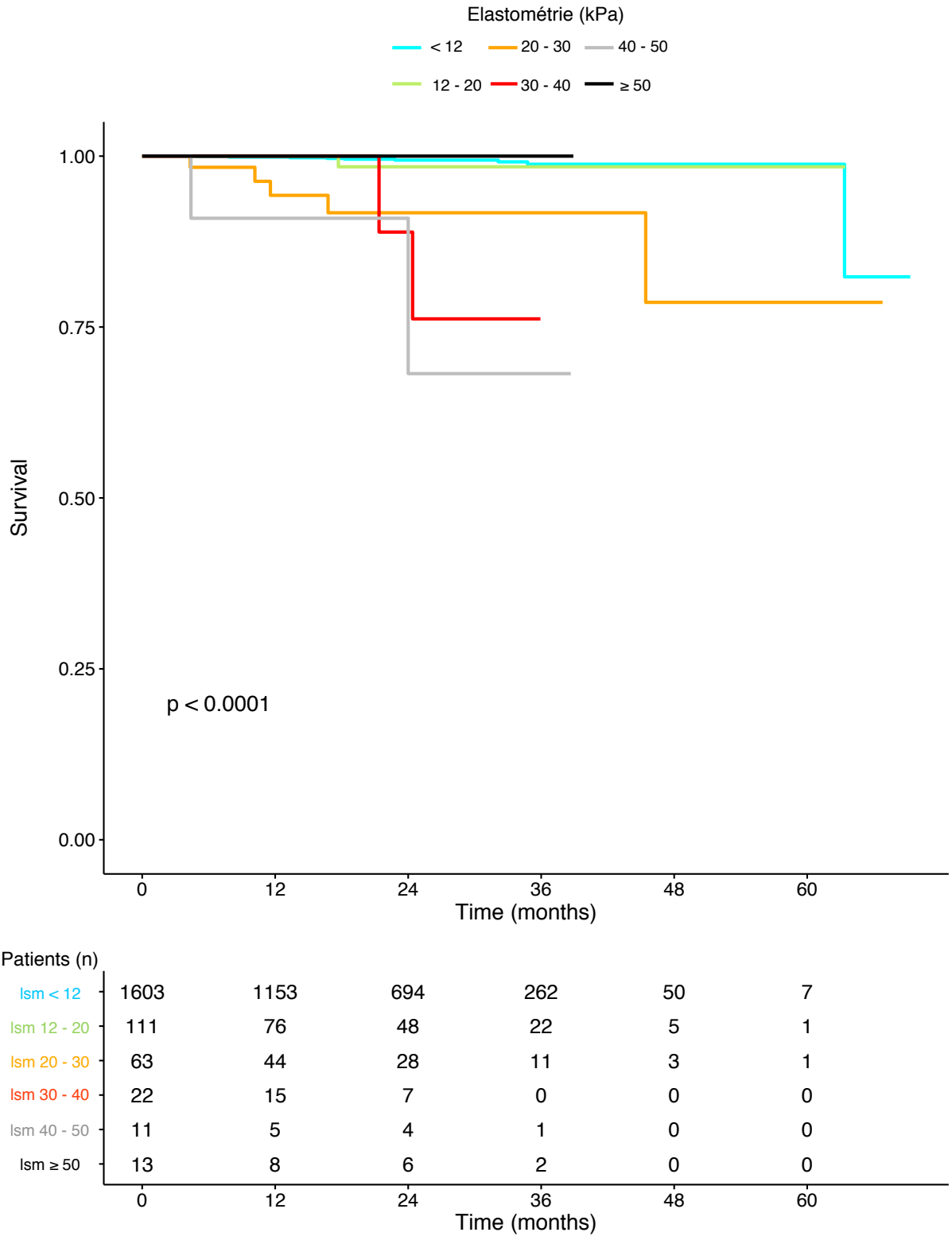
Causes des décès	Décès (n = 19)
Cancers (non CHC)	4 (21%)
CHC	2 (11%)
Sepsis	1 (5%)
Hépatiques (non CHC)	2 (11%)
Cardio-vasculaires	4 (21%)
Transplantations hépatiques	4 (21%)
Autres	2 (11 %)

3.3.2.4. Survie

Question : quelle est la performance pronostique de l'élastométrie hépatique chez les NAFLD ?

La survie globale en fonction de l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, a été analysée par la méthode de Kaplan Meier ; les courbes de survie correspondantes se situant au sein de la Figure 19.

***Figure 19**: estimation des courbes de survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, des 1823 patients du groupe NAFLD Core (FibroScan valides).*



L'hypothèse de proportionnalité des risques n'a pas été vérifiée pour l'élastométrie hépatique. Nous avons donc dichotomisé nos valeurs d'élastométrie en 6 groupes, avec un premier seuil à 12 kPa (fibrose avancée), un deuxième seuil à 20 kPa (cirrhose compliquée), puis des seuils tous les 10 kPa ont été choisis afin d'analyser l'évolutivité du risque de décès. Une analyse en univariée, à l'aide du modèle de Cox, a été réalisée pour juger la performance pronostique de l'élastométrie hépatique mesurée à l'aide du FibroScan (tableau 31).

Tableau 32: performance pronostique de l'élastométrie, mesurée à l'aide du FibroScan, pour prédire la survie globale chez les 1823 patients du groupe NAFLD Core (analyse univariée selon le modèle de Cox, et performance pronostique selon le C-index d'Harrell).

Variables	RR (IC à 95%)	C-index (SE)	*p* value
Elastométrie	1.05 (1.03-1.08)	0.76 (0.07)	0.006
Elastométrie ≥ 12 kPa	8.0 (3.3-19.9)	0.73 (0.04)	0.015
Elastométrie ≥ 20 kPa	14.4 (5.8-35.6)	0.73 (0.03)	<0.001
Elastométrie ≥ 30 kPa	13.6 (4.4-42.0)	0.60 (0.02)	0.012
Elastométrie ≥ 40 kPa	11.1 (2.5-48.6)	0.56 (0.01)	0.001
Elastométrie ≥ 50 kPa	0 (0-inf)	0.50 (0.01)	0.997

En outre, une analyse de sensibilité a été réalisée pour vérifier que le CAP avait la même performance pronostique dans ce sous-groupe de patients.
Le risque relatif retrouvé était de 0.99, avec un intervalle de confiance à 95% de [0.99-1.00] et une *p* value à 0.11. Ce résultat est similaire à notre analyse de survie effectuée dans notre population, non Core, de 2106 patients atteints de NAFLD.

Réponse : l'élastométrie hépatique, mesurée à l'aide du FibroScan, prédit la survie globale chez les patients atteints de stéatopathie métabolique (NAFLD).

4. Discussion

4.1. Résultats

A ce jour, le paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™) a montré de bonnes performances diagnostiques. A ma connaissance, ce travail est le premier à étudier la performance pronostique du CAP™ chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques ou de stéatopathies métaboliques. Dans notre étude, cet outil n'est pas associé à un surrisque de mortalité globale.
Cependant, nous avons validé de manière indépendante la valeur pronostique du FLI et du NAFLD fibrosis score. Concernant le NAFLD fibrosis score, cette valeur pronostique s'est vérifiée à la fois dans une population atteinte d'hépatopathies chroniques mais également chez les patients atteints de stéatopathies métaboliques. Le FLI avait également une valeur pronostique dans notre population atteinte d'hépatopathies chroniques, ce qui ne s'est pas vérifié chez les patients atteints de NAFLD. L'élastométrie hépatique mesurée à l'aide du FibroScan® a démontré de bonnes performances pour prédire la mortalité globale dans une population atteinte d'hépatopathies chroniques ou de stéatopathies métaboliques.
Dans notre étude, l'élastométrie hépatique avait la meilleure performance pronostique, avec un C-index d'Harrell à 0.81. Le NAFLD fibrosis score avait un C-index à 0.78, les variables cliniques (âge, sexe, HDL cholestérol), un C-index à 0.72 et le syndrome métabolique un C-index à 0.60. Quant au FLI, ce dernier prédisait la survie globale mais de façon moins performante avec un C-index à 0.57.

4.1.1. Tests non invasifs de stéatose

Avec un suivi médian de 27.4 mois, l'absence de valeur pronostique du CAP dans notre étude est cohérente avec les études de survie avec biopsies. Ces dernières ont démontré que la stéatose isolée n'était pas associée à un surrisque de mortalité. [60, 61]
Le FLI, test non invasif de stéatose hépatique, a mis en évidence un surrisque de mortalité globale dans une cohorte italienne suivie pendant 15 ans.[64] Dans cette étude, 495 patients étaient décédés sur une population de 2011 patients, soit un taux de mortalité de 25%. Les étiologies de décès se répartissaient comme suit : 45% d'origine cardio-vasculaire, 36% d'origine oncologique, et 7% d'origine hépatique (CHC et cirrhose).
Dans notre étude, 141 patients furent décédés, soit un taux de mortalité de 2.3%. Les décès étaient d'origine oncologique dans 20% des cas, d'origine hépatique (CHC et cirrhose) dans 27% des cas et seulement 8.5% des décès d'origine cardio-vasculaire. Cette différence de mortalité, notamment cardio-vasculaire est probablement liée aux périodes de suivi différentes entre nos deux cohortes. La cohorte italienne était suivie dans les années 1990, et le début des années 2000. Notre cohorte était beaucoup plus récente, avec une période d'inclusion de 2008 à fin 2014. L'explication se trouve essentiellement dans l'amélioration significative de la prise en charge des maladies cardiovasculaires ayant entrainé une diminution de sa mortalité. En France, ceci a été mis en évidence par une étude menée par l'INVS. Ainsi, une diminution de 21.7% de la mortalité d'origine cardio-vasculaire, a été observée, entre 2000-2002 et 2008-2010.[65]

La performance pronostique de différents tests non invasifs de stéatose hépatique, dont le FLI, avait été étudié contre biopsie par Fedchuk et al.[43] Il ressortait de cette étude une sensibilité de 76%, une spécificité de 87% (pour le FLI), et une influence de l'inflammation et de la fibrose hépatique sur ces différents tests non invasifs. Ces résultats m'interpellent quant à l'influence de l'inflammation et de la fibrose sur la performance pronostique de ce test.
La valeur pronostique du SteatoTest, autre test non invasif de stéatose, a été analysée par Perazzo et al.[66] La valeur pronostique du SteatoTest et du FibroTest était étudiée dans une cohorte de 2 312 patients diabétiques de type 2 ou dyslipidémiques. Durant un suivi médian de 12 ans, 172 patients (7.4%) décédèrent. L'étiologie principale des décès fut oncologique à 31%, puis cardio-vasculaires pour 20%. A un FibroTest élevé (>0.48) et à un SteatoTest élevé (>0 .69) étaient associés une augmentation de la mortalité en analyse univariée. En analyse multivariée, seul le FibroTest était associé à la mortalité globale.
Une autre étude a confirmé la supériorité pronostique des tests non invasifs de fibrose par rapport aux tests non invasifs de stéatose. Sebastiani et al. ont étudié la performance pronostique des tests non invasifs de fibrose (APRI, FIB-4, NAFLD fibrosis score) et des tests non invasifs de stéatose (échographie hépatique, hépatic steatosis index, Xenon-133 liver scan) contre biopsie hépatique et mesure du gradient de pression porto-cave.[67] Avec un suivi médian de 5 ans, cette étude n'a pas retrouvé de relation entre tests non invasifs de stéatose et mortalité. Un gradient porto-cave supérieure à 10 mm Hg, une fibrose F3-F4, et les tests non invasifs de fibrose étaient eux associés à la mortalité globale.
Le FLI a montré une performance pronostique sur une longue période de suivi (15 ans). L'évolution physiopathologique de la stéatopathie étant relativement lente, il serait intéressant de continuer à suivre notre cohorte de patients, et de réévaluer la mortalité à plus long terme.

4.1.2. Tests non invasifs de fibrose

Concernant le NAFLD fibrosis score, test non invasif de fibrose hépatique, sa valeur pronostique est également cohérente avec les études de survie réalisées avec biopsies, et ayant démontré que la fibrose hépatique, était la seule caractéristique histologique prédictive de mortalité chez des patients atteints de NAFLD.[60, 61] Dans une population atteinte de stéatopathie métabolique, la valeur pronostique du NAFLD fibrosis score a été démontré dans l'étude d'Angulo et al. [62] publiée en 2013 mais également dans l'étude de Treeprasersuk[68] de 2013 et celle de Sebastiani[67] de 2015.
Notre étude valide la valeur pronostique du NAFLD fibrosis score dans une population atteinte de stéatopathie métabolique mais également, et pour la première fois, chez des patients présentant une hépatopathie chronique.

La valeur pronostique, en termes de mortalité globale, de l'élastométrie hépatique, mesurée par FibroScan, a été mise en évidence pour l'hépatite C par Vergniol et al.[69], en 2011, pour l'hépatite B par de Ledinghen et al.[70] en 2013, et pour la stéatopathie métabolique par Boursier et al.[63] en 2016. En plus d'avoir une bonne valeur diagnostique de fibrose hépatique, le FibroScan a démontré une nouvelle fois de bonnes performances pronostiques. Notre étude permet de retenir pour la pratique courante, et pour les hépatopathies chroniques les plus fréquentes, qu'une valeur d'élastométrie supérieure ou

égale à 12 kPa est liée à une surmortalité globale, avec un risque relatif à 10, et pour une valeur supérieure ou égale à 20 kPa, un risque relatif de 13.5. Outre sa valeur pronostique en termes de mortalité, le FibroScan a montré une valeur prédictive sur la survenue de complications hépatiques notamment : varices œsophagiennes, saignements digestifs sur ruptures de varices œsophagiennes, ascite, ou survenue d'un carcinome hépatocellulaire.[44, 71] La dernière conférence de consensus sur l'hypertension portale, Baveno VI, a validé la place de l'élastométrie hépatique dans le cadre du dépistage des varices œsophagiennes.[72] Une fibroscopie œsogastroduodénale de dépistage peut être évitée en cas de plaquettes supérieures à 150 G/L associées à une élastométrie hépatique inférieure à 20 kPa.
Cet outil a également montré une performance pour prédire les insuffisances hépatiques post-résection de CHC. Dans une étude récente de Chong et al. une valeur d'élastométrie hépatique supérieure à 12 kPa était corrélée à un surrisque d'insuffisance hépatique post hépatectomie.[73]

4.2. Limites de l'étude

Le recueil du statut vivant ou décédé des patients ayant été réalisé à l'aide des informations disponibles dans notre logiciel médical, il est probable que des données de survie n'ont pu être recueillies (patients décédés hors centre), ce qui constitue un biais d'information.
La population incluse était issue d'un centre tertiaire, avec le risque de biais de recrutement de maladies plus sévères. De plus, notre centre comportant une unité spécialisée dans l'obésité et une autre spécialisée dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. Ainsi des prises en charge thérapeutiques adaptées ont été mises en place pour certains de nos patients, ce qui a pu entraîner un biais d'intervention.
Enfin, le CAP étant une technique relativement récente, le suivi médian de notre étude est relativement faible. En conséquence, la poursuite du suivi de notre cohorte à plus long terme (plus de 10 ans) serait intéressant.

4.3. Intérêts cliniques

La stéatose hépatique, qu'elle que soit son origine est un phénomène fréquent. Le FibroScan est un outil simple, rapide, indolore, et disponible sur notre territoire, permettant en quelques minutes une évaluation précise de la fibrose hépatique et de la stéatose.
L'élastométrie hépatique démontre une nouvelle fois sa valeur pronostique. Une élastométrie supérieure à 12 kPa est associée à une surmortalité globale, et plus les valeurs augmentent plus le risque de décès s'accroit (notamment au-dessus de 20 kPa). Le CAP permet un diagnostic précis de la stéatose, mais l'absence de valeur pronostique à moyen terme limite son intérêt clinique actuel. A ce jour, l'échographie hépatique reste un outil simple, rapide, peu couteux, permettant le diagnostic de stéatose.

Concernant le NAFLD fibrosis score, cet examen confirme sa bonne performance pronostique dans une population atteinte de stéatopathie métabolique mais également dans notre patientèle quotidienne atteinte d'hépatopathies chroniques d'origine alcoolique, virale, ou métabolique. Ce test étant peu onéreux (dosage biologique de l'albumine,

plaquettes, ASAT et ALAT), et se calculant en quelques secondes sur internet de façon gratuite, il a également une place privilégiée dans l'arsenal diagnostique et pronostique de l'hépatologue.

Le FLI est également un test simple, mais sa valeur pronostique n'est pas démontrée dans notre population NAFLD, et sa performance pronostique est similaire aux variables clinico-biologiques (âge, sexe, syndrome métabolique), rendant son intérêt pour la pratique clinique quotidienne discutable.

4.4. Perspectives

A l'échelle mondiale, le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète et la stéatose hépatique sont devenus des problèmes majeurs de santé publique. Il y a une réelle nécessité à développer des prises en charges thérapeutiques innovantes.
Concernant la NAFLD, les essais thérapeutiques robustes évaluent l'impact histologique (stéatose, inflammation, fibrose) des interventions comportementales, médicales ou chirurgicales. Dans le but de limiter le nombre de biopsies hépatiques, et la morbi-mortalité qui en découle, il serait intéressant d'analyser la performance diagnostique et/ou pronostique dynamique du CAP, c'est à dire sa capacité à diagnostiquer la régression de la stéatose hépatique après intervention thérapeutique.

5. Conclusion

Chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques ou de stéatopathie métabolique, le CAP n'est pas associé à un surrisque de mortalité globale, avec un suivi médian de 27.4 mois. En revanche, l'élastométrie hépatique mesurée par FibroScan, le NAFLD fibrosis score et le FLI sont associés à une surmortalité globale en cas d'hépatopathies chroniques. De plus, le FibroScan a la meilleur performance pronostique pour prédire la mortalité globale au sein d'une population atteinte d'hépatopathies chroniques ou de stéatopathie métabolique.

6. Bibliographie

1. Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. Dig Dis Sci. 2016 May ;61(5):1348-55.
2. Paradis V, Bedossa P. Definition and natural history of metabolic steatosis : histology and cellular aspects. Diabetes Metab. 2008 Dec (6 Pt 2) : 638-42.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012 Jun ; 142(7) : 1592-609.
4. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis, Jean-Baptiste Morgagni 1761
5. Hitzenberger K,Richter-Quittner M. Uber den Blutdruck bei Diabetes Mellitus. Wiener Arch Inn Med 1921 ;2 :461-6.
6. Haller H, Hanefeld M. Synoptische betrachtung metabolischer risikofactoren. In : Haller H, Hanefeld M, Janoss W, eds. Lipidstoffwechselstorungen. Iéna : Gustav Fischer verlag ; 1975 : 254-64.
7. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. Dtsch Gesundh-wesen 1981 ; 36 :545-51.
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role od insulin resistance in human disease. Diabetes 1988 ; 37 : 1595-607.
9. Alberti KGMM, Zimmet PZ. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998 ; 15 : 539-53.
10. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report on the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). JAMA 2001 ; 285 : 2486-97.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. Lancet. 2005 Sep 24-30 ;366(9491) :1059-62.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society ; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20 ;120(16) :1640-5.
13. World Health Organization. (2008). Waist circumference ans waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation. Tiré de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf
14. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome : early inflammation ? Am J Clin Nutr. 2007 Jan ;85(1) : 40-5.
15. Organisation mondiale de la Santé. (2016). Obésité et surpoids. Tiré de http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/

16. Organisation mondiale de la Santé. (2016). Diabète. Tiré de http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/
17. Institut national de veille sanitaire. (2015). Données épidémiologiques du diabète. Tiré de http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete
18. World Gastroenterology organisation. (2012). Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique. Tiré de http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafld-nash/nafld-nash-french
19. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? Diabetes Metab. 2016 Jun ; 42(3) : 142-56.
20. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med. 2004 May 24 ;164(10) : 1066-76.
21. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003 Apr 24 ;348(17) : 1625-38.
22. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. (2015). Synthèse thématique : alcool. Tiré de http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#conso
23. Institut national de la santé et de la recherche médicale. (2016). Alcool et santé. Tiré de http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives
24. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med. 2000 Jan 18 ; 132(2) :112-7.
25. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004 ; 40(6) : 1387—95
26. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? Gut 2006 ; 55(1) : 123—30
27. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006 ; 43(2 Suppl. 1) : S99—112
28. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. Am J Gastroenterol 2007 ; 102(2) : 399—408
29. Trésor public. (2016). Trésor-Eco n°179 : obésité : quelles conséquences pour l'économie et comment les limiter. Tiré de : http://www.tresor.economie.gouv.fr/14581_tresor-eco-obesite-quelles-consequences-pour-l-economie-et-comment-les-limiter
30. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005 Jun ;41(6) :1313-21.

31. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology. 2012 Nov ; 56(5) : 1751-9.
32. Paradis V, Bedossa P. Definition and natural history of metabolic steatosis: histology and cellular aspects. Diabetes Metab. 2008 Dec ;34(6 Pt 2) :638-42.
33. Association française pour l'étude du foie. (2002). Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. Tiré de http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/Ponction-Biopsie-Hepatique.pdf
34. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD, Johnston DG, Taylor-Robinson SD. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. World J Gastroenterol. 2008 Jun 14 ;14(22) : 3476-83.
35. Mazhar SM, Shiehmorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Feb ;7(2) :135-40.
36. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M,et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002 Sep ; 123(3) :745-50.
37. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity : a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. Gut. 2005 Jan ;54(1) :122-7.
38. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. Comp Hepatol. 2005 Dec 23 ;4 :10.
39. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caïazzo R, Tordjman J, et al. FLIP consortium. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity : meta analysis of individual patient data. PLoS One. 2012 ;7(3) : e30325.
40. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index : a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006 Nov 2 ;6:33.
41. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology. 2009 Sep ;137(3) : 865-72.
42. 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. Dig Liver Dis. 2010 Jul ; 42(7):503-8.
43. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V ; LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Nov ;40(10):1209-22.
44. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J. Castera L, Le Bail B, Adhoute X. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan) : a prospective study. Gut. 2006 Mar ; 55 (3) : 403-8.
45. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol. 2008 May ;48(5):835-47.
46. European Association for Study of Liver ; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines : Non-invasive tests

for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015 Jul ;63(1) :237-64.
47. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr ;18(4) : 411-2
48. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology. 2010 Mar ;51(3) :828-35.
49. Wong GL, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V, Foucher J, Le Bail B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. Ann Hepatol. 2013 Jul-Aug ;12(4) :570-80.
50. Wong GL, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V, Foucher J, Le Bail B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. Ann Hepatol. 2013 Jul-Aug ;12(4) :570-80.
51. Durango E, Dietrich C, Seitz HK, Kunz CU, Pomier-Layrargues GT, Duarte-Rojo A, et al. Direct comparison of the FibroScan XL and M probes for assessment of liver fibrosis in obese and nonobese patients. Hepat Med. 2013 Jul 4 ;5 :43-52.
52. De Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. J Hepatol. 2012 Apr ;56(4) :833-9.
53. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. Hepatology. 2012 Jan ;55(1) :199-208.
54. De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. Liver Int. 2010 Aug ;30(7) :1043-8
55. 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. 2010 Nov ;36(11) :1825-35.
56. Sasso M, Audière S, Kemgang A, Gaouar F, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Liver Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter (CAP) Measured with the XL Probe of the FibroScan : A Pilot Study Assessing Diagnostic Accuracy. Ultrasound Med Biol. 2016 Jan ;42(1) :92-103.
57. De Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Apr ;31(4) :848-55.
58. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006 Oct ;44(4) :865-73.
59. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. Gut. 2004 May ;53(5) :750-5.
60. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES,

Charatcharoenwitthaya P,et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015 Aug ;149(2) :389-97. e10.

61. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology. 2015 May ;61(5) :1547-54.

62. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013 Oct;145(4):782-9. e4

63. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016 Sep;65(3):570-8.

64. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. Hepatology. 2011 Jul ;54(1) :145-52.

65. Institut National de Veille Sanitaire. (2014). Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardio-vasculaire en France (2008-2010) et évolutions depuis 2000-2002. Tiré de : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/26/2014_26_1.html

66. Perazzo H, Munteanu M, Ngo Y, Lebray P, Seurat N, Rutka F, et al. FLIP Consortium. Prognostic value of liver fibrosis and steatosis biomarkers in type-2 diabetes and dyslipidaemia. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Nov ;40(9) :1081-93.

67. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P, et al. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. PLoS One. 2015 Jun 17;10(6): e0128774.

68. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. World J Gastroenterol. 2013 Feb 28 ;19(8) :1219-29.

69. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Jun;140(7):1970-9, 1979.e1-3.

70. De Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. Aliment Pharmacol Ther. 2013 May ; 37(10):979-88.

71. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology. 2009 Jun;49(6):1954-61.

72. De Franchis R ; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):743-52.

73. Chong CC, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Fong AK, Cheung YS, et al. Liver Stiffness Measurement Predicts High-grade. Post-hepatectomy Liver Failure: A Prospective Cohort Study. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Aug 4.

7. Abréviations

ALAT : alanine amino transférase
ASAT : aspartate amino transférase
CAP™ : controlled attenuation parameter (paramètre d'atténuation ultrasonore)
CHC : carcinome hépatocellulaire
CHU : centre hospitalo universitaire
FLI : fatty liver index
GGT : gamma-glutamyl transférase
HDL : lipoprotéines de haute densité
HOMA IR : homeostasis model assessment insulin resistance
HR : hazard ratio
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporelle
InVS : institut de veille sanitaire
IQR : interquartile range
IRM : imagerie par résonance magnétique
LSM : liver stiffness measurement (élastographie hépatique)
NAFLD : non alcoholic fatty liver disease (stéatopathie métabolique)
NAS : NAFLD Activity Score
NASH : non alcoholic steatohepatitis
OMS : organisation mondiale de la santé
p : *p*-value (*p*-valeur)
PIB : produit intérieur brut
RR : risque relatif
TdR : taux de réussite
TP : taux de prothrombine
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VHD : virus de l'hépatite D
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

8. Serment d’Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Titre en anglais :

Prognostic value of Controlled Attenuation Parameter (CAP ™) in chronic liver diseases.

Résumé en anglais :

Background and aims : Fatty liver is frequently associated with chronic liver diseases. Steatosis can be diagnosed and quantified using Controlled Attenuation Parameter (CAP ™) measured with FibroScan®. The aim of this study was to assess and compare prognostic value of CAP™ and FLI score in patients with chronic liver diseases.

Methods : From June 2008 to December 2014, we prospectively included all consecutive patients with chronic liver diseases who had CAP measurement, and at least 3 months follow-up. At baseline, we noted the clinical, biological, and liver stiffness parameters. The end of the follow-up was March 31, 2015.

Results : 6216 patients were included (men 3437 (55%), mean age 54 years, viral hepatitis 3144 (52%), alcoholic liver disease 462 (7%), NAFLD 2106 (34%)). During a 27.4 months follow-up period, 141 (2.3%) patients died: 28 from cancer, 23 with HCC, 22 of sepsis, 15 of hepatic origin, 12 of cardiovascular causes, 21 of other causes and 20 were transplanted. CAP ™ was not associated with overall survival (hazard ratio 1.00, 95% confidence interval = 0.99-1.00, p = 0.009). Liver stiffness, NAFLD fibrosis score, FLI, age, sex, HDL cholesterol and metabolic syndrome were associated with overall survival. Liver stiffness had the best prognostic value (C-index = 0.81). For NAFLD, liver stiffness, NAFLD fibrosis score, and age had prognostic value.

Conclusion : CAP ™ is not associated with overall survival in patients with chronic liver disease or NAFLD. A contrario, liver stiffness, NAFLD fibrosis score and FLI score are associated with overall survival.

RESUME :

Introduction : La stéatose hépatique est fréquemment associée aux hépatopathies chroniques, qu'elles soient d'origine alcoolique, virale ou métabolique. La stéatose peut être diagnostiquée et quantifiée par le paramètre d'atténuation ultrasonore (CAP™) mesuré à l'aide du FibroScan®. Le but de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique du CAP™, et de la comparer à celle du score FLI chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques.

Méthodes : De Juin 2008 à Décembre 2014, tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'une mesure du CAP pour maladie chronique du foie, et ayant un suivi minimum de 3 mois, ont été prospectivement inclus. Les données cliniques, biologiques et morphologiques ont été recueillies. La date de fin de suivi a été fixée au 31 Mars 2015.

Résultats : 6 216 patients ont été inclus (3437 (55%) hommes, âge moyen de 54 ans, hépatites virales 3144 (52%), maladie alcoolique 462 (7%), stéatopathie métabolique 2106 (34%)). Pendant un suivi médian de 27.4 mois, 141 (2.3%) patients sont décédés : 28 d'un cancer, 23 d'un CHC, 22 de sepsis, 15 d'origine hépatique non carcinologique, 12 d'origine cardio-vasculaire, 21 d'autres causes, et 20 ont été transplantés du foie. Le CAP™ n'était pas associé à la survie (risque relatif = 1.00, intervalle de confiance à 95% = 0.99-1.00, p = 0.009). L'élastométrie, le NALD fibrosis score, le FLI, l'âge, le sexe, le HDL cholestérol et le syndrome métabolique étaient corrélés à la survie. Dans le groupe stéatopathie métabolique, l'élastométrie hépatique, le NAFLD fibrosis score, et l'âge étaient associés à la survie.

Conclusion : Le CAP™ n'est pas associé à la survie globale des patients suivis pour maladie chronique du foie ou de stéatopathies métaboliques. Par contre, l'élastométrie hépatique, le NAFLD fibrosis score et le FLI sont associés à la survie globale.

DISCIPLINE :

Médecine – Hépato-gastro-entérologie

MOTS CLES :

Stéatose hépatique ; CAP ; FibroScan ; NAFLD fibrosis score ; FLI ; Survie

UFR :

UNIVERSITE DE BORDEAUX
UFR DES SCIENCES MEDICALES