

## Évaluation des marqueurs d'athérosclérose chez les patients atteints d'une stéatopathie métabolique

Samir Faiz

#### ▶ To cite this version:

Samir Faiz. Évaluation des marqueurs d'athérosclérose chez les patients atteints d'une stéatopathie métabolique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01622675

#### HAL Id: dumas-01622675 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01622675

Submitted on 24 Oct 2017

**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.



#### UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 N°169

## Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement Par FAIZ Samir Né le 07/04/1981 à Sousse (Tunisie) Le 10/10/2017

### Evaluation des marqueurs d'athérosclérose chez les patients atteints d'une stéatopathie métabolique

#### Directeur de thèse

Professeur Thierry COUFFINHAL

#### Jury

Monsieur le Professeur Victor DE LEDINGHEN	Président
Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH	Juge
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU	Juge
Monsieur le Docteur Yann PUCHEU	Juge
Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL	Juge

# Evaluation des marqueurs d'athérosclérose chez les patients atteints d'une stéatopathie métabolique

#### Remerciements

#### A Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre soutien, votre bienveillance et votre patience ont été un ancrage pendant le processus d'écriture. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

#### A Monsieur le professeur Victor DE LEDINGHEN

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je suis très sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

#### A Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

#### A Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury. Veuillez recevoir ici mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

#### A Monsieur le Docteur Yann PUCHEU

Je te remercie pour m'avoir guidé et m'avoir livré de nombreux et utiles conseils. L'aide que tu m'as fournie est précieuse et je te présente mes remerciements les plus sincères.

Merci à ma compagne, Stéphanie qui m'a supporté et soutenu pendant cette période particulière. Je te suis éternellement redevable. Nos projets titanesques vont bientôt voir le jour, et j'en suis le plus heureux.

Merci à ma famille, mon père qui m'a montré la voie, ma mère dont les bras ont toujours été ouverts, mon frère qui a toujours su trouver les mots et ma sœur dont la valeur du sourire est inestimable.

Merci à tous les « maîtres » dont j'ai eu l'honneur de croiser le chemin, le mot compagnonnage prend tout son sens avec vous. Ma pratique médicale ne serait pas ce qu'elle est sans vous, je tiens à remercier en particulier le docteur Guez, le professeur Couffinhal, les docteurs Salman, Salti, Sztil, Martin, Guisset et Lefebvre.

Merci à mes amis, vous avez toujours été là, le chemin est plein de surprises avec vous ! Bastien, Charlie, Franck, Kaïs et Sara (l'ordre est alphabétique...), ceux qui sont plus loin mais dont l'amitié n'est que plus forte, Fabrice, Hamdi et Hichem, merci à vous tous et à tous ceux que j'ai oubliés !

#### Sommaire

Introduction	6
PREMIERE PARTIE :	7
La Stéatopathie métabolique	8
Définition	8
Incidence et prévalence	10
Incidence	10
Prévalence	10
Prévalence dans les groupes à hauts risques	11
Physiopathologie	13
Histoire naturelle	16
Facteurs de risques de progression	16
Carcinome hépatocellulaire	17
Mortalité	18
Diagnostic non invasif de la NAFLD	21
Marqueurs sérique	21
L'échographie	21
La tomodensitométrie	21
L'imagerie par résonnance magnétique et spectroscopie RMN	21
Controlled Attenuation Parameter (CAP)	21
NAFLD et atteintes Cardiovasculaires	24
Pathogénèse probable des atteintes cardiovasculaires chez les patients NAFLD	24
NAFLD et évènements cardiovasculaires	26
NAFLD et Epaisseur Intima-Média	31
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE	34
Objectifs	35
Patients et méthodes	35
Les patients	35
Recueil des données	36
Analyses statistiques	37
Résultats	38
Discussion	43
Conclusion	48
Bibliographie	49

#### Introduction

La stéatopathie métabolique est la pathologie chronique hépatique la plus fréquente dans les pays développés (1). Elle est fortement associée au syndrome métabolique dont elle serait la manifestation hépatique.

L'enjeu de la prise en charge de la stéatopathie métabolique ne se limite pas à la morbimortalité hépatique, les différentes études montrent que cette entité est une pathologie multisystémique affectant plusieurs fonctions organiques extra-hépatiques (2).

L'attention s'est notamment portée sur la relation entre la stéatopathie métabolique et les maladies cardiovasculaires. Il semble qu'il existe une augmentation de l'apparition d'évènements cardiovasculaires ainsi qu'une augmentation de la mortalité liée à ces évènements chez les patients atteints de stéatopathie métabolique (3).

Il existe dans la littérature un débat concernant le rôle de la stéatopathie métabolique en tant que facteur indépendant de risque cardiovasculaire. Ce débat est dû entre autre à la connaissance encore imparfaite de sa physiopathologie. Il est également dû aux facteurs de risques confondants de la stéatopathie métabolique et ceux des évènements cardiovasculaires.

L'objectif de ce travail est d'évaluer le lien entre la stéatopathie métabolique et certains marqueurs du risque cardiovasculaire afin d'apporter un élément de réponse au débat en cours.

## PREMIERE PARTIE: LA STEATOSE METABOLIQUE

#### La Stéatopathie métabolique

#### **Définition**

La stéatopathie métabolique (ou Non-Alcoholic Fat Liver Disease : NAFLD) est définie par :

- la présence de stéatose hépatique ou accumulation intra-hépatocytaire de triglycérides révélée par imagerie ou histologie
- l'absence de cause secondaire de stéatose telle que la consommation significative d'alcool, les causes médicamenteuses ou les causes génétiques.

La NAFLD est divisée en deux sous-groupes définit histologiquement :

- la stéatose hépatique non alcoolique (ou NAFL pour Non Alcoholic Fatty Liver) définit par la présence de stéatose hépatique sans lésion hépatocellulaire
- la stéatohépatite non alcoolique (ou NASH pour Non Alcoholic Steato-Hepatitis) définit par la présence de stéatose hépatique avec inflammation et lésions des hépatocytes à type de ballonisation avec ou sans fibrose (4).

La stéatopathie métabolique primaire est associée à l'insulinorésistance, à l'obésité et à la dyslipidémie.

La stéatopathie métabolique secondaire, rare chez l'adulte, est exclue de la définition de la NAFLD. Les différentes causes sont résumées dans le tableau suivant.

#### Tableau 1. Causes communes de stéatoses hépatiques secondaires :

#### Stéatose macrovésiculaire

Consommation alcool excessive

Hepatite C (génotype 3)

Maladie de Wilson

Liodystrophie

Nutrition parentérale

Dénutrition sévère

Iatrogénie (ex : amiodarone, methotrexate, tamoxifène, corticosteroides,...)

#### Stéatose microvésiculaire

Syndrome de Reye

Iatrogénie (Valproate de sodium, antiretroviral)

HELLP syndrome

Maladie génétique

Comme définie, la NAFLD primaire requiert l'absence de consommation d'alcool, dont la caractérisation restait floue. En effet, la plupart des études réalisées sur les NAFLD ne précisent pas la consommation des patients inclus. Un consensus en 2011 définit la consommation d'alcool maximale permettant d'identifier les patients éligibles à la définition de l'atteinte hépatique stéatosique non alcoolique. Après avoir recommandé de réaliser un questionnaire sur la quantité d'alcool consommée, la quantité maximale définie est de 21 unités d'alcool pour les hommes et de 14 unités d'alcool pour les femmes par semaine.

Une unité d'alcool correspond à 10 grammes d'alcool, soit un verre d'alcool fort, 10cl de vin ou à 25cl de bière (5).

La définition requiert également l'exclusion des autres causes d'hépatopathies. Mais du fait de sa prévalence croissante et de sa forte association avec le syndrome métabolique (6), il est actuellement admis que la NAFLD peut survenir au cours des autres hépatopathies. Il est également possible que dans certains cas (hépatite virale C, hémochromatose, etc.) la NAFLD peut exacerber l'atteinte hépatique (7).

#### Incidence et prévalence

La NAFLD est l'atteinte hépatique chronique la plus fréquente actuellement dans le monde occidental (1).

#### Incidence

A notre connaissance, les études épidémiologiques concernant l'incidence de la NAFLD sont peu nombreuses.

Deux études japonaises ont montré une incidence de 31% par an (cohorte de 529 patients sur 60 mois) et de 86% par an (cohorte de 3147 patients sur une médiane de suivi d'un peu plus d'un an) cas suspect de NAFLD (8,9).

Une étude anglaise rétrospective évalue une incidence beaucoup plus basse de 29 cas pour 100 000 personnes-années (10).

Une étude italienne quant à elle, trouve des résultats différents avec une incidence de 18,5‰ par an. Il s'agissait d'une cohorte de 144 patients sur en moyenne environ 8 ans de suivi (11). Devant la disparité de ces taux, il semble nécessaire de conduire d'autres études afin de mieux évaluer l'incidence de la NAFLD.

#### **Prévalence**

La prévalence quant à elle varie en fonction des différentes études, selon les populations étudiées et surtout selon la définition choisie et les outils diagnostics utilisés par les auteurs.

Une étude sud-coréenne dont le but était d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque chez des donneurs potentiels de foie a montré avec preuve histologique systématique une prévalence de 51.4% de NAFLD (dont 2.2% de NASH) (12).

Lorsque la définition échographique est utilisée, la prévalence varie entre 17 et 46% en fonction de la population étudiée (13).

Une étude américaine dont le but était d'évaluer la prévalence de la NAFLD, a inclus 400 patients âgés de 18 à 70 ans. Ceux-ci ont rempli un questionnaire et ont bénéficié d'une échographie, si une NAFLD était suspectée, alors une analyse biologique et une biopsie hépatique étaient opérées. 156 patients avaient les critères, 134 ont accepté la biopsie. La prévalence de la NAFLD était de 46% (NASH à 12.2%). Il est à noter que la population la plus à risque dans cette étude était la population hispanique et les diabétiques (14).

Lorsque la spectroscopie par résonnance magnétique était utilisée, la prévalence trouvée était de 31% sur une population de 2000 patients (15).

En résumé, les différentes estimations de la NAFLD selon les méthodes et les populations étudiées varient entre 6.3% et 33% avec une médiane à 20%. La prévalence de la NASH est plus basse, de 3 à 5%, celle de la NASH avec fibrose est par contre non estimée (4).

#### Prévalence dans les groupes à hauts risques

#### Obésité

Un index de masse corporelle trop élevé est un facteur de risque reconnu de la NAFLD. Des études concernant les patients obèses ayant bénéficié de chirurgie bariatrique ont montré une prévalence de NAFLD de plus de 90%. La prévalence de la NASH se situait à plus de 35% et celle de la cirrhose à plus de 5% (16–20).

#### Diabète de type 2

Une étude concernant 180 diabétiques de type 2 avec examen clinico-biologique et radiologique par échographie a montré une prévalence de NAFLD de 69.4%. Il est à noter que les patients atteints de NAFLD avaient une circonférence abdominale, un taux de triglycérides et d'ALAT plus important que ceux dont l'échographie hépatique était normale (21).

Une étude prospective indienne montre que dans une population de 204 diabétiques de type 2, 127 patients avaient un foie stéatosique à l'échographie. Parmi ces patients, 87% ont accepté une biopsie hépatique dont l'histologie était en faveur d'une NAFLD (22).

#### Dyslipidémie

Des taux élevés de triglycérides associés à des taux bas de HDL sont souvent rencontrés chez les patients avec stéatose hépatique. La prévalence de la NAFLD chez les patients dyslipidémiques a été estimée à 50% (23).

#### Age

La NAFLD est principalement une atteinte de la personne d'âge de plus de 40 ans (24,25).

Une étude anglaise rétrospective dont la population de 351 patients NAFLD (preuve histologique) montre que plus l'âge avance (au-dessus de 60 ans), plus le stade histologique est avancé (fibrose hépatique) (26).

#### Sexe

Plusieurs études montrent une prédominance de l'atteinte chez les hommes. Une étude chinoise de 9094 patients montre une prévalence trois fois plus importante de NAFLD chez les hommes (24).

Une autre étude chinoise avec une population étudiée de 26 527 patients montre également une prévalence masculine plus importante, 30.94% chez les hommes contre 15.65% chez les femmes. Ces patients ont tous bénéficié d'une échographie, les autres résultats montrent que le syndrome métabolique est également plus important chez les patients atteint de NAFLD (27).

#### *Ethnie*

Il semblerait que certaines ethnies soient plus à risque de développer une NAFLD que d'autres. L'ethnie la plus à risque serait la population hispanique dans les études américaines avec 45% de prévalence (15).

La population la moins touchée serait la population amérindienne et la population native d'Alaska avec une prévalence entre 0.6% et 2.2% (28,29).

La NAFLD commence à devenir un problème de santé public majeur, dans une étude allemande où un suivi de 5 ans a été réalisé, la présence seule (indépendamment des autres comorbidités) de la NAFLD a fait augmenter de 26% les coûts de santé (30). De plus, la NASH sera, selon les projections, aux États-Unis la première cause de transplantation hépatique pour 2020 (31).

#### **Physiopathologie**

La physiopathologie de la NAFLD est complexe et multifactorielle. La compréhension des différents phénomènes commence à s'éclaircir mais des zones d'ombres persistent.

Les théories initiales de la physiopathologie de la NAFLD sont basées sur les « 2 hit hypothesis ». Le « premier choc » serait l'accumulation hépatique de triglycérides qui augmente la sensibilité hépatique aux lésions provoquées par le « deuxième choc ». Celui-ci est « donné » par un ensemble comprenant les adipokines et cytokines inflammatoires, la dysfonction mitochondriale et le stress oxydatif, qui par leurs actions amènent à l'hépatite stéatosique et finalement la fibrose (32,33).

Cette théorie fut approfondie et corrigée par la découverte du rôle de plus en plus prépondérant des acides gras libres (AGL) dans l'apparition des lésions hépatiques. Les AGL proviennent de différentes sources telles que l'alimentation, la lipolyse et la lipogenèse de novo. La NAFLD est comme définie, caractérisée par l'accumulation de triglycérides, ceux-ci proviennent de l'esterification des AGL et du glycerol au niveau de l'hépatocyte.

Chez les patients obèses et « insulinorésistants », il existe un afflux important des AGL au niveau du foie, ainsi qu'une inhibition des voies d'oxydation des AGL. Ceux-ci causent un phénomène toxique en augmentant le stress oxydatif et en activant les voies de l'inflammation (34).

La stéatose est associée à l'existence d'une inflammation hépatique chronique, notamment en activant la voie de l'Iκ-β/NF-κB. Un modèle murin, avec une alimentation forte en lipides, montre que cette voie est responsable de l'augmentation de concentration de cytokines inflammatoires telles que le TNF-α, l'interleukin-6 et de l'interleukin 1-beta ainsi que de l'activation des cellules de Kupffer. Cette voie est également activée directement par les AGL expliquant les mécanismes de l'inflammation chez les personnes obèses. Il semble que la transformation des AGL en triglycérides (malgré leur effet pro-inflammatoire) dans les hépatocytes est un effet protecteur direct devant la toxicité engendrée par les AGL eux-mêmes (35).

Le TNF- $\alpha$  est également promoteur de l'insulinorésistance qui favorise l'augmentation de la concentration des AGL en activant la lipolyse des tissus adipeux.

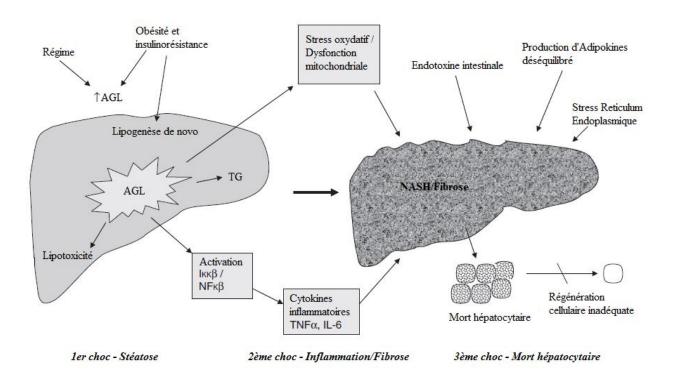
D'autres facteurs jouent un rôle dans la physiopathologie de la NAFLD comme le stress du réticulum endoplasmique. Celui-ci peut être causé par différents facteurs comme

l'hyperinsulinémie et l'hyperlipidémie, ce qui entraine une activation de différentes voies comme l'insulinorésistance, l'inflammation, les dysfonctions mitochondriales et l'apoptose (33).

Le rôle du microbiote intestinal est aussi incriminé. Il existe dans la NAFLD une pullulation microbienne et une augmentation de la perméabilité intestinale. Cela entraine une production d'éthanol et lipopolysaccharides qui à leur tour active la production de TNF- $\alpha$  dans les cellules de Kupffer (36).

Enfin, il existe une nouvelle composante appelé le « troisième choc » qui met en relief la prolifération hépatocytaire inadéquate (37). En effet, dans un foie sain, la présence de cellules mortes stimule la réplication d'hépatocytes matures remplaçant celles-ci, et de ce fait favorisent un fonctionnement normal du tissu hépatique. Toutefois, le stress oxydatif jouant un rôle central de la physiopathologie de la NAFLD, inhibe la réplication correcte de ces hépatocytes matures. Ce phénomène résulte en l'expansion de cellules progénitirices hépatiques (oval cell) (38). Ces cellules peuvent se différencier en hepatocyte cell like et en hepatocyte cell like intermédiaire, ce qui est fortement corrélé avec le stade de fibrose. Il semblerait également que la présence de ces cellules joue un rôle dans la genèse du carcinome hépatocellulaire. Dans les lésions hépatiques chroniques, le développement de fibrose et /ou cirrhose est dépendant de l'efficacité des cellules hépatiques à se régénérer. En conséquence la présence de cellules mortes associée à une prolifération inadéquate des cellules hépatiques progénitrices constituent le « troisième choc » dans la pathogénèse de la NAFLD (39).

Figure 1. Physiopathologie de la stéatopathie métabolique



AGL : Acides Gras Libres ; TG : Triglycérides

#### Histoire naturelle

Les patients atteints de NAFLD peuvent à long terme développer une cirrhose. La cirrhose se développe quand la simple stéatose progresse en stéatohépatite puis en fibrose. Chez les patients ayant une cirrhose cryptogénique, plus de 70% ont des facteurs de risques de NAFLD (40).

Le risque d'évolution de la pathologie a été évalué dans de multiples études, les résultats sont variables, le risque de développer une fibrose avancée chez les patients NAFLD est incertain. Dans une méta-analyse ayant inclus 11 études, la progression de la fibrose chez un total de 411 patients NAFLD fut observée (41).

L'évaluation basée sur des biopsies hépatiques, un score clinique et un suivi de 2145 personnes-années a montré que 33.6% ont présenté une progression, 43.1% une stabilité et 22.3% une régression du stade de la fibrose. Les résultats ont fait apparaître que les patients avec une simple stéatose à la biopsie ont moins de risque de développer une fibrose contrairement aux patients NASH.

#### Facteurs de risques de progression

Des facteurs de risques de la progression de l'atteinte hépatique ont été identifiés chez les patients NAFLD. Un des plus importants est la preuve histologique d'inflammation hépatique.

Ce facteur fut examiné dans la même méta-analyse dans 6 études concernant 133 patients NAFLD ayant eu deux biopsies séparées dans le temps. La fibrose a progressé chez 52 patients (39%), est restée stable chez 70 (53%) et a régressé chez 11 (8%). Globalement, le taux moyen annuel de la progression de la fibrose (nombre d'augmentation de stade de fibrose pendant un an) était de 0.07 stade. A la fin de l'étude 12 patients (9%) étaient au stade 3 de fibrose et 2 patients (1.5%) étaient au stade 4.

Ils ont également inclus 7 études ayant suivi 116 patients avec une NASH. La progression de la fibrose a été observée chez 40 patients (35%), stable chez 45 (39%) et régression de celle-ci chez 31 patients (26%). Le taux moyen annuel de la progression de la fibrose chez les patients NASH était de 0.14 stade. A la fin de l'étude 13 patients (11%) étaient au stade 3 de fibrose, et 16 patients (14%) étaient au stade 4.

Dans une étude ayant inclus 187 patients NASH avec biopsies itératives, le temps médian de développement d'une fibrose avancée parmi les patients ayant des critères histologiques

d'inflammation était de 4.2 ans, alors qu'il est de 13.4 ans pour ceux sans critères inflammatoires (42).

Après ajustements statistiques, l'existence d'inflammation à la biopsie initiale augmentait le risque de fibrose avancée de 2.5 fois pour les patients comparés à ceux n'ayant pas de signes inflammatoires.

Dans une étude rétrospective avec 619 patients NAFLD avec réalisation de biopsie, il a été montré que les stades de fibrose sans autre spécificité histologique de la stéatohépatite étaient associés de manière indépendante à la mortalité, à la transplantation hépatique et aux pathologies hépatiques (43).

D'autres facteurs ont été associés à la progression de la pathologie ou à l'existence d'une fibrose avancée :

- l'âge (44),
- diabète de type 2 (45),
- élévation des transaminases (45),
- présence de corps de Mallory ou fibrose à l'histologie (46),
- indice de masse corporelle > 28kg/m<sup>2</sup> (47),
- présence d'un index d'adiposité viscérale haut (index prenant en compte la circonférence abdominale, l'IMC, le taux de triglycérides et le taux de HDL) (48),
- la consommation de café a été associée à un risque plus faible de progression (49).

#### Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire est associé à la présence de cirrhose chez les patients NAFLD. Dans une revue systématique de 61 études et séries de cas de patients NAFLD ou NASH, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques variait entre 2.4% après 7 ans à 12.8% après 3 ans de suivi. Concernant les patients NAFLD ou NASH sans cirrhose, le risque de mortalité due à un carcinome hépatocellulaire variait de 0 à 3% après un suivi de plus de 20 ans (50).

Les patients atteints de NAFLD restent plus à risque de développer un carcinome hépatocellulaire, mais ce risque est mineur et ne concerne surtout que les stades avancés de fibrose ou de cirrhose (51,52).

#### Mortalité

Il semble que les évènements cardiovasculaires soient les causes les plus communes de décès chez les patients NAFLD, il est à noter que les patients NASH sont plus à risque de décéder de causes hépatiques que les patients non NASH (53–56).

Il n'est pas clair que les patients NAFLD aient une augmentation du taux de mortalité global par rapport à la population générale. En effet, une des plus grandes études, en terme de population, réalisée aux Etats-Unis suggère que le taux de mortalité global des patients NAFLD est équivalent à la population générale alors que d'autres études, dont la population est moins importante montrent une légère augmentation de la mortalité.

Dans l'étude américaine en question, Lazo M et al, ont examiné 11 371 patients participant à la cohorte « National Health And Nutrition Examination Survey III » ou NHANES III. Les outils diagnostics que sont l'échographie, questionnaires et les bilans biologiques (augmentation des transaminases) ont été utilisés pour définir les patients NAFL et NASH. Il y a eu 2089 patients NAFL diagnostiqués soit environ 16% et 426 patients NASH soit 3%. La médiane de suivi était de 14.5 ans. Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients sans stéatose hépatique et les patients avec NAFL ou NASH concernant la mortalité globale (respectivement 15%, 22% et 13%). Il en est de même concernant la mortalité due à des causes cardiovasculaires (6%, 9% et 4%), à des cancers (4%, 8% et 3%) ou à des pathologies hépatiques (0.4%, 0.3% et 0.7%). Parmi les limites de l'étude expliquant ce type de résultats, la mise en cause de la méthode diagnostic de l'atteinte par NAFLD est évoquée. En effet, l'absence de biopsie pour prouver l'atteinte hépatique a pu classifier certains patients NAFLD alors qu'ils ne l'étaient pas, ce qui expliquerait l'absence de différence dans les taux de mortalité (57).

Dans une autre étude utilisant la cohorte NHANES III, bien que le taux de mortalité global ne fût pas augmenté chez les patients NAFLD, il est observé une augmentation de la mortalité chez les patients dont les scores de prédiction de fibrose étaient élevés (HR de 1.8 à 2.2).

L'augmentation de la mortalité était due pour la plupart à des évènements cardio-vasculaires (58).

Dans une étude américaine avec une population moins importante de 420 patients NAFLD (diagnostic avec échographie), les résultats après un suivi moyen de 7.6 années ont montré une mortalité légèrement augmentée par rapport à la population générale (étude faite dans l'état du Minessota). Le ratio normalisé de mortalité était de 1.34 (95% 1.00-1.76). L'augmentation de mortalité était associée à un âge augmenté, une intolérance au glucose ainsi qu'à la cirrhose (59).

Des taux bien plus importants sont retrouvés dans d'autres études. Une étude suédoise comparant une population de 118 patients NAFLD et NASH (diagnostic histologique) à la population générale après ajustement de l'âge et du sexe, montre un ratio normalisé de mortalité à de 1.69 (95% IC 1.24-2.25) pour la NAFLD et de 1.86 (95% IC 1.19-2.76). Parmi les 47 patients décédés, les causes étaient dues à des évènements cardiovasculaires pour 30%, des causes néoplasiques extra-hépatiques pour 28% et des causes hépatiques pour 19% (56).

L'évolution naturelle de la maladie est différente en fonction du stade, en effet les patients ayant une stéatose simple ont une lente progression de l'atteinte hépatique d'un point de vue histologique. Quant aux patients atteints de NASH, la probabilité de progression en cirrhose n'est pas indéniable (13,60).

Les patients atteints de NAFLD semblent avoir, en fonction des études, une mortalité augmentée par rapport à la population générale et la cause la plus commune semble être cardiovasculaire. Une spécificité existe cependant pour la NASH, la cause la plus importante de mortalité est directement reliée aux atteintes hépatiques.

Une étude américaine prospective a comparé la mortalité des patients cirrhotiques avec NASH et hépatite C. Les patients atteints de NASH avaient un taux de décompensation et de mortalité moins important. Dans cette étude, il a été inclus 152 patients avec NASH et 150 avec hépatite C. Après 10 ans de suivi 29 patients sur 152 NASH sont décédés contre 44/150 pour l'hépatite C. Le taux de mortalité moins important pour les patients NASH s'explique par la mortalité inferieure dans le sous-groupe des cirrhotiques Child Pugh A (3/74 contre

15/75). Il est à noter qu'il en est de même concernant les complications de la cirrhose, avec par exemple moins d'ascite chez les patients NASH, ainsi que moins de développement de carcinome hépatocellulaire. Mais le rapport s'inversait concernant la mortalité cardiovasculaire plus importante chez les patients NASH (61).

#### Diagnostic non invasif de la NAFLD

#### Marqueurs sérique

Il existe plusieurs scores basés sur les marqueurs sériques et des données cliniques qui ont été développés pour le diagnostic de stéatose. Nous ne les détaillerons pas car ils sont peu utilisés dans la pratique courante au vu de leur performance diagnostique relative.

#### L'échographie

Pour définir la présence d'une stéatose hépatique à l'échographie, on utilise le contraste de l'image hépato-rénale. En l'absence de stéatose, le parenchyme hépatique a une échostructure similaire à celle du parenchyme rénal. En présence d'infiltration graisseuse, l'échostructure devient " brillante " (62). L'échographie est un moyen diagnostic simple et disponible mais selon les études, la sensibilité de l'échographie hépatique concernant la stéatose hépatique varie entre 60 et 94% et la spécificité entre 66 et 95% (63). La sensibilité diminue fortement lorsque le pourcentage de stéatose est inférieur à 30%. De plus, le facteur opérateur dépendant joue également dans la performance diagnostique (64).

#### La tomodensitométrie

La tomodensitométrie présente des performances diagnostiques proches de celles de l'échographie pour un pourcentage de stéatose supérieur à 30%. En dessous, les résultats sont peu fiables (65).

#### L'imagerie par résonnance magnétique et spectroscopie RMN

La spectroscopie par résonnance magnétique a montré une très bonne performance diagnostique pour les différents stades de stéatose hépatique même pour les faibles quantités de graisse intra-hépatique (66). Il existe également une très bonne corrélation entre les résultats des biopsies hépatiques et ceux de la spectrométrie par résonnance magnétique (67).

#### **Controlled Attenuation Parameter (CAP)**

Le CAP est une technique qui évalue spécifiquement la stéatose hépatique. Elle est associée aux appareils d'élastométrie impulsionnelle de type FibroScan®. Le principe de l'élastométrie impulsionnelle repose sur une percussion à la surface de la peau, générant des ondes mécaniques élastiques qui vont se propager dans le parenchyme hépatique. La vitesse de cette onde est mesurée à l'aide d'ultrasons, permettant ainsi d'estimer l'élasticité du tissu hépatique. L'élastométrie impulsionnelle permet d'évaluer la fibrose hépatique. Le résultat est exprimé en kiloPascals (kPa) avec des valeurs comprises entre 2,5 et 75 kPa. Le CAP permet

de mesurer le degré d'atténuation des ondes sonores par la stéatose. Les résultats sont exprimés en dB/m pour une fréquence donnée et varient de 100 à 400 dB/m (68).

Plusieurs études résumées dans le tableau suivant ont montré une forte corrélation entre les mesures réalisées via le CAP et les résultats de biopsies hépatiques réalisées chez des patients ayant une pathologie hépatique chronique. Il existe plusieurs seuils de mesure du CAP définissant les stades de stéatoses selon les études (stade  $1 \ge 10\%$  de stéatose; stade  $2 \ge 33\%$  de stéatose et stade  $3 \ge 66\%$  de stéatose).

En 2014, De Lédinghen et al, ont montré que quelle que soit la pathologie hépatique les aires sous la courbe ROC du CAP étaient corrélées au degré de stéatose à l'histologie avec respectivement de 0.79 (95% IC : 0.75-0.84), 0.84 (95% IC 0.80-0.88) et 0.84 (95% IC 0.80-0.88) pour les stades 1, 2 et 3 (69).

<u>Tableau 2. Performance du CAP (controlled attenuation parameter) comparée avec la biopsie hépatique pour la détection de la stéatose hépatique</u>

Etudes	Etiologie des pathologies chroniques Sonde Seuils		AUC	Sensibilité	Spécificité	Nombre de	
	hépatiques		(dB/m)		(%)	(%)	patients avec
							biopsie hépatique
Stéatose grade ≥ 1							
Sasso <i>et al.</i> 2010 (68)	cld, ald, nafld	M	238	0.91	91	81	115
de Lédinghen et al. 2012 (70)	nafld, hcv, ald, other	M	266	0.84	69	85	112
Shen et al. 2014 (71)	nafld, hbv	M	253	0.92	88	83	189
Kumar et al. 2013 (72)	hbv, hcv, nafld	M	214	0.68	64	64	317
Myers et al. 2012 (73)	hepatitis, nafld, other	M	289	0.79	68	88	153
Chan et al. 2014 (74)	nafld, control	M	263	0.97	91	94	101
Imajo et al. 2016 (75)	nafld, control	M	236	0.88	82.3	91	127
Lupsor-Platon et al. 2015 (76)	hcv, hbv, nafld, other cld	M	260	0.81	64.8	82.3	201
Stéatose grade ≥ 2							
Sasso et al. 2010 (68)	cld, ald, nafld	M	259	0.95	89	86	115
de Lédinghen et al. 2012 (70)	nafld, hcv, ald, other	M	311	0.86	57	94	112
Shen et al. 2014 (71)	nafld, hbv	M	285	0.92	93	83	189
Kumar et al. 2013 (72)	hbv, hcv, nafld	M	255	0.79	77	80	317
Myers et al. 2012 (73)	hepatitis, nafld, other	M	288	0.76	85	62	153
Chan et al. 2014(74)	nafld, control	M	263	0.86	96	67	101
Imajo et al. 2016 (75)	nafld, control	M	270	0.76	64.3	73.6	127
Lupsor-Platon et al. 2015(76)	hcv, hbv, nafld, other cld	M	285	0.82	69.7	85.1	201
Stéatose grade 3							
Sasso et al. 2010 (68)	cld, ald, nafld	M	292	0.89	100	78	115
de Lédinghen et al. 2012(70)	nafld, hcv, ald, other	M	318	0.93	87	91	112
Shen et al. 2014 (71)	nafld, hbv	M	310	0.88	92	79	189
Kumar et al. 2013 (72)	hbv, hcv, nafld	M	305	0.91	71	92	317
Myers et al. 2012 (73)	hepatitis, nafld, other	M	283	0.70	94	47	153
Chan et al. 2014 (74)	nafld, control	M	281	0.75	100	53	101
Imajo et al. 2016 (75)	nafld, control	M	302	0.70	64.3	73.6	127
Lupsor-Platon et al. 2015 (76)	hcv, hbv, nafld, other cld	M	294	0.83	83.3	82.5	201

#### **NAFLD** et atteintes Cardiovasculaires

#### Pathogénèse probable des atteintes cardiovasculaires chez les patients NAFLD

Une partie des études citées ci-après semblent montrer un lien indépendant entre la NAFLD et l'augmentation des évènements cardiovasculaires.

La pathogénèse liant les évènements cardiovasculaires à la NAFLD semble être multifactorielle. Mais une question se pose quant à la physiopathologie reliant les deux entités, est-ce que la NAFLD est associée aux évènements cardio-vasculaires car ils partagent les mêmes facteurs de risques ou la NAFLD est un acteur dans l'apparition d'évènements cardio-vasculaires indépendamment de ces mêmes facteurs de risques?

L'interrelation entre la NAFLD, l'obésité abdominale et l'insulinorésistance rend très difficile la distinction de la relation causale impliquant l'apparition d'évènements cardiovasculaires chez les patients NAFLD.

Les mécanismes biologiques potentiellement impliqués dans la physiopathologie cardiovasculaire pour la NAFLD ont probablement leur origine dans l'extension du tissu adipeux notamment dans le foie. Celui-ci est autant la cible de ce phénomène qu'un acteur de la production de molécules amplifiant les dommages artériels.

#### Insulinorésistance

La présence de graisse dans le foie est un facteur prédictif indépendant important de l'insulinorésistance au niveau des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie lui-même (77).

Il semble qu'il existe un lien proportionnel entre le degré d'atteinte stéatosique hépatique, l'inflammation hépatique et l'apparition d'évènements cardiovasculaires (78,79). Le développement et la progression de l'insulinorésistance joue un rôle important dans l'initiation et le développement de la NAFLD. Son rôle dans la pathogénèse cardio-vasculaire est bien étudié, notamment par la dysfonction endothéliale, la dyslipidémie, l'hypercoagulabilité, l'inflammation, et l'athérosclérose) (80).

#### Graisse viscérale

Le tissu adipeux viscéral est en corrélation certaine avec la présence de graisse dans le foie (81).

Les études montrent que l'augmentation de la graisse viscérale est indépendamment associée avec l'insulinorésistance et la dyslipidémie entre autres, association qui majore le risque cardiovasculaire (quel que soit le statut diabétique) (82).

Le mécanisme amenant à l'apparition d'évènements cardiovasculaires n'est pas encore clair. La graisse viscérale présente dans la NAFLD pourrait être la source de sécrétions de facteurs pathogènes ou alors agirait par l'intermédiaire de l'insulinorésistance, le plus probable étant l'association des deux (83).

#### L'inflammation

Le foie joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation. Il est producteur et cible de plusieurs facteurs inflammatoires. Par exemple, la CRP produite principalement par le foie est un marqueur inflammatoire qui est un prédicteur indépendant de l'apparition d'évènements cardiovasculaires (84). Dans une des études de Targher et al, il est montré que les patients NASH ont une augmentation significative de leur CRP (85).

Il existe une relation similaire avec d'autres marqueurs de l'inflammation comme l'Il-6 et le TNF- $\alpha$  (39).

#### La dyslipidémie

La NAFLD est caractérisée par un profil lipidique qui est fortement corrélé à l'apparition d'évènement cardiovasculaire (86).

#### NAFLD et évènements cardiovasculaires

De nombreuses études ont montré une augmentation des évènements cardiovasculaires chez les patients NAFLD.

La NAFLD est la cause la plus commune d'augmentation des enzymes hépatiques dans les pays développés (1).

Certaines études épidémiologiques ont utilisé l'augmentation des enzymes hépatiques comme marqueurs de NAFLD. Les résultats montrent une augmentation de la mortalité liée à des évènements cardiovasculaires chez les patients ayant une élévation des GGT sur une durée moyenne de 12 ans de suivi (87–89).

Les transaminases ont été décrites comme étant un marqueur plus pertinent concernant l'atteinte par NAFLD que les GGT (90).

De manière similaire, plusieurs études épidémiologiques ont mis en relation un taux élevé d'ALAT et l'augmentation de la mortalité liée à des évènements cardiovasculaires (91–93). Toutefois, la corrélation entre l'augmentation des enzymes hépatiques et les maladies cardiovasculaires dans ces études peut être expliquée par leur association significative avec l'insulinorésistance qui elle-même est un facteur de risque cardiovasculaire (94).

De plus les enzymes hépatiques seules ne suffisent pas à définir la stéatose hépatique, l'intérêt de ces études montre plus une tendance qu'une relation à proprement parler entre la NAFLD et les maladies cardiovasculaires.

D'autres études ont employé l'échographie comme moyen principal diagnostic pour la NAFLD. Notamment trois études prospectives avec une population étudiée importante montre une association entre la NAFLD et l'apparition d'événements cardiovasculaires (95–97).

La première de ces études concerne une population particulière, il s'agit de diabétiques déjà suivi n'ayant pas d'antécédent cardiovasculaire. Sur 2103 patients, 384 ont présenté un évènement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, décès de cause cardiovasculaire) sur un suivi de 6.5 années. La NAFLD diagnostiquée par un échographiste confirmé, est associée à une augmentation de l'incidence d'évènement

cardiovasculaire (hazard ratio [HR] 2.01 [95% CI 1.4–2.9]) Cette association est, selon l'étude, indépendante des facteurs de risques cardiovasculaires classiques. Il est par ailleurs intéressant de noter que 86% des patients NAFLD avaient des taux enzymatiques hépatiques normaux.

Dans l'étude prospective de Hamaguchi et al, 1637 patients sains ont été suivis pendant 5 ans. 19% d'entre eux présentaient des critères de NAFLD à l'échographie. Les résultats ont montré que 5.2% du groupe NAFLD ont été victimes d'un évènement cardiovasculaire contre 1% dans le groupe non NAFLD (p<0.001). Après analyses multivariées, l'association entre la NAFLD et l'apparition d'un évènement cardiovasculaire est indépendante également des facteurs de risques cardiovasculaires conventionnels ainsi que du syndrome métabolique (également analysé dans l'étude).

L'étude de Haring et al. est plus ambiguë quant à la définition de la NAFLD. Le but premier de l'étude est de rechercher une association entre l'élévation des GGT et les évènements cardiovasculaires et d'identifier l'importance des résultats échographiques hépatiques dans cette association. 4160 patients ont été inclus, après 7.3 années de suivis, les résultats montrent que l'élévation des GGT était associée avec un risque de mortalité accru chez les hommes uniquement, et que cette association était plus importante chez les hommes présentant une stéatose hépatique (HR à 1.98 IC 95% 1.21-3.27 contre HR 1.49 95% IC 1.08-2.05 pour l'ensemble des hommes).

Ces études, à l'instar de celles utilisant uniquement l'élévation des enzymes hépatiques, semblent montrer que la NAFLD est un indicateur de l'apparition d'évènement cardiovasculaire.

Néanmoins, ces études sont limitées par l'utilisation de l'échographie comme principal outil diagnostic. Comme cité auparavant, la sensibilité de l'échographie hépatique concernant la stéatose hépatique varie entre 60 et 94% et la spécificité entre 66 et 95% selon les études (63).

L'échographie présente comme principal défaut le facteur opérateur-dépendant. En effet, dans une étude rétrospective concernant la pathologie stéatosique, 168 patients furent chacun évalués échographiquement par trois radiologues expérimentés. L'évaluation fut renouvelée un mois plus tard, le taux moyen de variabilité inter et intra opérateur concernant la présence d'une évolution de la stéatose était de 72 et de 76% respectivement. Le taux intra-opérateur concernant la sévérité de la stéatose variait entre 55% et 68% (64).

Ces résultats sont concordants avec ceux d'une autre étude évaluant la corrélation entre l'évaluation de la stéatose hépatique par analyse histologique après biopsie, par résonnance magnétique et par échographie. Leur conclusion est que l'échographie n'est pas fiable dans la discrimination des altérations de la stéatose pour la NAFLD (98).

D'autres études utilisant le « gold standard » qui est la ponction biopsie hépatique, montrent également une augmentation significative du taux de mortalité due à des causes cardio-vasculaires. Il est à noter que les patients NASH, contrairement aux patients avec une simple stéatose, ont un taux de survie réduit.

Les études citées ci-dessus ainsi que d'autres résumées dans le tableau suivant utilisent différents moyens diagnostics de la NAFLD. Certains moyens sont insuffisants pour définir correctement la population NAFLD comme les enzymes hépatiques ou l'échographie hépatique. Même la biopsie hépatique est partiellement remise en cause. Une étude concernant 51 patients ayant chacun eu deux biopsies hépatiques montre des discordances concernant l'évaluation de la sévérité du stade de NAFLD (99). De plus, certains résultats, notamment ceux de Lazo et al, (57) sont en contradiction avec la majorité des autres études. Il est difficile dans ce cadre d'émettre une conclusion même s'il semble que la NAFLD joue un rôle indépendant dans l'apparition d'évènements cardiovasculaires.

#### Tableau 3. NAFLD et risque cardiovasculaire

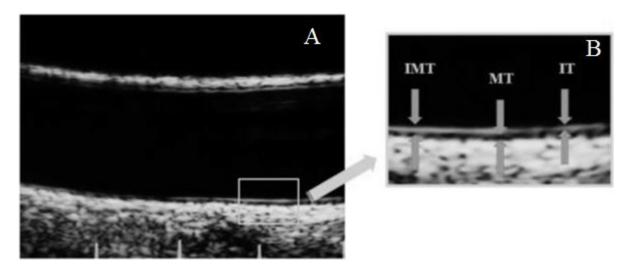
Auteurs	Caractéristiques de l'étude	Méthode diagnostic NAFLD	Résultats/ NAFLD	Estimation du risque	
<b>Ruttman et al. 2005</b> (87)	Cohorte autrichienne n=163944 suivi 12 ans	Taux de GGT	Augmentation mortalité cause CV indépendamment FRCV	HR 1.66 (1.4-1.98) homme HR 1.64 (1.36-1.97) femme	
Wannamethee et al. 1995 (88)	Cohorte britannique uniquement hommes n=7613, suivi 11.5 ans	Taux de GGT	Augmentation mortalité cause CV indépendamment FRCV	RR 1.42 (1.12-1.8)	
Lee et al. 2006 (89)	Cohorte finnoise n=28838, suivi 11.9 ans	Taux de GGT	Augmentation mortalité cause CV indépendamment FRCV	HR 1.2 (1.1-1.31) homme HR 1.14 (1.03-1.27)	
Fraser et al. 2008 (100)	Meta-analyse de 10 cohortes	Taux de GGT	Augmentation mortalité cause CV après ajustement aux FRCV	HR 1.34 (1.22-1.48)	
<b>Schindhelm et al. 2007</b> (91)	Cohorte néerlandaise n=1439, suivi 10 ans	Taux ALAT	Augmentation mortalité cause CV indépendamment FRCV	HR 1.88 (1.21-2.92)	
<b>Dunn et al. 2008</b> (92)	Cohorte américaine n=7574, suivi 8.7 ans	Taux ALAT	Augmentation mortalité CV dans groupe 45-54 ans indpt des FRCV	HR 8.15 (2.00-33.20)	
Yun et al. 2009 (93)	Cohorte coréenne du sud n=37085, suivi 5 ans	Taux ALAT	Augmentation mortalité cause CV indpdt FRCV	RR 2.26 (1.22-4.19)	
<b>Targher et al. 2007</b> (95)	Cohorte italienne de diabétiques n=2103, suivi 6.5 ans	Echographie	Augmentation des eCV	HR 1.87 (1.21-2.64)	
Hamaguchi et al. 2007 (96)	Cohorte japonaise n=1637, suivi 5.8 ans	Echographie	Augmentation eCV indpdt frcv	OR 4.12 (1.58-10.75)	
Adams et al. 2010 (59)	Cohorte américaine de diabétiques n=420 suivi 7.6 ans	Echographie pour la majorité sinon biopsie	Augmentation du taux de mortalité mais non lié aux eCV	HR 1.10 (0.4-3.1)	
<b>Lazo et al. 2011</b> (57)	Cohorte américaine n=11371 suivi 14.5 ans	Echographie	Non associé à augmentation de la mortalité	HR 0.86 (0.67-1.12)	
<b>Zhou et al. 2012</b> (101)	Cohorte chinoise n=3324 suivi 4 ans	Echographie	Augmentation de la mortalité liée aux eCV	HR 3.27 (1.51-7.07) non ajusté	
El Azeem et al. 2013 (102)	Cohorte égyptienne n= 1150 suivi 3 ans	Echographie	NAFLD associé à augmentation des eCV non létaux	OR 3.46 (2.51-4.76) non ajusté	

Pisto et al. 2014 (103)	Cohorte finnoise	Echographie	Associée à augmentation de la	HR 2.4 (1.7-3.39) non ajusté
	n=988 suivi 17.7 ans		mortalité due aux eCV	
Wong et al. 2016 (104)	Cohorte chinoise	Echographie	Non associé aux eCV	HR 0.9 (0.69-1.18)
	n=612 suivi 6 ans			
<b>Moon et al. 2015</b> (105)	Cohorte coréenne du sud (homme)	Echographie et TEP	NAFLD associé à imagerie en faveur	OR 2.12 (1.10-4.07)
	n=755 Suivi 4.2 ans	scan	d'atteinte carotidienne	
Kim et al. 2013 (58)	Cohorte américaine	Echographie	NAFLD non associée à augmentation	HR 0.75 (0.56-1.01)
	n=11 154 suivi 14.5 ans		de la mortalité.	
Pickhardt et al. 2014	Cohorte américaine	TDM	non indépendamment associée à des	OR 1.11 (0.55-2.23)
(106)	n= 4412 suivi 7.5 ans		eCV non létaux	
Söderbergh et al. 2010	Cohorte suédoise,	Biopsie hépatique	Augmentation mortalité totale et liée	SMR 1.69 (1024-2.25)
(56)	n=118, suivi 24 ans		aux eCV	
<b>Ekstedt et al. 2015</b> (107)	Cohorte NAFLD suédoise	Biopsie hépatique	Augmentation de la mortalité totale et	HR 4.36 (2.29-8.29)
	n=229 suivi 26.4 ans		liée aux eCV	
Fracanzani et al. 2016	Cohorte NAFLD italienne	Biopsie hépatique et	Association indépendante avec eCV	HR 1.99 (1.01-3.91)
(108)	n=125 suivi 10 ans	échographie pour la	non létaux	
		population contrôle		

CV : cardiovasculaire ; FRCV : facteurs de risques cardiovasculaires ; indpt : indépendamment ; eCV : évènements cardiovasculaires

#### NAFLD et Epaisseur Intima-Média

L'épaisseur intima-média (EIM) est une mesure réalisée par échographie en mode B. L'EIM est la mesure de la double ligne visualisé sur les deux parois de l'artère carotide commune. Ces deux lignes parallèles sont composées de deux entités anatomiques qui sont les interfaces intraluminales-intima et media-adventice (109).



Mesure séparée d'EIM carotidien. A : Plan longitudinal de l'artère carotide commune montrant les doubles lignes de part et d'autres de la paroi vasculaire. B :IMT : Intima-media thickness ou EIM, MT : Media thickness ou épaisseur de la média, IT : Intima thickness ou épaisseur de l'intima (110).

La détection non invasive de l'augmentation de l'EIM de la carotide est acceptée comme un marqueur de risque cardiovasculaire. L'augmentation de ce rapport est corrélée à l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux, aux infarctus du myocarde ainsi qu'aux artériopathies périphériques (111–113).

La présence de plaque au niveau carotidien est également un marqueur de risque cardiovasculaire (114). La plaque est une structure d'adhérence focale qui « empiète » dans la lumière artérielle d'au moins 0.5mm ou de 50% de l'épaisseur intima-média adjacente ou alors une structure d'une épaisseur de plus de 1.5mm mesurée de l'interface intraluminale-intima à l'interface média-adventice (115).

De nombreuses études faites sur des populations de différentes origines ont montré que la NAFLD est un facteur prédictif d'une augmentation de l'EIM de la carotide indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires « classiques » (78,108,116–122).

En 2006, Targher et al, montre dans une étude cas-témoin que l'EIM des patients NAFLD est plus important que dans la population contrôle, (1.14 +/- 0.20 vs. 0.82 +/- 0.12 mm). Cette étude est d'autant plus intéressante car elle montre que l'EIM carotidien est fortement associé au degré de stéatose hépatique, à l'inflammation et à la fibrose chez les patients NAFLD (p<0.001 pour tous les critères) (78).

Cette même étude avec celle de Aygun et al, sont les seules à utiliser la biopsie hépatique chez tous leurs sujets pour confirmer le diagnostic de NAFLD (78,116).

La sévérité de la stéatose hépatique est également mise en exergue dans l'étude de Volzke et al, mais les sujets n'entrent pas tous dans les critères diagnostics de NAFLD du fait de leur consommation d'alcool dépassant les normes établies (123).

D'autres études ont des résultats similaires mais la NAFLD n'est pas un facteur indépendant, il est associé au syndrome métabolique (124,125), à l'insulinorésistance (126) et à l'augmentation du taux de transaminases hépatiques (127).

Enfin d'autres études ne trouvent pas de relation entre la NAFLD et l'EIM carotidien. L'âge et le syndrome métabolique sont les seuls facteurs indépendants montrant une majoration de l'EIM carotidien (128–130).

La nature de la relation entre la NAFLD et l'apparition d'évènements cardiovasculaires semble encore incertaine. La question posée initialement de l'indépendance ou non de la relation NAFLD/facteurs de risques cardiovasculaire prend ici tout son sens.

Tableau 4. NAFLD et EIM

Auteurs	n	Cohorte	Diagnostic NAFLD	Prédicteurs indépendants de l'EIM augmentée
<b>Brea et al 2005</b> (117)	80	NAFLD et population contrôle appariée	Echo	NAFLD, âge, ferritine
<b>Volzke et al 2005</b> (123)	4222	Echantillon population allemande	Echo	Stéatose (non ajusté aux FRCV)
<b>Lonardo et al 2006</b> (128)	449	NAFLD vs population	Echo	Age
<b>Targher et al 2006</b> (78)	145	NAFLD vs population saine contrôle appariée	Biopsie	Sévérité histologique de la NAFLD
<b>Targher et al 2006</b> (130)	200	NAFLD + diabète type 2 vs diabète type 2	Echo	Age et syndrome métabolique
<b>Aygun et al 2008</b> (116)	80	NAFLD vs population saine contrôlé appariée	biopsie	NAFLD et IMC
Fracanzani et al 2008 (131)	375	NAFLD et population contrôle appariée	Echo/biop	NAFLD, âge et HTA
Kim et al 2009 (125)	1021	Étude transversale	Echo	Syndrome métabolique
<b>Petit et al 2009</b> (129)	101	Diabète de type 2	SRM	Age, pas d'association avec NAFLD
<b>Ramilli et al 2009</b> (118)	154	Population adressée pour échographie abdominale	Echo	NAFLD
Wang et al 2009 (127)	170	Sujets sains	Echo	Taux d'ALAT
<b>Salvi et al 2010</b> (124)	220	NAFLD vs Contrôle sains	Echo	Syndrome métabolique
<b>Mohammadi et al 2011</b> (119)	149	Population NAFLD vs échantillon apparié	Echo	NAFLD
Neri et al 2011 (132)	90	Hémodialysé chronique avec stéatose et contrôle sains	Echo/biop	Stade histologique de stéatose
<b>Valenti et al 2011</b> (133)	506	NAFLD	Echo	PAS, glycémie, LDL, tdt, âge, ferritine
<b>Huang et al 2012</b> (120)	8632	Echantillon population chinoise	Echo	NAFLD
Kang et al 2012 (121)	633	NAFLD non diabétique vs non diabétique	Echo	NAFLD
<b>Thakur et al 2012</b> (122)	80	NAFLD non diabétique, contrôle sain	Echo	NAFLD
Kim et al 2013 (134)	769	Sujets sains	Echo	Taux ALAT élevé chez les femmes NAFLD
<b>Petta et al 2013</b> (135)	429	NAFLD	Biopsie	PNPLA3 polymorphisme chez patients jeunes
Kim et al 2014 (126)	4437	Diabète type 2	Echo	NAFLD avec résistance à l'insuline

Echo : échographie ; biop : biopsie ; FRCV : facteurs de risques cardiovasculaires ; IMC : indice de masse corporelle ; SRM : spectroscopie par résonnance magnétique ;

PAS : pression artérielle systémique ; tdt : tour de taille

# DEUXIEME PARTIE: L'ETUDE

#### **Objectifs**

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de l'association entre la NAFLD et certains marqueurs d'atteinte vasculaire (plaques athéroscléreuses, épaisseur intima-média, indice de pression systolique et diamètre de l'aorte abdominale) chez les patients présentant au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires « classiques ».

L'objectif secondaire était de définir l'indépendance ou non de la NAFLD avec les facteurs de risques cardiovasculaires et si celle-ci rajoute un risque aux facteurs de risques dits « classiques ».

#### Patients et méthodes

#### Les patients

Il s'agit d'une étude cas-témoin monocentrique réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux dans le Centre d'Exploration, de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose (CEPTA) (Professeur COUFFINHAL, Hôpital Haut-Lévêque) et dans le service de gastro-entérologie et hépatologie (Professeur DE LEDINGHEN, Hôpital Haut-Lévêque).

#### Sélection des cas

Les patients provenaient du service de gastro-entérologie et hépatologie du professeur DELEDINGHEN.

Il s'agissait de patients dont le diagnostic de NAFLD reposait notamment sur la réalisation systématique d'une élastométrie impulsionnelle avec CAP. Tous les patients avaient un CAP de plus de 300 dB/m, ils avaient donc selon les études environ plus de 30% de stéatose hépatique.

La consommation d'alcool était nulle ou inférieure aux normes de la définition de NAFLD. Ces patients ont bénéficié d'un suivi au long cours pour cette pathologie. Parmi eux, les patients ayant au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires ont été adressés au CEPTA pour évaluation de leur risque cardiovasculaire. Les patients ayant d'autres pathologies hépatiques ou ayant eu un évènement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, ischémie des membres inférieurs) ont été exclus.

## Sélection des témoins

Les patients sélectionnés provenaient du CEPTA. Ceux-ci ont été pris au hasard et adressés au service de gastro-entérologie et hépatologie pour réalisation d'une élastométrie impulsionnelle (FibroScan®) et de la technique CAP. Les patients ayant au minimum deux facteurs de risques cardiovasculaires et un résultat au CAP inférieur à 250 dB/m ont été sélectionnés. Ces patients avaient donc en fonction des différentes études moins de 10% de stéatose hépatique. Les patients ayant eu un évènement cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, ischémie des membres inférieurs) ont été exclus.

## Recueil des données

# - données cliniques :

Les paramètres cliniques suivants étaient recueillis : âge, sexe, poids, taille, index de masse corporelle (IMC), tour de taille. Les antécédents ou l'existence d'un diabète, présence d'une hypertension artérielle, présence d'une dyslipidémie, tabagisme (en paquets-année), antécédents cardio-vasculaires, consommation d'alcool (en verres par semaine) et activité physique (patient sédentaire ou non) ont été également recueillis.

#### - données biologiques :

Les paramètres biologiques suivants ont été analysés : HbA1c, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides, cholestérol total, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, taux de prothrombine, plaquettes, CRP, fibrinogène.

#### - bilan cardiovasculaire:

Les résultats des examens suivants ont été recueillis :

- échographie des troncs supra-aortique avec mesure de l'EIM et recherche de plaques athéromateuses, examen réalisé par les échographistes du CEPTA.
- mesure des index de pression systolique (IPS), examen réalisé par un infirmier expérimenté. Un IPS inférieur à 0.9 est un marqueur de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et indique également un risque d'apparition d'évènements cardiovasculaires. (136)
  - Mesure du diamètre de l'aorte abdominale

Les facteurs de risques cardiovasculaires ont été listés et comptés :

- facteurs non modifiables : âge et sexe : plus de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme ; les antécédents familiaux d'évènements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral et infarctus myocardique avant 55 ans pour le père et 65 ans pour la mère)
- facteurs modifiables : tabagisme actif ou arrêt du tabac inférieur à 3 ans ; hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète.

Un facteur de risque modifiable était compté si :

- pour l'hypertension : présence d'au moins un traitement hypertenseur artériel ou la moyenne des pressions artérielles lors du séjour était supérieure à 140 mmHg pour la pression systolique et 90 mmHg pour la pression diastolique.
  - pour la dyslipidémie : présence d'un traitement hypocholestérolémiant.
  - pour le diabète : présence d'un traitement antidiabétique.
- évaluation de la stéatose hépatique par CAP :

Examen réalisé au centre d'investigation de la fibrose (CIF) du service de gastro-entérologie et hépatique. Les examens ont été réalisés par des Infirmières Diplômées d'Etat, formées et ayant une expérience de l'élastométrie impulsionnelle et du CAP via le FibroScan®.(137)

## **Analyses statistiques**

Les résultats sont exprimés en moyennes avec écart-type pour les variables continues et en fréquences pour les variables qualitatives. Les moyennes ont été comparées par les tests t de Student et les fréquences par le test du X2 et le test de Fisher. Le risque alpha utilisé est de 0.05.

#### Résultats

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biochimiques des patients avec NAFLD et des patients contrôles sont présentées dans le tableau suivant. Il n'y a pas de différence statistique entre les deux groupes concernant l'âge, le sexe, l'IMC, la circonférence abdominale, le nombre de facteurs de risques, le bilan lipidique, l'HbA1c ainsi que la pression artérielle moyenne. Il existe une différence statistique au niveau du bilan hépatique. Concernant les transaminases, chez le groupe de patients NAFLD, il existe une élévation des ALAT supérieure au groupe contrôle et des ASAT inférieure au groupe contrôle; pour l'aminoacyltransférase, il existe une élévation des  $\gamma$ -GT chez le groupe de patients NAFLD supérieure au groupe contrôle.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients NAFLD et contrôles

Caractéristiques	Patients (n=39)	Contrôles (n=41)	P value	
Sexe (M/F)	24/15	24/15 28/13		
Age (années)	55.7 ± 10.8	$56.4 \pm 10.4$	0.77	
IMC (kg/m²)	$32.9 \pm 5.4$	$30.8 \pm 5.1$	0.07	
Tour de taille (cm)	109.2 ± 10.3	106.4 ± 12.2	0.26	
Nombre de FRCV	$2.8 \pm 0.8$	$2.8 \pm 0.6$	0.92	
Cholestérol HDL (g/L)	$1.3\pm0.45$	$1.28 \pm 0.52$	0.73	
Cholestérol LDL (g/L)	$0.5 \pm 0.2$	$0.48 \pm 0.11$	0.74	
Triglycérides (g/L)	$2.3 \pm 1.4$	2.7 ± 1.6	0.23	
ALAT (UI/L)	$63.2 \pm 53.4$	43.3 ± 26.6	0.04	
ASAT (UI/L)	$50.6 \pm 35.5$	106.4 ± 12.2	0.003 10-9	
Gamma GT (UI/L)	120.2 ± 125.7	66.4 ± 60.8	0.019	
HbA1c (%)	6.7 ± 0.95	7 ± 1.58	0.24	
PAM (mmHg)	90.8 ± 12.9	91.4 ± 11.4	0.81	
CAP (dB/m)	>300	<250		

# Facteurs de risques cardiovasculaires classiques :

Comme vu dans le tableau précèdent, il n'existe pas de différence du nombre de facteurs de risques cardiovasculaires classiques entre les deux groupes. La répartition de ceux-ci est schématisée dans la figure ci-dessous.

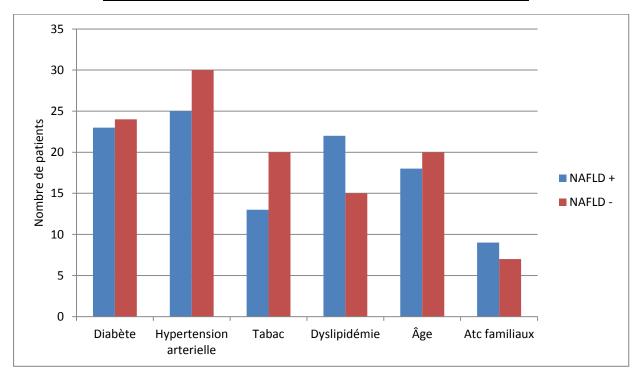


Figure 2. Répartition des facteurs de risques cardiovasculaires

Après tests statistiques, on observe qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes pour tous les facteurs de risques (diabète : p=0.96 ; hypertension artérielle : p=0.38 ; tabac : p=0.16 ; dyslipidémie : p=0.07 ; âge : p=0.81 et antécédent familiaux : p=0.5).

Tableau 6. Evaluation de la maladie vasculaire chez les patients NAFLD

	Patients NAFLD Contrôles		Test Statistique	
Diamètre de l'aorte	17.2 mm	17.5 mm	p=0.59	
IPS < 0.9	5.1%	7.3%	Non significatif	
EIM droite	0.61 +/- 0.13 mm	0.67 +/- 0.16 mm	p=0.09	
EIM gauche	0.61 +/- 0.12 mm	0.67 +/- 0.13 mm	p=0.071	
Plaques athéroscléreuse	43.6%	19.5%	p=0.02	

#### Diamètre de l'aorte abdominale

Le diamètre de l'aorte abdominale est un marqueur d'athérosclérose, celui-ci peut être augmenté lors de la présence des facteurs de risques cardiovasculaires classiques (surtout le tabac) et notamment en cas d'insuffisance rénale (138,139). La valeur normale du diamètre de l'aorte abdominale sous-rénale est de 18 mm +/- 4 mm.

Nous avons pu mesurer l'aorte abdominale chez 34 patients dans le groupe NAFLD et 37 patients dans le groupe contrôle.

Seul un patient dans le groupe contrôle dépassait les normes avec un diamètre de 23 mm. La moyenne des diamètres de l'aorte abdominale chez les patients NAFLD était de 17.2mm et de 17.5 chez les patients contrôles, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes avec p=0.59 (IC 95%[.1.15; 0.66]).

## *Index de pression systolique*

Seul 2 patients dans le groupe NAFLD et 3 patients dans le groupe contrôle ont un IPS inférieur à 0.9. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes avec un p value à 1 (Odds Ratio à 1.4 ; intervalle de confiance à 95% [0.157 ; 18.331])

# Epaisseur Intima-Média

La valeur moyenne de l'épaisseur intima-média carotidien droit des patients NAFLD est de 0.61 +/-0.13mm et de 0.67 +/-0.16mm chez les patients contrôles. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la valeur moyenne de l'EIM droite (p=0.09 avec intervalle de confiance à 95% [-0.1206; 0.0096]).

La valeur moyenne de l'EIM carotidien gauche chez les patients NAFLD est de 0.62 +/-0.12mm et de 0.67 +/-0.13mm chez les patients contrôles. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la valeur moyenne de l'EIM gauche (p=0.071 IC 95% [-0.1111; 0.0047]).

## Plaques carotidiennes

La fréquence de présence de plaques carotidiennes chez le groupe NAFLD est de 43.6% et de 19.5% chez les patients non NAFLD. Il existe une différence significative avec p=0.02

Le pourcentage de sténose des plaques carotidiennes est schématisé ci-dessous.

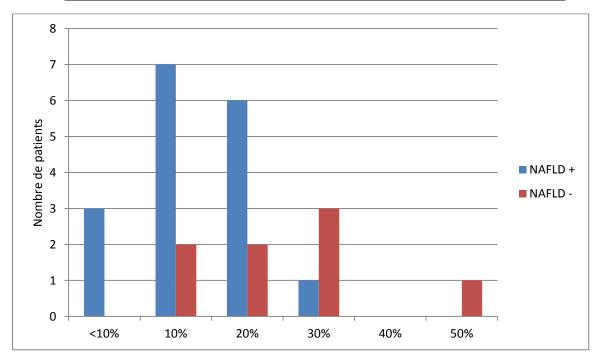


Figure 3. Répartition et pourcentage de sténose des plaques carotidiennes

Pour les patients chez qui nous avons observé la présence de plaques, la moyenne du pourcentage de sténose des plaques dans le groupe NAFLD est de 13.8% alors qu'il est de 25% dans le groupe contrôle (si l'on considère que la valeur moyenne de la sténose est de 5% pour les 3 patients dont la sténose est inférieure à 10%). Le résultat du test t de Student dans ce groupe restreint de patients ne montre pas de différence significative entre les deux groupes avec une valeur p légèrement supérieur à 0.05 (p=0.05007256 avec IC à 95% [-22.3573; 0.0044]).

#### **Discussion**

Dans notre étude, nous avons étudié le retentissement vasculaire (plaques athéroscléreuses, épaisseur intima-média, IPS et diamètre de l'aorte) chez les patients ayant plus de deux facteurs de risques cardiovasculaires avec ou sans NAFLD et nous avons recherché l'existence d'un lien entre l'atteinte vasculaire et l'atteinte hépatique.

Les deux groupes de patients étudiés étaient identiques pour l'âge, le sexe et le nombre de facteurs de risques cardiovasculaires, seule la présence de NAFLD (ainsi que le bilan hépatique) permet de les distinguer.

Nous n'avons pas trouvé de différence dans la répartition des facteurs de risques cardiovasculaires. Les marqueurs du retentissement vasculaire (EIM, IPS et diamètre de l'aorte) étaient également similaires dans les deux groupes. La présence de plaque semblait plus importante chez le groupe NAFLD mais ceci doit être relativisé lorsque l'on met en perspective la moyenne des sténoses des plaques athérosclérotiques.

Sur ce petit échantillon bien phénotypé, la NAFLD n'apparait pas être un risque supplémentaire de maladie vasculaire.

Dans la littérature, les études mettant en valeur la NAFLD comme risque de la maladie vasculaire utilisent notamment la comparaison des EIM. Le simple fait de trouver une différence significative statistiquement des moyennes des EIM entre les différents groupes étudiés permettait aux auteurs de mettre en avant la NAFLD comme risque supplémentaire ou même indépendant de la maladie vasculaire. Une des premières questions et difficultés lors de la réalisation de notre étude fut la signification de la valeur des EIM trouvées chez les patients. En effet, plusieurs études montrent que les valeurs des EIM peuvent être différentes dans les populations normales(140,141), et que des EIM basses pouvaient être aussi associées à une augmentation d'apparition d'évènements cardio-vasculaires.

Dans la conférence de consensus concernant les EIM et les plaques carotidiennes (115), il est intéressant de noter qu'en fonction de l'âge et du nombre de facteur de risque, les valeurs seuils significatives de l'EIM sont différentes.

La plupart des études concernant la NAFLD utilisent la moyenne ou la médiane des EIM observées dans les différents groupes afin de pouvoir réaliser leurs tests statistiques. Nous

avons opté pour une comparaison des deux moyennes. La médiane étant généralement utilisée lorsque les études avaient pour matériel une population générale qui était divisée secondairement.

Dans ces études, dix d'entre elles montrent une différence significative entre les EIM des différents groupes. Après avoir éliminé celle qui ne présentait pas les chiffres des différentes moyennes observées (121), nous avons résumé dans le tableau suivant les différentes mesures d'épaisseur intima-média.

Tableau 7. Etudes positives et différentiel d'EIM

Etudes	n	Moyenne EIM NAFLD + (mm)	Moyenne EIM NAFLD - (mm)	Différentiel (mm)
Bréa (117)	80	0.7	0.54	0.16
<b>Thakur</b> (122)	80	0.6	0.523	0.077
<b>Aygun</b> (116)	80	0.646	0.544	0.102
Targher (78)	145	1.14	0.82	0.32
Mohammadi(119)	149	0.65	0.55	0.1
Ramilli (118)	154	0.84	0.71	0.13
Francanzani(131)	375	0.89	0.64	0.25
Kim (126)	4437	0.844	0.786	0.058
<b>Huang</b> (120)	8632	0.594	0.579	0.015

Le différentiel entre les EIM mesurées est relativement bas. La signification de ce différentiel est difficile à évaluer quant au risque cardiovasculaire. En effet, il dépend de l'âge et du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (115).

Il est à noter que l'équipe de Targher est celle qui trouve une différence entre les EIM des deux groupes NAFLD + et NAFLD - le plus important avec 0.32 mm. Comme dans les autres études regroupées dans le tableau ci-dessus, les valeurs des EIM ne sont pas mises en perspectives avec l'âge, le sexe et le nombre de facteurs de risques cardiovasculaires des patients. Cet auteur et son équipe sont très actifs sur le sujet et tendent à donner à la NAFLD une place centrale en tant que facteur à part entière concernant les maladies cardiovasculaires et récemment les atteintes rénales chroniques (142).

Une autre difficulté ou plus précisément une autre question, est l'intérêt de l'EIM en tant que telle. Beaucoup d'études ont pour objet l'athérosclérose. Il est difficile pour des raisons économiques et de temps de suivre de larges populations pour une longue durée de temps. L'EIM est le substitut ou le marqueur intermédiaire le plus étudié pour la stratification des risques cardiovasculaires et celui-ci est validé par plusieurs institutions et autorités médicales (143). Mais quelques études remettent en cause l'intérêt de l'EIM et ce marqueur n'apporterait pas plus d'informations que le simple calcul du score de Framingham (144-147). Selon les recommandations des sociétés américaines (American College of Cardiology et American Heart Association), la mesure de l'EIM pour l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients en prévention primaire est une méthode à faible niveau de preuve (148). En réponse à ces recommandations, Naqvi et al, (114) montrent que le questionnement autour de l'intérêt de l'EIM réside dans l'absence d'une méthodologie commune aux études utilisant ce marqueur d'athérosclérose. Cette même étude montre que la prise en compte des caractéristiques de plaques carotidiennes associé au calcul de l'EIM serait plus efficace quant à l'évaluation du risque cardiovasculaire (114). L'échographie des troncs supra-aortiques et le calcul de l'EIM restent un moyen largement utilisé et serait légèrement plus performant que les seuls scores de risques (149), notamment pour une meilleure discrimination entre les différents niveaux de risques (150).

Toutefois, le résultat montrant une présence de plaque significativement supérieure chez les patients NAFLD (43.6% vs 19.5%) apparait paradoxal. En effet, il semble remettre en cause les résultats précédents (nombres de facteurs de risque et type de facteurs équivalent, EIM, diamètre de l'aorte abdominale et IPS) qui tendent à montrer une similarité concernant les marqueurs d'athérosclérose entre les deux groupes de patients.

La transition entre l'augmentation de l'EIM et la présence de plaque est arbitrairement définie, le débat persiste pour savoir si l'augmentation de l'EIM et l'apparition de plaque est un phénomène continu (151) ou si les deux phénomènes sont distincts (152).

Quoi qu'il en soit, la formation de plaque est une manifestation de l'athérosclérose et sa présence est évidement un marqueur de risque d'apparition d'évènements cardiovasculaires. Une meta-analyse incluant 54 336 patients a montré que les plaques carotidiennes quand elles sont comparées à l'EIM ont une meilleure précision pour la prédiction de l'atteinte des artères coronaires et de l'infarctus du myocarde (153). Après ajustement aux facteurs de risques

cardiovasculaires classiques, l'évaluation de présence de plaque serait 35% supérieure à la mesure de l'EIM pour le pronostic d'apparition d'évènement cardiovasculaire (153,154).

Il semble que la méthodologie concernant la mesure de l'EIM soit primordiale, par exemple, la mesure de l'EIM au niveau distal de l'artère carotidienne commune ne prédit pas l'infarctus du myocarde alors que celle au niveau du bulbe carotidien est prédictive de cet évènement (155).

La signification de la présence de plaque athéromateuse dans le groupe NAFLD est à pondérer avec la moyenne des sténoses dans le groupe restreint de patients chez qui l'on a objectivé des plaques. Il est à noter que notre étude n'a pas été conçue de manière optimale pour objectiver une différence de présence et de type de plaque au niveau carotidien. La seule présence d'un patient avec une sténose de 50% suffit à infléchir considérablement les résultats des tests statistiques. Un nombre de patients plus important aurait été souhaitable dans cette optique.

L'autre outil utilisé dans notre étude était le CAP via l'élastométrie impulsionnelle hépatique. À notre connaissance aucune étude n'a utilisé le CAP comme outil diagnostic pour la NAFLD dans la perspective d'évaluer le risque cardiovasculaire. Les études présentées ci-dessus utilisent en majorité (17/21) l'échographie afin de diagnostiquer la NAFLD. Or l'échographie n'est pas le meilleur outil diagnostic pour la NAFLD (63,64,98). Le gold standard étant évidemment la biopsie, la nature invasive du procédé limite très fortement son utilisation, ce d'autant plus qu'il existe une remise en cause de sa précision (99).

L'utilisation de l'élastométrie impulsionnelle a montré une bonne corrélation avec les différents stages de fibrose, en particulier dans la fibrose sévère et la cirrhose (156). De plus, le CAP (Controlled Attenuation Parameter) permet d'évaluer la stéatose avec une précision certaine (68–70).

Dans des études récentes, il semble que la précision de l'élastographie par résonnance magnétique soit supérieure à l'élasometrie impulsionnelle associée au CAP (75,157). Néanmoins, l'élastométrie impulsionnelle reste un outil simple, performant et facile d'accès par rapport à la spectrométrie par résonnance magnétique.

Notre étude présentait également la limite du nombre de patients, en effet celui de 80 patients semble relativement bas par rapport aux différentes études analogues présentées ci-dessus, bien que trois d'entre-elles ont le même nombre de patients (116,117,122). Afin de trouver

une différence significative avec un différentiel moyen d'EIM de 0.1 mm (avec un risque  $\alpha$  à 0.05 et une puissance à 80%, l'écart-type théorique utilisé étant la moyenne des écart-types de notre étude), le nombre de patient nécessaire est de 62.

Enfin, la transversalité de l'étude est également une limite, un suivi de plusieurs années est nécessaire afin d'observer l'apparition d'évènements cardiovasculaires, ce qui explique notamment l'utilisation du rapport intima-média comme dit précédemment.

L'absence de lien trouvé concernant l'EIM, le diamètre de l'aorte et les IPS ainsi que les résultats concernant la présence de plaques dans notre étude n'impliquent pas le rejet absolu de la prise en compte de l'évaluation de l'état cardiovasculaire chez les patients NAFLD. L'étude réalisée par le Dr Grousseau qui a suivi une cohorte de 536 sujets ayant eu un évènement cardiovasculaire, montre que chez un patient sur six, il existe une atteinte hépatique sévère avec présence de fibrose (137). Il conclut par la nécessité de proposer un dépistage hépatique chez ces patients. On peut considérer notre étude comme étant un miroir partiel de l'étude du Dr Grousseau ne concernant que les patients en prévention cardiovasculaire primaire. Il est plus difficile, au vu des résultats de notre étude de proposer un bilan cardiovasculaire systématique chez les patients NAFLD.

Une évaluation systématique de l'état cardiovasculaire chez les patients NAFLD serait plus légitimée ou non, par une étude dont la conception initiale serait la recherche de la présence de plaque athéromateuse (nombre, localisation et degré de sténose) ainsi que la mesure l'EIM (multiples mesures et multiples localisations) afin comme le propose Naqvi et al, d'avoir une évaluation combinée dont la valeur prédictive serait supérieure à chaque technique prise séparément (114). Il serait également intéressant de pouvoir évaluer la relation entre le stade de stéatose et le risque cardiovasculaire. L'élastométrie impulsionnelle avec CAP est un outil fiable et simple d'accès qui prendrait dans ce cadre toute sa place.

#### **Conclusion**

Notre étude n'a pas montré de lien entre la présence de NAFLD et les marqueurs tels que l'EIM, l'IPS et le diamètre de l'aorte chez les patients à au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires.

Paradoxalement, les patients NAFLD ont significativement plus de plaques au niveau carotidien que chez les patients sans atteinte hépatique. Ceci est à relativiser avec le degré de sténose et le nombre peu important de patients ayant une plaque athérosclérotique.

Notre ambition n'était pas de répondre à la question : « Est-ce que la NAFLD est un facteur de risque cardio-vasculaire à part entière ? ». Cette question au vu de la difficulté de preuve du lien de causalité nécessite un nombre de patients important et également un suivi d'une longue durée. Même si ces conditions étaient réunies, le problème majeur serait celui de la confusion. En effet, la NAFLD partage certains facteurs de risque avec ceux de l'apparition des évènements cardio-vasculaires.

Toutefois la fréquence de présence de plaque athéromateuse supérieure chez les patients NAFLD nous engage à rester vigilants. Le dépistage et la prise en charge des patients NAFLD risquant fortement d'augmenter dans les années à venir, une stratégie globale se doit d'être mise en place. Celle-ci devra être notamment composée d'une évaluation cardio-vasculaire.

# **Bibliographie**

- 1. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. août 2010;53(2):372-84.
- 2. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. mars 2014;59(3):1174-97.
- 3. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 30 sept 2010;363(14):1341-50.
- 4. 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 Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. juin 2012;55(6):2005-23.
- 5. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. juill 2011;54(1):344-53.
- 6. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes. août 2001;50(8):1844-50.
- 7. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. Hepatology. juill 2005;42(1):5-13.
- 8. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. Hepatology. janv 2005;41(1):64-71.
- 9. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med. 15 nov 2005;143(10):722-8.
- 10. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. Clin Med (Lond). avr 2007;7(2):119-24.
- 11. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Crocè LS, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. Hepatology. nov 2007;46(5):1387-91.
- 12. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim Y-S, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. J Hepatol. août 2007;47(2):239-44.

- 13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. août 2011;34(3):274-85.
- 14. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. janv 2011;140(1):124-31.
- 15. 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. déc 2004;40(6):1387-95.
- 16. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol. oct 2006;45(4):600-6.
- 17. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. Obes Surg. sept 2005;15(8):1148-53.
- 18. Haentjens P, Massaad D, Reynaert H, Peeters E, Van Meerhaeghe A, Vinken S, et al. Identifying non-alcoholic fatty liver disease among asymptomatic overweight and obese individuals by clinical and biochemical characteristics. Acta Clin Belg. déc 2009;64(6):483-93.
- 19. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, Saldalamacchia G, Finelli C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. Ann Nutr Metab. oct 2005;49(5):289-95.
- 20. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. Arch Surg. nov 2003;138(11):1240-4.
- 21. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. janv 2009;29(1):113-9.
- 22. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India. mars 2009;57:205-10.
- 23. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. oct 2000;45(10):1929-34.
- 24. Li H, Wang Y-J, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu F-J, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. HBPD INT. août 2009;8(4):377-82.
- 25. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol. sept 2007;6(3):161-3.
- 26. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009;55(6):607-13.

- 27. Chen Z, Chen L, Dai H, Chen J, Fang L. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. J Zhejiang Univ Sci B. août 2008;9(8):616-22.
- 28. Fischer GE, Bialek SP, Homan CE, Livingston SE, McMahon BJ. Chronic liver disease among Alaska-Native people, 2003-2004. Am J Gastroenterol. févr 2009;104(2):363-70.
- 29. Bialek SR, Redd JT, Lynch A, Vogt T, Lewis S, Wilson C, et al. Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000-2003. J Clin Gastroenterol. août 2008;42(7):949-54.
- 30. Baumeister SE, Völzke H, Marschall P, John U, Schmidt C-O, Flessa S, et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. Gastroenterology. janv 2008;134(1):85-94.
- 31. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. Clin Gastroenterol Hepatol. déc 2004;2(12):1048-58.
- 32. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two « hits »? Gastroenterology. avr 1998;114(4):842-5.
- 33. Day CP. From fat to inflammation. Gastroenterology. janv 2006;130(1):207-10.
- 34. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway. Hepatology. juill 2004;40(1):185-94.
- 35. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. juin 2007;45(6):1366-74.
- 36. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. J Hepatol. mai 2003;38(5):681-7.
- 37. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. nov 2008;28(4):370-9.
- 38. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Am J Pathol. oct 2003;163(4):1301-11.
- 39. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM. févr 2010;103(2):71-83.
- 40. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology. oct 2000;32(4 Pt 1):689-92.
- 41. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. avr 2015;13(4):643-654.e1-9; quiz e39-40.

- 42. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. août 2009;51(2):371-9.
- 43. 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. août 2015;149(2):389-397.e10.
- 44. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. déc 1999;30(6):1356-62.
- 45. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. nov 2009;7(11):1224-9, 1229.e1-2.
- 46. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. juin 1999;116(6):1413-9.
- 47. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology. juin 2000;118(6):1117-23.
- 48. Petta S, Amato MC, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. janv 2012;35(2):238-47.
- 49. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. Hepatology. févr 2012;55(2):429-36.
- 50. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. déc 2012;10(12):1342-1359.e2.
- 51. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol. 2009;44 Suppl 19:89-95.
- 52. Takuma Y, Nouso K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. World J Gastroenterol. 28 mars 2010;16(12):1436-41.
- 53. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. oct 2006;44(4):865-73.
- 54. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. Clin Gastroenterol Hepatol. févr 2009;7(2):234-8.

- 55. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. oct 2008;49(4):608-12.
- 56. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. févr 2010;51(2):595-602.
- 57. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. BMJ. 18 nov 2011;343:d6891.
- 58. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology. avr 2013;57(4):1357-65.
- 59. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. juill 2005;129(1):113-21.
- 60. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. déc 2011;43(8):617-49.
- 61. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology. avr 2006;43(4):682-9.
- 62. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. J Clin Ultrasound. janv 1996;24(1):25-9.
- 63. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol. sept 2009;51(3):433-45.
- 64. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. AJR Am J Roentgenol. déc 2007;189(6):W320-323.
- 65. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology. avr 2006;239(1):105-12.
- 66. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab. févr 2005;288(2):E462-468.
- 67. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. Radiology. juill 2010;256(1):159-68.

- 68. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE<sup>TM</sup> 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. nov 2010;36(11):1825-35.
- 69. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepont M, Chermak F, Hiriart J-B, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. J Hepatol. mai 2014;60(5):1026-31.
- 70. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. Liver Int. juill 2012;32(6):911-8.
- 71. Shen F, Zheng R-D, Mi Y-Q, Wang X-Y, Pan Q, Chen G-Y, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. World J Gastroenterol. 28 avr 2014;20(16):4702-11.
- 72. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Behari C, Gupta E, Garg H, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? J Gastroenterol Hepatol. juill 2013;28(7):1194-201.
- 73. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. Liver Int. juill 2012;32(6):902-10.
- 74. Chan W-K, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(7):1470-6.
- 75. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. mars 2016;150(3):626-637.e7.
- 76. Lupşor-Platon M, Feier D, Stefănescu H, Tamas A, Botan E, Sparchez Z, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: a prospective study. J Gastrointestin Liver Dis. mars 2015;24(1):35-42.
- 77. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. Gastroenterology. mai 2008;134(5):1369-75.
- 78. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care. juin 2006;29(6):1325-30.
- 79. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Nutr Metab Cardiovasc Dis. nov 2009;19(9):646-53.

- 80. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. J Clin Invest. juill 2006;116(7):1813-22.
- 81. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Sevastianova K, Bergholm R, Hakkarainen A, Pietiläinen KH, et al. Comparison of the relative contributions of intra-abdominal and liver fat to components of the metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring). janv 2011;19(1):23-8.
- 82. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. juin 2008;28(6):1039-49.
- 83. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. 18 mars 2004;350(12):1220-34.
- 84. Lavie CJ, Milani RV, Verma A, O'Keefe JH. C-reactive protein and cardiovascular diseases--is it ready for primetime? Am J Med Sci. déc 2009;338(6):486-92.
- 85. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. Obesity (Silver Spring). juin 2008;16(6):1394-9.
- 86. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. Circulation. 21 oct 1997;96(8):2520-5.
- 87. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. Circulation. 4 oct 2005;112(14):2130-7.
- 88. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. Am J Epidemiol. 1 oct 1995;142(7):699-708.
- 89. Lee D-H, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. Eur Heart J. sept 2006;27(18):2170-6.
- 90. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. janv 2008;28(1):27-38.
- 91. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CDA, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. Atherosclerosis. avr 2007;191(2):391-6.
- 92. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. Am J Gastroenterol. sept 2008;103(9):2263-71.

- 93. Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. Atherosclerosis. août 2009;205(2):533-7.
- 94. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. Diabetes Care. avr 2009;32(4):741-50.
- 95. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. août 2007;30(8):2119-21.
- 96. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol. 14 mars 2007;13(10):1579-84.
- 97. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. Hepatology. nov 2009;50(5):1403-11.
- 98. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. J Clin Gastroenterol. août 2005;39(7):619-25.
- 99. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. juin 2005;128(7):1898-906.
- 100. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. déc 2007;27(12):2729-35.
- 101. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Huang CM, Cao CY. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. J Dig Dis. mars 2012;13(3):153-60.
- 102. El Azeem HA, Khalek E-SA, El-Akabawy H, Naeim H, Khalik HA, Alfifi AA. Association between nonalcoholic fatty liver disease and the incidence of cardiovascular and renal events. J Saudi Heart Assoc. oct 2013;25(4):239-46.
- 103. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, Ukkola O, Kesäniemi YA. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. BMJ Open. 20 mars 2014;4(3):e004973.
- 104. Wong VW-S, Wong GL-H, Yeung JC-L, Fung CY-K, Chan JK-L, Chang ZH-Y, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. Hepatology. mars 2016;63(3):754-63.

- 105. Moon SH, Noh TS, Cho YS, Hong SP, Hyun SH, Choi JY, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery inflammation evaluated by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Angiology. mai 2015;66(5):472-80.
- 106. Pickhardt PJ, Hahn L, Muñoz del Rio A, Park SH, Reeder SB, Said A. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. AJR Am J Roentgenol. avr 2014;202(4):752-8.
- 107. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology. mai 2015;61(5):1547-54.
- 108. Fracanzani AL, Tiraboschi S, Pisano G, Consonni D, Baragetti A, Bertelli C, et al. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. Atherosclerosis. mars 2016;246:208-13.
- 109. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. déc 1986;74(6):1399-406.
- 110. Kim J-H, Youn H-J, Kim G-H, Moon K-W, Yoo K-D, Kim C-M. The Clinical Significance of Separate Measurements of Carotid Arterial Wall to Assess the Risk Factor for Atherosclerosis. J Cardiovasc Ultrasound. mars 2016;24(1):48-54.
- 111. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. Eur Heart J. juin 1994;15(6):781-5.
- 112. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotidartery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 7 janv 1999;340(1):14-22.
- 113. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. Stroke. févr 1997;28(2):348-53.
- 114. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging. oct 2014;7(10):1025-38.
- 115. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6.
- 116. Aygun C, Kocaman O, Sahin T, Uraz S, Eminler AT, Celebi A, et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. mai 2008;53(5):1352-7.

- 117. Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. mai 2005;25(5):1045-50.
- 118. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A, Pacelli B, Arienti V. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 14 oct 2009;15(38):4770-4.
- 119. Mohammadi A, Sedani HH, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:661-5.
- 120. Huang Y, Bi Y, Xu M, Ma Z, Xu Y, Wang T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. Arterioscler Thromb Vasc Biol. sept 2012;32(9):2321-6.
- 121. Kang JH, Cho KI, Kim SM, Lee JY, Kim JJ, Goo JJ, et al. Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Atherosclerosis Beyond Metabolic Disorders in Non-Diabetic Patients. J Cardiovasc Ultrasound. sept 2012;20(3):126-33.
- 122. Thakur ML, Sharma S, Kumar A, Bhatt SP, Luthra K, Guleria R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. Atherosclerosis. août 2012;223(2):507-11.
- 123. Volzke H, Robinson D-M, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. World J Gastroenterol. 28 mars 2005;11(12):1848-53.
- 124. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarani G, Comandini G, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. J Hypertens. août 2010;28(8):1699-707.
- 125. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. Atherosclerosis. juin 2009;204(2):521-5.
- 126. Kim S-K, Choi YJ, Huh BW, Park SW, Lee EJ, Cho Y-W, et al. Nonalcoholic Fatty liver disease is associated with increased carotid intima-media thickness only in type 2 diabetic subjects with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. mai 2014;99(5):1879-84.
- 127. Wang C-C, Lin S-K, Tseng Y-F, Hsu C-S, Tseng T-C, Lin HH, et al. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. août 2009;24(8):1411-6.
- 128. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Ballestri S, Verrone A-M, Bertolotti M, et al. Fatty liver, carotid disease and gallstones: a study of age-related associations. World J Gastroenterol. 28 sept 2006;12(36):5826-33.
- 129. Petit JM, Guiu B, Terriat B, Loffroy R, Robin I, Petit V, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. oct 2009;94(10):4103-6.

- 130. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. J Endocrinol Invest. janv 2006;29(1):55-60.
- 131. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Med. janv 2008;121(1):72-8.
- 132. Neri S, Signorelli SS, Scuderi R, Bruno M, Bertino G, Clementi A, et al. Carotid intimamedia thickness and liver histology in hemodialysis patients with nonalcoholic Fatty liver disease. Int J Angiol. sept 2011;20(3):149-56.
- 133. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, Dongiovanni P, Tjalsma H, Motta BM, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. août 2011;21(8):568-75.
- 134. Kim K-S, Oh H-J, Kim D-J, Kim S-K, Park SW, Cho Y-W, et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in subjects with within-reference range alanine aminotransferase levels. Endocr J. 2013;60(12):1295-301.
- 135. Petta S, Valenti L, Marchesini G, Di Marco V, Licata A, Cammà C, et al. PNPLA3 GG genotype and carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. PLoS ONE. 2013;8(9):e74089.
- 136. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW, Fowkes FGR. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. Circulation. 9 nov 2004;110(19):3075-80.
- 137. Grousseau P. Dépistage de la fibrose hépatique par FibroScan® chez les patients ayant fait un accident cardio-vasculaire ischémique [Thèse d'exercice]. [2014-...., France]: Université de Bordeaux;
- 138. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994-2001. Circulation. 28 avr 2009;119(16):2202-8.
- 139. Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, Fireman BH, Lee CD, Grey DP. Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser multiphasic health checkup cohort study. Ann Epidemiol. sept 2007;17(9):669-78.
- 140. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. Clin Cardiol. juill 2004;27(7):388-92.
- 141. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 25 oct 2005;112(17):2735-52.

- 142. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. mai 2017;13(5):297-310.
- 143. Coll B, Feinstein SB. Carotid intima-media thickness measurements: techniques and clinical relevance. Curr Atheroscler Rep. oct 2008;10(5):444-50.
- 144. Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. déc 2009;16(6):639-44.
- 145. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA. 22 août 2012;308(8):796-803.
- 146. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. mai 2013;228(1):1-11.
- 147. Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? Arterioscler Thromb Vasc Biol. juill 2014;34(7):1341-5.
- 148. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. Circulation. 1 janv 2013;01.cir.0000437741.48606.98.
- 149. Owolabi MO, Akpa OM, Agunloye AM. Carotid IMT is more associated with stroke than risk calculators. Acta Neurol Scand. juin 2016;133(6):442-50.
- 150. Touboul P-J, Labreuche J, Vicaut E, Amarenco P, GENIC Investigators. Carotid intimamedia thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. Stroke. août 2005;36(8):1741-5.
- 151. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. févr 1996;16(2):310-6.
- 152. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. févr 2010;30(2):177-81.
- 153. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis. janv 2012;220(1):128-33.
- 154. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT Invited editorial comment on: carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis-Yoichi Inaba, M.D., Jennifer A. Chen M.D., Steven R. Bergmann M.D., Ph.D. Atherosclerosis. janv 2012;220(1):34-5.
- 155. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen M-L, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in

- men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. Stroke. nov 2007;38(11):2873-80.
- 156. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. févr 2010;51(2):454-62.
- 157. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. févr 2017;152(3):598-607.e2.

# SERMENT D'HYPOCRATE

« 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

Evaluation of atherosclerotic markers in patients with non-alcoholic fat liver disease

## Résumé en anglais

*Introduction:* Non Alcoholic Fat Liver Disease (NAFLD) is one of the most frequent chronic liver diseases in developed countries. There is a debate in the literature regarding the role of NAFLD as an independent cardiovascular risk factor. The relationship between NAFLD and atherosclerosis is not yet clear.

<u>Objective:</u> In this study, we set out to determine whether NAFLD was associated with atherosclerosis in patients with several cardiovascular risk factors.

<u>Material and methods:</u> We studied a total of 80 patients with at least two cardiovascular risk factors, 39 patients with NAFLD, diagnosed via transient elastometry associated with the controlled attenuation parameter (CAP), and 41 patients without NAFLD who were comparable for age and sex. We compared several atherosclerotic markers (intima-media thickness (IMT), carotid plaques, aortic diameter and ankle-brachial index) in both groups.

<u>Results:</u> The two groups were comparable for the different clinical and biochemical characteristics, only the presence of NAFLD made it possible to distinguish them. There was no significant difference between the two groups regarding the value of the right and left IMTs, for the degree of stenosis of carotid plaques, for the aorta diameter and the ankle-brachial index.

<u>Conclusion:</u> This study suggests that there is no correlation between NAFLD and the various markers of atherosclerosis in patients with multiple cardiovascular risk factors.

#### Résumé:

<u>Introduction</u>: La stéatopathie métabolique est une des atteintes hépatiques chroniques les plus fréquentes dans les pays développés. Il existe un débat dans la littérature concernant le rôle de la stéatopathie métabolique en tant que facteur indépendant de risque cardiovasculaire. La relation entre la stéatose hépatique non alcoolique et l'athérosclérose n'est pas encore éclaircie.

<u>Objectif</u>: Dans cette étude, nous avons voulu déterminer si la stéatopathie métabolique était associée à l'athérosclérose chez les patients présentant plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires.

<u>Matériel et méthodes</u>: Nous avons étudiés un total de 80 patients avec au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires, 39 patients atteints de stéatopathie métabolique, diagnostiquée via l'élastométrie impulsionnelle associée au « controlled attenuation parameter (CAP) » et 41 patients sans stéatopathie métabolique qui était comparable pour l'âge et le sexe. Nous avons comparé chez les deux groupes plusieurs marqueurs d'athérosclérose (épaisseur intima-média (EIM), plaques athéromateuses carotidiennes, diamètre de l'aorte et index de pression systolique (IPS)).

<u>Résultats</u>: Les deux groupes étaient comparables pour les différentes caractéristiques, cliniques et biochimiques, seule la présence de la stéatopathie métabolique permettait de les distinguer. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la valeur des EIM droite et gauche, concernant le degré de sténose des plaques athéromateuses carotidiennes, concernant le diamètre de l'aorte ou les mesure d'IPS.

<u>Conclusion</u>: Cette étude suggère qu'il n'y a pas de lien entre la stéatopathie métabolique et les différents marqueurs de l'athérosclérose chez les patients présentant plus de deux facteurs de risques cardiovasculaires.

#### Mots clés

Stéatopathie métabolique ; Athérosclérose ; Plaques athéromateuses ; Epaisseur Intima-Média ; Elastométrie impulsionnelle ; Controlled Attenuation Parameter

## **Discipline**

Médecine générale

Centre d'Exploration, de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose, Pr T. COUFFINHAL,

CHU Haut-Lêvèque, 33604