



HAL
open science

Évaluation de la valeur pronostique du FibroScan chez les patients ayant fait un accident cardiovasculaire ischémique

Thomas Badouard

► **To cite this version:**

Thomas Badouard. Évaluation de la valeur pronostique du FibroScan chez les patients ayant fait un accident cardiovasculaire ischémique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431069

HAL Id: dumas-02431069

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431069>

Submitted on 7 Jan 2020

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Hépato-Gastro-Entérologie

Présentée et soutenue publiquement le 01/07/2019

Par Thomas BADOUARD

Né le 13/05/1988 à Rouen

**Evaluation de la valeur pronostique du FibroScan®
chez les patients ayant fait un accident
cardiovasculaire ischémique**

Directeur de thèse

Docteur Jean-Baptiste HIRIART

Jury

M. le Professeur David LAHARIE	Président
M. le Professeur Victor DE LEDINGHEN	Juge
M. le Professeur Thierry COUFFINHAL	Juge
Mme le Docteur Faiza CHERMAK	Juge
Mme le Docteur Sarah SHILI	Juge
Mme le Professeur Christine SILVAIN	Rapporteur

Remerciements

A mon directeur de thèse, M. le Docteur Jean-Baptiste HIRIART

Je te remercie pour ta patience, ta disponibilité et ta bienveillance tout au long de ce travail.

Tu m'as toujours accompagné malgré les aléas.

Ta compétence, ta rigueur et ton humilité sont des exemples à suivre pour moi. Sois assuré de mon admiration et de mon profond respect.

Au président de jury, M. le Professeur David LAHARIE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je tiens à vous remercier pour votre soutien précieux tout au long de ma formation. Votre humanité et votre pédagogie m'ont beaucoup apporté lors de mon passage dans votre service. Votre passion pour la gastroentérologie est communicative, et elle me suivra tout au long de mon exercice de la médecine.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

M. le Professeur Victor de LEDINGHEN

Je suis très honoré de votre présence dans ce jury.

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, j'espère en être digne. Votre expertise et votre avis l'enrichissent.

Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

M. le Professeur Thierry COUFFINHAL

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury.

Je vous suis très reconnaissant pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, et pour vos connaissances qui nous ont permis de voir au-delà du monde de l'hépatogastro-entérologie.

Soyez assuré de ma profonde considération.

Mme le Docteur Faiza CHERMAK

Je suis touché et honoré par ta présence dans ce jury.

Ton sourire, ton dynamisme et ta compétence auront rythmé mon stage en hépatologie.

Je te remercie pour ta gentillesse et le temps d'apprentissage passé à tes côtés.

Mme le Docteur Sarah SHILI

Je suis honoré de ta présence dans ce jury.

Je te suis très reconnaissant pour la grande aide et l'expertise que tu m'as apporté dans ce travail, j'espère qu'il en sera à la hauteur.

Tu as toute ma gratitude.

Au service de gastro-entérologie de St Pierre : Merci à Sandy (#balancetonnickname), Anh-Phuc et au Dr Becquart pour m'avoir guidé dans cette belle spécialité en tant que jeune néophyte.

Merci aux équipes (Violetta, Julie, Valérie, Vanessa, Michel, Catherine, Olivier, ... et tous les autres) pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse, ne changez pas. Mi oubli pas zot !

Merci au Dr Karimjee pour son pep's et le temps consacré aux endos.

A l'unité 13 : Merci au Pr Blanc et au Pr Zerbib de m'avoir fait profiter de leurs enseignements. Aux « mardi-raviolis » qui m'ont fait un peu transpirer mais beaucoup progresser. Merci à Edouard et à Mr Bernard (et son esprit de sacrifice face aux M&M's).

Au C3 (R.I.P)/Unité 1 : Merci de m'avoir accompagné malgré les prolongations. Merci à Florian (et ses saillies béarnaises toujours appréciées), à Pauline pour ta disponibilité et ta pédagogie, ça a été un plaisir de travailler avec vous. Merci à Laure, Clément, Vincent, Charlotte.

Au B3 : Merci à Julien, Martine et ceux déjà nommés. Merci aux super-IDE (Eva, Carine, Elise, Myriam, Lucie, ...), parce c'est agréable de bosser en équipe.

Au service d'oncologie médicale de St André : Merci aux équipes médicales et paramédicales pour m'avoir fait découvrir et apprécier votre spécialité, et plus spécialement le Pr Ravaud, Amaury, Louis, Julie, Charlotte et à Fanny.

Au service de gastro-entérologie de St-Paul : Ça a été un réel plaisir de travailler avec vous : au Professeur (merci Gérard !), à Hela (le Sud-Ouest t'attend...), à Marie (je révise mon Kudo), à Laurent (et son art de la gestion spatiale), à Claire (on n'est jamais assez sensibilisé à la Rickettsiose). Les circonstances ne l'ont pas permises sur l'île, mais j'espère vous revoir !

Spéciale dédicace à l'équipe des endos : Camille, Gabi, Xavier, Gégé, Dr Harry, Jean-Michel.

Au service de radiothérapie de St Pierre :

Merci aux équipes pour leur accueil, merci aux tantines du secrétariat pour les cours de créole.

Au G4 : pour les conditions de travail supérieures à n'importe quelle BU.

Merci à mes co-internes :

Mister Pellet, Maëlle, Tess, Cécile, Caroline, Marie, Laura&Laura, Thomas (ou l'ambianceur d'HDJ) Coralie, Anne, Alban, Victor, la team Chauvet (JH, Paul et le soldat inconnu), au Dr Dutheil pour ses call-conference aux moments clés, Gautier Jr., Paul, Bérénice, Elsa, Marie... et tous les autres !

Aux réunionnais :

-Margaux, Donia : superbe rencontre dans un cadre top (merci pour la FMC de Noël)

-Fanny et Antho : Parce que notre passion du V&B de la rando nous a réunis. Merci pour votre soutien et les très bons moments passés ensemble. Il y en aura plein d'autres ! (Dédicace à Dj Sebb)

-Aux anciens : Gayon, Fufu, Fanny, Pauline, Sophie, Max, Oliver, Max (again), Flora, Arnaud, Laurie

-Aux colocs : Raph, Paul, Tanios, Dou, Mélissa. Merci pour les bons moments malgré le contexte, je ne vous oublie pas !

Aux amis de la première heure :

Vincent : il y en a eu du chemin parcouru depuis les aprèms LFP et le couloir gauche de folie du JSS... El Pichichi est toujours dans la place, et ça fait plaisir

Alex, Maxence, Mathieu : Merci pour m'avoir fait découvrir la campagne mancelle et richesses (ses piscines municipales, ses soirées). C'étaient les prémices... Les meilleurs restent, et j'en suis honoré.

A la team angevine : Rémi, Cachou, Emma, Charlotte, Antoine, Clémence, Kelam, Richard, Laure, Anne-So, Clothilde, Cloé, Gilou, Samantha, Charlène, Aurélie, Aude, Baptiste, ...

Que ce soit dans le 49, en Bretagne, dans les Carpates ou sous les tropiques, ce sont des moments qui resteront gravés à jamais, auxquels s'en ajouteront d'autres j'en suis sûr.

Au 62 et aux personnes y ayant vécu : Aude, Camille, Héléne (encore félicitations !), Philippe (et ses charrettes)

A mes parents : pour votre soutien inconditionnel. Si je dois paraphraser un humoriste célèbre : on naît libre et égaux, mais certains plus que d'autres ; Moi j'ai été très chanceux. Ce diplôme c'est aussi un peu le vôtre, et je n'ai qu'un mot à vous dire : merci.

A Guillaume et Simon, il y a des liens qui ne s'effriteront jamais. En espérant vous voir plus souvent.

A Stéphanie et aux deux princesses : votre présence me touche, profitez pleinement de votre nouvelle vie chez les helvètes, vous serez toujours les bienvenues.

A Guiguite, parce que même si tu me vois peu, je ne t'oublie pas. A Pépère, à Mamie : vous avez bercé mon enfance (à coup de rumsteck et de beurre breton) j'espère que le fiston a bien grandi.

A la famille Biscay : merci pour votre accueil généreux et à votre présence !

A mon compagnon de travail et de convalescence : elle se reconnaîtra (ou pas)

Mention spéciale à celle qui m'accompagne (Coucou!), je n'y serais pas arrivé sans ta joie de vivre et ta jolie frimousse. Derrière la fine barrière triple B (basquo-bretonno-béarnaise) se cache une personne exceptionnelle qui est d'un soutien sans faille et me rend meilleur tous les jours, merci pour tout ce que tu m'apportes, le meilleur reste à venir...

Aux patients qui nous rappellent les raisons de ce long parcours, avec humilité et humanité.

Aux médecins généralistes qui se sont toujours montrés disponibles et compréhensifs tout au long du travail de recueil.

Table des matières

I. Généralités :	11
A. Stéatopathie métabolique	11
1. Epidémiologie	11
2. Facteurs de risque	12
3. Diagnostic	13
4. Complications	14
a) Hépatiques	14
b) Extra-hépatiques	15
B. Valeur pronostique de la fibrose hépatique au cours de la stéatopathie métabolique	16
1. Evaluation de la fibrose hépatique au cours de la NAFLD	16
a) Place de la biopsie hépatique	16
b) Intérêt des méthodes non invasives	17
2. Impact pronostique de la fibrose hépatique	21
3. Prédiction de la survie et des complications spécifiques par les méthodes non invasives	22
C. Stéatopathie métabolique et maladies cardiovasculaires	24
1. Liens physiopathologiques	24
2. Fréquence des complications cardiovasculaires au cours de la NAFLD	27
a) Prévalence	27
b) Incidence	28
3. Impact pronostique de la NAFLD chez les patients porteurs de maladies cardiovasculaires	29
4. Intérêt des méthodes non invasives au cours maladies cardiovasculaires	30
II. ETUDE	31
A. Objectifs de l'étude	31
B. Patients et méthodes	32
1. Patients	32
2. Recueil de données	33
a) Paramètres cliniques	33
b) Paramètres biologiques	33
c) Elastométrie hépatique : FibroScan®	34
d) Autres examens	34
e) Ponction-biopsie hépatique	35
3. Suivi	35
4. Analyses statistiques	36
C. Résultats	38
1. Caractéristiques des patients	38
2. Description des évènements	42
a) Evènements cardiovasculaires	42
b) Décès	43
c) Cancers	44
d) Evènements hépatiques	45
3. Prédiction des évènements cardiovasculaires	45
a) Analyse univariante	45
b) Analyse multivariante	47

4.	Performances des méthodes non invasives pour prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires	52
5.	Prédiction de la mortalité	53
a)	Analyse univariante	53
b)	Analyse multivariante	54
6.	Prédiction des autres complications	55
a)	Cancers	55
b)	Evènements hépatiques	55
III.	Discussion	56
1.	Pertinence de l'étude	56
2.	Limites	58
3.	Perspectives	59
IV.	Conclusion	60
V.	Bibliographie	61
VI.	Serment d'Hippocrate	72

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique.....	13
Tableau 2: Seuil du tour de taille selon le sexe et l'origine ethnique pour la définition du syndrome métabolique	13
Tableau 3 : Performance diagnostique pour le diagnostic de fibrose avancée ($\geq F3$)	20
Tableau 4 : Intérêt pronostique de la fibrose avancée chez les patients porteurs de NAFLD.....	21
Tableau 5 : Caractéristiques de la population.....	40
Tableau 6 : Causes des décès	43
Tableau 7 : Types de cancers.....	44
Tableau 8: Facteurs associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires en analyse univariée par modèle de Cox à risques proportionnels.....	46
Tableau 9 : Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le FibroScan® initial, par modèle de Cox multivarié (modèle 1).....	48
Tableau 10 : Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le FibroScan®, par modèle de Cox multivarié (modèle 2).....	48
Tableau 11 : Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le NFS, par modèle de Cox multivarié.....	50
Tableau 12: Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le FIB-4, par modèle de Cox multivarié	51
Tableau 13 : C-index d'Harrell pour prédire les évènements cardiovasculaires	52
Tableau 14 : Facteurs associés à la survenue de décès en analyse univariée par modèle de Cox à risques proportionnels.....	53
Tableau 15: Prédicteurs indépendants pour la mortalité globale, en utilisant le FibroScan®, par modèle de Cox multivarié	54
Tableau 16 : Prédicteurs indépendants pour la survenue de décès, en utilisant le FIB-4, par modèle de Cox multivarié	54
Tableau 17 : Facteurs associés à la survenue de cancers en analyse univariée par modèle de Cox à risques proportionnels.....	55

Liste des Figures

Figure 1 : Prévalence de la NAFLD en 2016 et variation géographique des apports caloriques quotidiens.....	11
Figure 2 : Lésions histologiques: (A) Stéatose simple (B) Stade intermédiaire (C) Ballonisation hépatocytaire ..	14
Figure 3: Histoire naturelle de la NAFLD	15
Figure 4 : Valeurs seuils du FIB-4, du NAFLD Fibrosis Score et du FibroMetre® permettant d'identifier les malades à faible risque (VPN élevée) et à risque élevé (VPP élevée) de fibrose avancée ($F\geq 3$) au cours de la stéatopathie métabolique	18
Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer le lien entre stéatose hépatique et risque cardiovasculaire augmenté	25
Figure 6 : Diagramme de flux	39
Figure 7 : Incidence cumulée des évènements cardiovasculaires	42
Figure 8 : Courbe de survie globale.....	43
Figure 9 : Incidence cumulée des cancers	44
Figure 10 : Courbe de survie des évènements cardiovasculaires en fonction du FibroScan®.....	49
Figure 11 : Courbe de survie des évènements cardiovasculaires en fonction du NAFLD Fibrosis Score	50

Liste des abréviations

Acyl-CoAs : Acyl-coenzyme A
ADN : Acide désoxyribonucléique
ALAT : Alanine amino transférase
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASAT : Aspartate amino transférase
ATCD : Antécédent
AUROC : “Area Under Receiver Operating Characteristic”
AVC : Accident vasculaire cérébral
CAP™: Controlled Attenuation Parameter
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DAGs : Diacylglycérols
EASL : European Association for the Study of the Liver
FGF 21 : Fibroblast Growth Factor 21
GGT : Gamma glutamyl-transférase
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : Lipoprotéines de haute densité
HR : hazard ratio
HTA : Hypertension artérielle
IC : Intervalle de confiance
IMC : Indice de masse corporelle
IPS : Index de pression systolique
IQR : Interquartile range
LDLc: Cholestérol des lipoprotéines de basse densité
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease
NAFL : Non alcoholic fatty liver
NASH : Non alcoholic steatohepatitis
NFS : NAFLD Fibrosis Score
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds ratio
 p : p -value (p -valeur)
PAL : Phosphatases alcalines
PAS : Pression artérielle systolique
PKC- ϵ : Protéine kinase C- ϵ
SCA : Syndrome coronarien aigu
TLR-4 : Toll Like Receptor 4
TP : Taux de prothrombine

Introduction

Le syndrome métabolique représente aujourd'hui un problème majeur de santé publique, en France et dans le monde. Ses composants sont le socle de nombreuses pathologies, au premier rang duquel on trouve la stéatopathie métabolique et les pathologies cardiovasculaires athéromateuses.

La stéatopathie métabolique est la première cause d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux. Sa prévalence est actuellement estimée à 25% de la population, et ne cesse d'augmenter. Elle est devenue la première cause de transplantation hépatique aux Etats-Unis.

La première cause de mortalité chez les patients porteurs d'une stéatopathie métabolique est représentée par les pathologies cardiovasculaires.

Des études récentes ont montré que le degré de fibrose hépatique chez ces patients est un facteur prédictif de la mortalité cardiovasculaire.

S'il est bien démontré que les patients porteurs de stéatopathie métabolique ont un risque accru de complications cardiovasculaires, peu d'études se sont attachées à évaluer la valeur pronostique des méthodes non-invasives chez les patients ayant présenté un accident cardiovasculaire.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la valeur pronostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® et des marqueurs sanguins de fibrose (NAFLD Fibrosis Score, FIB-4) chez des patients ayant présenté un accident cardiovasculaire ischémique.

I. Généralités :

A. Stéatopathie métabolique

1. Epidémiologie

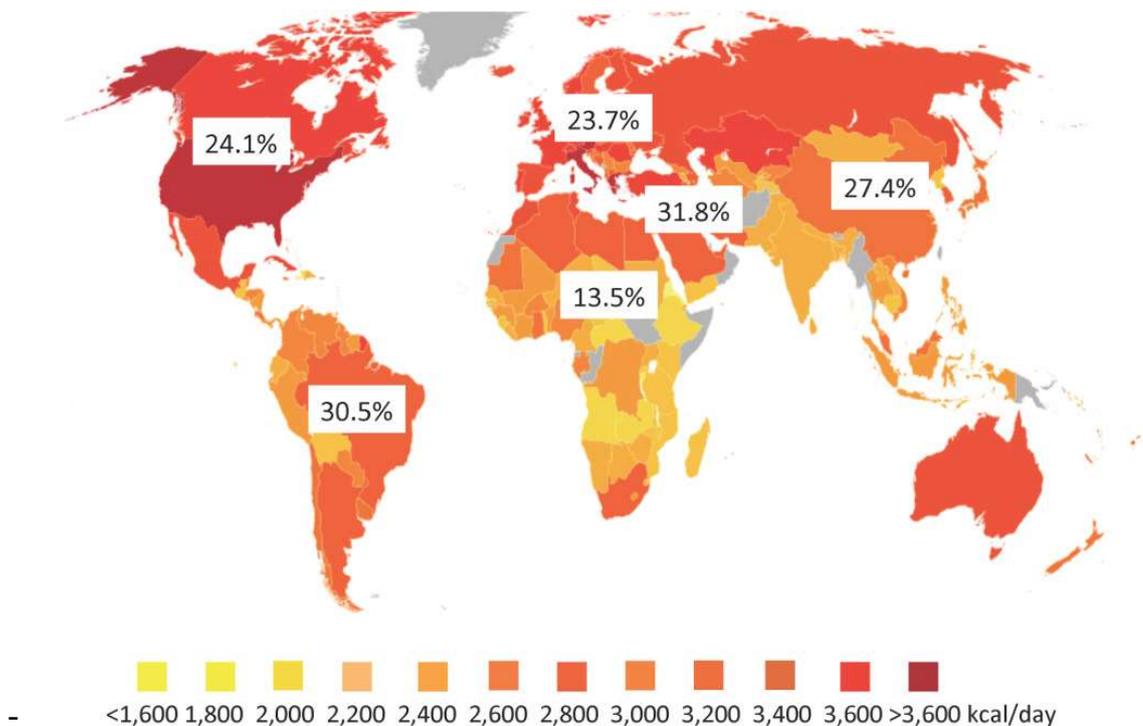
La stéatopathie métabolique (ou NAFLD, non alcoholic fatty liver disease) représente l'hépatopathie chronique la plus fréquente dans le monde. On estime actuellement que 25% de la population mondiale en est atteinte (Figure 1) (1). On dispose d'assez peu de données sur son incidence, mais elle serait comprise entre 28 et 52 cas pour 1000 personnes-années (2).

La stéatopathie métabolique regroupe en réalité deux entités distinctes, avec des implications pronostiques différentes :

- La stéatose non alcoolique (ou NAFL, Non alcoholic fatty liver), le plus souvent bénigne.
- La stéatohépatite non alcoolique (ou NASH, Non alcoholic steatohepatitis), qui serait présente chez 1.5 à 6.5% de la population générale (2). C'est une maladie de sévérité variable, pouvant se compliquer de fibrose, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC).

La NAFLD représente la première cause de CHC et la première indication de transplantation hépatique aux Etats-Unis (3).

Figure 1 : Prévalence de la NAFLD en 2016 et variation géographique des apports caloriques quotidiens (4)



2. Facteurs de risque

La NAFLD est souvent décrite comme la complication du surpoids, de l'obésité, du syndrome métabolique et de l'insulino-résistance (5).

Elle est favorisée par :

- un régime alimentaire déséquilibré : une alimentation riche en calories, un excès en graisses (saturées), une consommation de glucides simples et de boissons sucrées, une alimentation avec une forte teneur en fructose industriel (issu du sirop de maïs) (6)
- Un mode de vie sédentaire (7)
- Des facteurs génétiques peuvent participer à son développement : Les variants I148M du gène PNPLA3 et E167K du gène TM6SF2 ont été associés à un risque accru de développer une NASH (8,9).

Elle est le reflet de la prévalence du syndrome métabolique et de ses composants : obésité, diabète de type 2, HTA (hypertension artérielle), hypertriglycémie.

Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées ces vingt dernière années. Par ordre chronologique on trouve :

- 1998 : définition du syndrome métabolique selon l'OMS (10).
- 2001 : définition par le comité du National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (11).
- 2005 : définition par l'International Diabetes Federation (12).
- 2009 : définition issue de la collaboration de différentes sociétés savantes, actuellement retenue de manière consensuelle, et utilisée dans notre étude (13).

Ses critères sont détaillés dans les tableaux 1 et 2. Le diagnostic de syndrome métabolique est retenu en cas de présence d'au moins trois critères (pour le tour de taille, le seuil de 102 cm a été retenu pour les hommes et de 88cm pour les femmes).

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique.

Critères	Définition
Tour de taille augmenté	Selon origine ethnique
Hypertriglycéridémie	≥1.5 g/L ou traitement en cours
Diminution HDL-cholestérol	<0.4 g/L (homme) ou <0.5 g/L (femme)
Hypertension artérielle	PA systolique ≥130 mmHg et/ou PA diastolique ≥85mmHg ou traitement en cours
Glycémie à jeun	≥1 g/L

Tableau 2: Seuil du tour de taille selon le sexe et l'origine ethnique pour la définition du syndrome métabolique

Population	hommes (cm)	Femmes (cm)
Amérique du Nord	≥102	≥88
Europe	≥94 ou ≥102	≥80 ou ≥88
Afrique	≥94	≥80
Proche-Orient	≥94	≥80
Asie	≥90	≥80
Amérique Centrale et Amérique du Sud	≥90	≥80

3. Diagnostic

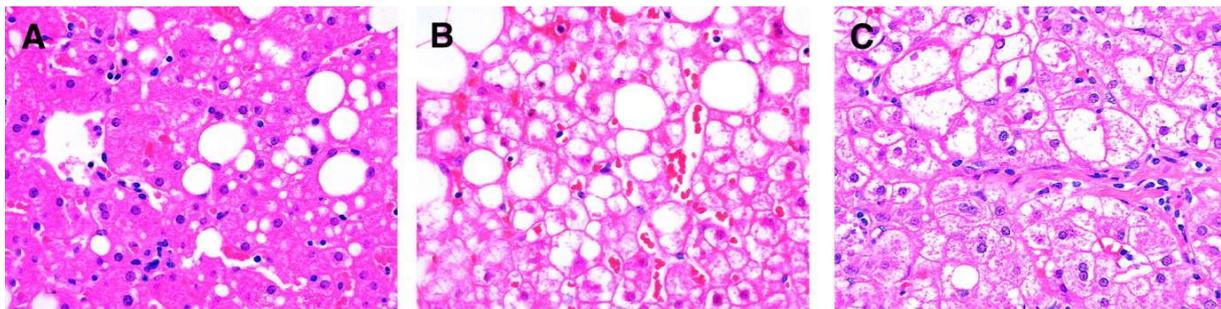
Le diagnostic de stéatopathie métabolique repose sur la mise en évidence d'une stéatose hépatique sur l'histologie ou les examens radiologiques et nécessite l'exclusion des causes de stéatose hépatique secondaire (14) :

- consommation excessive d'alcool (>140 g/semaine chez la femme et >210g/semaine chez l'homme) (15)
- hépatite C
- causes nutritionnelles(dénutrition prolongée/ nutrition parentérale/résection étendue du grêle, courts circuits digestifs)
- causes médicamenteuses (corticoïdes, amiodarone, œstrogènes, tamoxifène, anti-protéases du VIH)

La stéatose est définie au niveau histologique par la présence de vacuoles lipidiques (triglycérides) au sein des hépatocytes. Elle est significative lorsqu'elle est supérieure à 5 %.

Le diagnostic de NASH est retenu au niveau histologique s'il y a association d'une stéatose et d'une activité inflammatoire définie par une infiltration de cellules inflammatoires (dont des macrophages, des lymphocytes voire des cellules polynucléaires neutrophiles) et des signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonisation (Figure 2).

Figure 2 : Lésions histologiques: (A) Stéatose simple (B) Stade intermédiaire (C) Ballonisation hépatocytaire (d'après (16))



4. Complications

a) Hépatiques

Classiquement, la stéatose isolée, présente chez environ 80 % des patients avec une NAFLD, est associée à un bon pronostic hépatique.

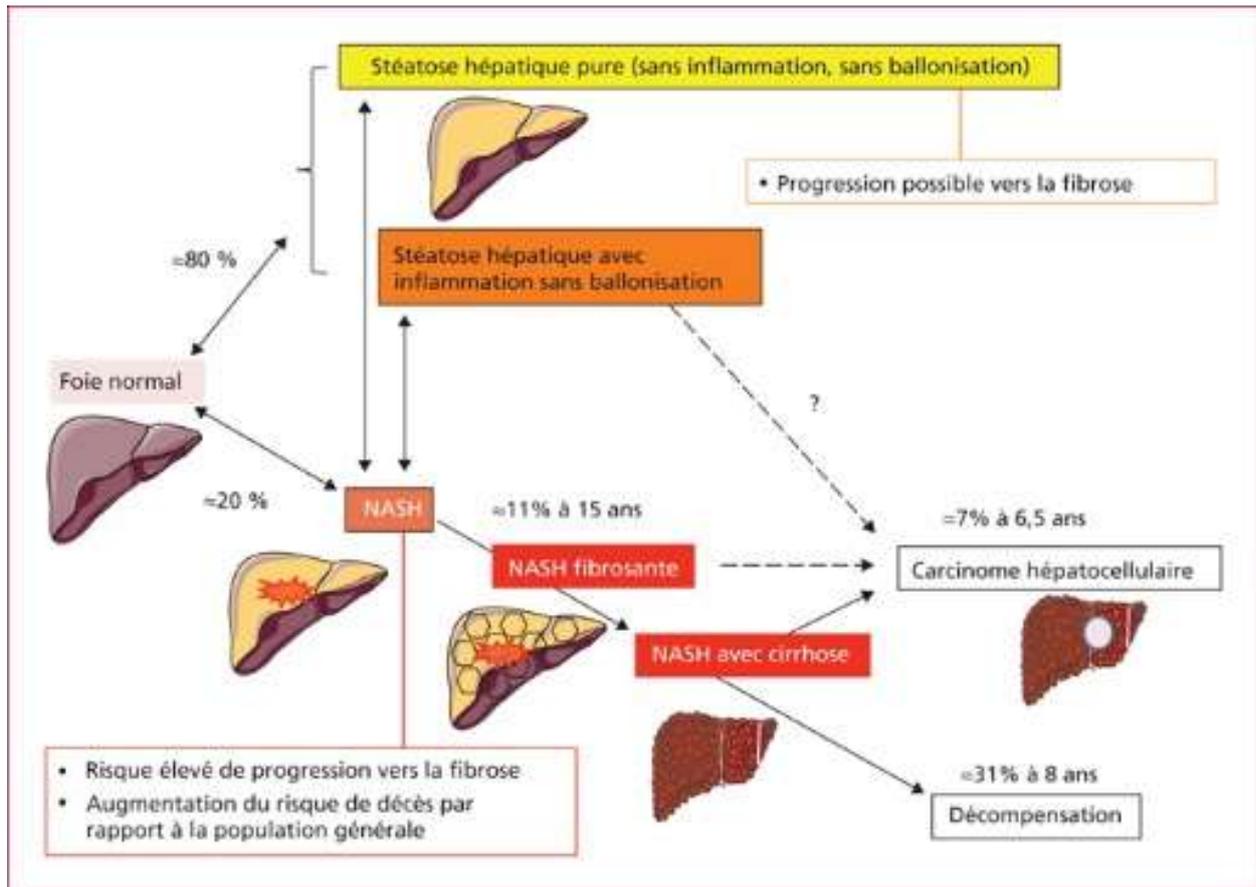
Au contraire, la NASH, présente chez environ 20 % des patients avec une NAFLD, est associée à un risque d'évolution vers une fibrose voire une cirrhose. (Figure 3)

Une notion récente est que, parmi les patients non NASH, ceux qui présentent une stéatose et une inflammation (sans ballonisation) peuvent développer une NASH et/ou une fibrose hépatique, quelques années plus tard.

L'impact de la présence d'une stéatose avec des lésions de ballonisation (sans inflammation), sur la progression de la fibrose, n'a pas été clairement étudié. Enfin, si les patients avec une « stéatose pure » (sans inflammation, ni ballonisation hépatocytaire) ont un risque plus faible d'évolution vers la NASH et/ou la fibrose significative, celui-ci est cependant bien présent (17–20).

Au cours de la NAFLD, le CHC survient dans 70 % des cas chez des patients cirrhotiques mais aussi, dans 30 % des cas, à des stades plus précoces de la maladie (NASH voire stéatose pure). Cela soulève le problème du dépistage chez les patients avec une NAFLD sans cirrhose.

Figure 3: Histoire naturelle de la NAFLD (d'après (17))



b) Extra-hépatiques

La NAFLD est une maladie systémique, ce qui explique que de nombreuses maladies extra hépatiques y soient associées.

Ainsi, la NAFLD et la NASH sont associées à une augmentation des événements cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité chez ces patients (21). La NASH est prédictive de l'apparition d'un diabète de type 2 (22).

La NAFLD peut être associée à la présence de cancers extra-hépatiques, plus particulièrement les cancers d'origine digestive (colon, estomac, pancréas), gynécologique (sein), urologique (prostate) et pulmonaire (23–26), d'une hypothyroïdie, d'un syndrome des apnées et hypopnées obstructives du sommeil, d'une ostéoporose, d'une maladie rénale chronique et d'un syndrome des ovaires polykystiques (27,28).

B. Valeur pronostique de la fibrose hépatique au cours de la stéatopathie métabolique

1. Evaluation de la fibrose hépatique au cours de la NAFLD
 - a) Place de la biopsie hépatique

La sévérité de la fibrose hépatique est le principal facteur pronostique au cours de la stéatopathie métabolique (29,30). L'identification des patients avec une fibrose avancée, exposés à un risque accru de complications hépatiques et de décès (31), est donc essentielle.

Pendant cinquante ans, la méthode de référence pour évaluer la fibrose hépatique a été la ponction-biopsie hépatique, qui consiste en une ponction transpariétale à l'aiguille fine d'un fragment de parenchyme hépatique (32).

Dans la classification histologique du NASH-CRN (*NASH Clinical Research Network*), la fibrose est classée en 5 stades :

- F0 est défini par l'absence de fibrose,
- F1 par la présence d'une fibrose périsinusoïdale ou périportale,
- F2 par la présence d'une fibrose périsinusoïdale et périportale,
- F3 par la présence d'une fibrose en pont,
- F4 correspond au stade de cirrhose.

La fibrose hépatique avancée est définie par un stade de fibrose F3/4 (16,33,34).

La biopsie hépatique permet également de recueillir des informations sur les autres paramètres histologiques tels que l'inflammation, la nécrose, la stéatose. Ses principales limitations sont le risque de complications (hémorragie, infection) (35), et les éléments pouvant influencer sur la fiabilité de l'analyse (36,37) :

- La variabilité de l'échantillonnage (une biopsie du foie n'examine que 1/50000 de la masse hépatique)
- La variabilité inter-observateur
- La taille de l'échantillon

En pratique courante, en raison de la prévalence élevée de la maladie, il n'est pas possible de proposer une biopsie hépatique à tous les patients suspects de NAFLD.

b) Intérêt des méthodes non invasives

Pour s'affranchir de ces limites, des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ont été développées. L'objectif principal de ces méthodes au cours de la NAFLD est d'identifier les patients avec une fibrose hépatique avancée.

On distingue d'une part les marqueurs sériques, qui sont le résultat d'une formule mathématique plus ou moins complexe intégrant plusieurs paramètres cliniques et/ou biologiques, et d'autre part les méthodes dites « physiques » qui ont pour objectif de mesurer l'élasticité hépatique.

(1) Tests sanguins

Les marqueurs sériques ont montré leur intérêt dans le dépistage de la fibrose avancée chez les patients porteurs d'une stéatopathie métabolique. (38–40)

Le NAFLD fibrosis score (NFS) (41) et le score FIB-4 (42,43) sont les marqueurs les mieux validés au cours de la NAFLD. (44)

On peut aussi citer le FibroMetre® (45,46), le FibroTest®(47,48), le score BARD (49,50) ou le score APRI (51,52).

De manière générale, ces marqueurs sont plus performants pour exclure que pour détecter la fibrose avancée (leur valeur prédictive négative (VPN) est supérieure à leur valeur prédictive positive (VPP)). On peut ainsi les utiliser pour identifier les patients à faible risque de fibrose sévère et de cirrhose.

L'utilisation de deux valeurs seuils (selon la VPN et la VPP du test) permet d'améliorer leur précision diagnostique (figure 4) (41,42,46).

Lorsque le résultat se situe en « zone grise », une biopsie hépatique est souvent nécessaire pour préciser le stade de fibrose.



Figure 4 : Valeurs seuils du FIB-4, du NFS et du FibroMètre® permettant d'identifier les malades à faible risque (VPN élevée) et à risque élevé (VPP élevée) de fibrose avancée (F≥3) au cours de la stéatopathie métabolique (53)

(2) Techniques d'élastographie

(a) Elastographie impulsionnelle mécanique : Le FibroScan®

L'élastographie impulsionnelle, mesurée par le FibroScan® (EchoSens, Paris, France), a été la première méthode d'élastographie commercialisée. Il s'agit d'une méthode performante pour identifier les patients à faible risque de fibrose sévère et de cirrhose au cours de la stéatopathie métabolique (46,54–57).

Le seuil de 7.9 kPa est notamment associé à une excellente VPN (≥ 90%) pour exclure les patients avec une fibrose avancée (54). Comme les marqueurs sériques, le FibroScan® est moins performant lorsqu'il s'agit d'identifier les patients avec une fibrose avancée (VPP).

Chez les patients porteurs de NAFLD, l'obésité et la stéatose sont deux facteurs susceptibles d'affecter la performance diagnostique du FibroScan® en augmentant le risque de faux-positifs, conduisant ainsi à une surestimation du degré de fibrose hépatique (58,59). En cas d'IMC (indice de masse corporelle) >30 kg.m⁻², il y a jusqu'à 50% d'échecs ou de résultats ininterprétables avec la sonde M du FibroScan® (60). La sonde XL a donc été développée pour améliorer la performance de l'examen chez les patients obèses et permet de rattraper environ 60% des échecs de la sonde M (60–64).

Une étude publiée en 2017 par Petta et al. suggère que la prise en compte des valeurs de CAP™ (Controlled Attenuation Parameter, méthode évaluant de façon non invasive la stéatose hépatique) dans l'interprétation des résultats du FibroScan® permettrait de diminuer le risque de faux-positifs (65).

(b) Elastographie impulsionnelle ultrasonore : ARFI/2D-SWE

L'élastographie impulsionnelle ultrasonore (par ARFI ou shear wave 2D) a été peu étudiée dans la stéatopathie métabolique (66). Une seule étude a comparé les performances diagnostiques de ces deux techniques avec celles du FibroScan® (65). Chez 291 patients porteurs d'une NAFLD, il n'y avait pas de différence significative entre ces trois méthodes pour le diagnostic de fibrose avancée ou de cirrhose (AUROC comprises entre 0,84 et 0,89). La seule différence significative était pour le diagnostic de fibrose significative ($\geq F2$), où l'élastographie shear wave 2D était plus performante que l'ARFI (AUROC à 0,86 vs. 0,77, $p = 0,004$).

(c) Elastographie par résonance magnétique

De façon similaire à l'élastographie ultrasonore, l'élastographie par résonance magnétique a été peu étudiée dans la stéatopathie métabolique. Elle a pour avantage d'étudier l'intégralité du parenchyme hépatique, et ses performances diagnostiques sont supérieures à celles du FibroScan® pour le diagnostic de fibrose hépatique ($\geq F1$) (67). Mais il s'agit d'une méthode coûteuse et chronophage, donc peu adaptée à une utilisation en routine.

Une méta-analyse publiée en 2017 par Xiao et al., compare les performances diagnostiques des différentes méthodes non invasives pour l'évaluation de la fibrose hépatique avancée ($\geq F3$). Nous détaillons les résultats pour les méthodes citées précédemment dans le tableau 3.

On peut constater que les méthodes non invasives sont performantes pour identifier les malades à faible risque de fibrose avancée, la valeur prédictive négative étant très bonne pour le diagnostic de fibrose F3/F4.

Tableau 3 : Performance diagnostique pour le diagnostic de fibrose avancée ($\geq F3$) (d'après (68))

Méthode	Variables	Nombre patients	Seuils	AUROC	VPN (%)	VPP (%)
NFS	Age IMC Diabète ASAT, ALAT Plaquettes Albumine	3896 (14 études)	[0.67–0.676]	0.84	88.5	66.9
FIB-4	Age ASAT, ALAT Plaquettes	1910 (6 études)	2.67	0.84	85.0	66.0
BARD	IMC Diabète ASAT/ALAT	3057 (14 études)	2	0.76	88.7	38.3
APRI	ASAT Plaquettes	682 (4 études)	1.5	0.77	79.1	55.5
FibroScan® (sonde M)	-	1540 (9 études)	[7,6-8]	0.88	95.5	43.4
2D-SWE	-	429 (3 études)	[3.02–10.6]	0.95	93.4	88.2
Elasto-IRM	-	628 (5 études)	[3.62–4.8]	0.96	93.4	71.0

2. Impact pronostique de la fibrose hépatique

Plusieurs études ont démontré le rôle pronostique de la fibrose hépatique chez les patients suivis pour une stéatopathie métabolique. La fibrose hépatique est le principal facteur associé au risque de décès, et plus spécifiquement pour les décès liés aux causes hépatiques et cardiovasculaires, indépendamment des autres paramètres histologiques comme la stéatose hépatique. (29,30,69)

Dans une cohorte de patients suivis pour une NAFLD, Ekstedt et al. en 2015 ont notamment montré que les patients porteurs d'une fibrose avancée (F3 ou F4) avaient un risque de décès significativement augmenté (HR=3.28 [2.27-4.76] ; $p<0.001$), notamment de cause cardiovasculaire (HR=4.36 [IC95% : 2.29-8.29] ; $p<0.001$) (30). Ces résultats sont concordants avec deux autres études, qui ont montré que le degré de fibrose hépatique était significativement associé au risque de décès, notamment de cause hépatique (29,69).

Les principaux résultats de ces 3 études sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Intérêt pronostique de la fibrose avancée chez les patients porteurs de NAFLD

	Angulo et al. (multicentrique, 2015) (29)	Hagström et al. (Suède, 2017)(69)	Ekstedt et al. (Suède, 2015)(30)
Patients – n	619	646	229
Médiane de suivi (années)	12.6	20	26.4
Décès – n	193	214	96
• Cardiovasculaire – n (%)	74 (38.3)	79 (36.9)	41 (42.7)
• Hépatique – n (%)	17 (8.8)	17 (7.9)	9 (9.4)
• Cancer – n (%)	36 (18.7)	55 (25.7)	22 (22.9)
• Infection – n (%)	15 (7.8)	4 (1.9)	5 (5.2)
Mortalité selon le stade de fibrose			
• F1	HR=1.82 (IC95%=1.18-2.21, $p=0.007$)	HR=0.91 (IC95%=0.61- 1.36, $p=0.66$)	N/D
• F2	HR=1.91 (IC95%=1.20-3.03, $p=0.007$)	HR=1.11 (IC95%=0.70- 1.76, $p=0.66$)	N/D
• F3	HR=1.90 (IC95%=1.16-3.12, $p=0.01$)	HR=1.76 (IC95%=1.02- 3.06, $p=0.04$)	HR=3.28 (IC95%=2.27-4.76, $p<0.001$)
• F4	HR=6.35 (IC95%=3.35- 12.04, $p<0.001$)	HR=3.75 (IC95%=1.81- 7.73, $p<0.001$)	

3. Prédiction de la survie et des complications spécifiques par les méthodes non invasives

Au-delà de l'intérêt diagnostique que nous avons abordé précédemment, les méthodes non invasives ont également démontré un intérêt pronostique au cours de nombreuses hépatopathies (70–74).

Dans le cadre de la stéatopathie métabolique, les méthodes non invasives ont montré un intérêt pour prédire le risque de décès (46,75,76).

Angulo et al. en 2013 ont montré sur une population de 320 patients porteurs d'une stéatopathie métabolique que le NAFLD fibrosis score, l'APRI et le FIB-4, étaient capables de prédire la mortalité globale (HR compris entre 3.1 et 9.8, $p < 0.05$) et la survenue de complications hépatiques (HR compris entre 14.6 et 34.2, $p < 0.005$). (75)

Boursier et al. ont montré dans une cohorte de 360 patients, que le FibroScan® et le FibroMetre® avaient un intérêt pour prédire non seulement la mortalité d'origine hépatique, mais également la mortalité d'origine extra-hépatique au cours de la NAFLD (représentée principalement par les cancers et les causes cardiovasculaires) (46).

Kim et al. en 2013, en utilisant les données américaines de la cohorte représentative NHANES-III (pour *Third National Health and Nutrition Examination Survey*) concernant plus de 11 000 sujets, ont montré que des valeurs élevées de NFS, APRI et FIB-4 étaient associées de façon indépendante à une augmentation de la mortalité globale (HR compris entre 1.69 et 1.85, $p < 0.05$) et plus spécifiquement de la mortalité cardiovasculaire (HR compris entre 2.53 et 3.46, $p < 0.001$).

Dans une étude publiée en 2018, ces trois scores ont également montré leur intérêt pour prédire la survenue de cancers d'origine hépatique et extra-hépatique dans une cohorte de 153 patients porteurs de NAFLD (HR compris 1.27 et 6.12, $p < 0.01$) (77).

Une étude présentée en 2019, portant sur 795 patients porteurs d'une NAFLD, a montré que le FibroScan®, le NAFLD Fibrosis Score et le FIB-4 étaient plus performants qu'un modèle clinique basé sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire pour prédire la mortalité globale. Le NFS avait la meilleure valeur pronostique pour la prédiction de la survie, des complications hépatiques et cardiovasculaires (78).

Plusieurs études ont étudié spécifiquement la valeur pronostique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans la survenue des évènements cardiovasculaires (79–81).

Dans une étude publiée en 2015, 155 patients porteurs de NAFLD étaient classés en 2 groupes selon le score de Framingham (score ayant montré son intérêt pour prédire la survenue d'accidents cardiovasculaires ischémiques à 10ans) (82). Les auteurs ont montré d'une part qu'il existait une corrélation entre le score de Framingham et le NFS, et d'autre part, que le NFS présentait une bonne performance pour prédire la survenue d'accidents coronariens chez ces patients (AUROC=0.720) (81).

Dans une cohorte coréenne de 285 patients ayant réalisé un bilan de santé complet annuel (sans antécédent de cardiopathie ou d'hépatopathie connue), le diagnostic de stéatopathie métabolique a été posé chez 149 patients. You et al. ont montré que chez ces patients porteurs d'une NAFLD, les valeurs d'élasticité mesurées par Fibroscan[®] étaient corrélées au degré de calcification des artères coronaires, évalué par le score calcique coronarien, qui est un facteur prédictif de survenue d'évènement cardiovasculaire (80,83–85).

Ces résultats concordent avec une étude coréenne publiée en 2017 par Kim et al. qui a montré que la survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique dans une population de 2237 patients était associée de façon indépendante à la valeur d'élasticité mesuré par FibroScan[®].

Sur la population totale, seuls 62 patients (2.8%) avaient une fibrose significative (définie par une élastométrie >8 kPa), mais en analyse multivariée, quel que soit le modèle retenu pour s'affranchir des facteurs de confusion, la valeur d'élasticité hépatique était corrélée au risque de survenue d'AVC ischémique (OR=1.188-1.249 pour une augmentation de 1kPa, $p<0.001$), et cette corrélation était d'autant plus forte que l'élasticité hépatique était élevée (OR=2.977-4.308 pour une élasticité entre 5.6 et 8 kPa, et OR=5.831-12.033 pour une élasticité>8kPa, $p<0.001$)(79).

C. Stéatopathie métabolique et maladies cardiovasculaires

Depuis le début des années 2000, beaucoup d'études ont montré la forte association entre la stéatopathie métabolique et les pathologies cardiovasculaires (86–101). Les complications cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité au cours de la NAFLD (102).

L'insulino-résistance joue un grand rôle dans cette association, mais la physiopathologie précise et le lien de causalité entre ces 2 pathologies restent pour le moment débattus. La stéatopathie métabolique constitue-t-elle un facteur de risque cardiovasculaire indépendant ? Ou serait-elle un reflet de la sévérité de la charge athéromateuse chez des patients avec de nombreuses comorbidités métaboliques et cardiovasculaires ?

1. Liens physiopathologiques

Les mécanismes cellulaires sous-jacents expliquant le lien entre NAFLD et risque cardiovasculaire augmenté restent encore mal explicités.

Les patients avec une stéatopathie métabolique présentent le plus souvent une insulino-résistance associée qui peut majorer le risque cardiovasculaire (103–105).

L'insulino-résistance périphérique s'accompagne d'une lipolyse accentuée au niveau du tissu adipeux ce qui favorise l'afflux d'acides gras vers les vaisseaux et le cœur. L'augmentation des flux d'acyl-coenzyme A (Acyl-CoAs) à longue chaîne promeut l'insulino-résistance et l'inflammation hépatique par le biais de l'accumulation de diacylglycérols (DAGs) et l'activation de la protéine kinase C- ϵ (PKC- ϵ). (106)

L'accumulation des DAGs et l'activation de la PKC- ϵ seraient impliquées dans le risque de complications cardiovasculaires lié à la NASH par différents mécanismes : induction d'une dysfonction endothéliale, hypertrophie et augmentation de la contractilité des cellules musculaires lisses, augmentation de la perméabilité vasculaire (107).

En parallèle, l'accumulation au niveau vasculaire des céramides (dont la concentration plasmatique est augmentée en cas de NASH) peut favoriser la dysfonction endothéliale *via* l'activation de la protéine phosphatase de type 2A (108).

Au cours de la NAFLD plusieurs peptides sécrétés par le foie (fétuine-A, angiopoétin-like protein, Fibroblast Growth Factor 21 (FGF 21)) et en particulier la fétuine-A qui se lie au récepteur TLR-4 (pour Toll Like Receptor 4), pourraient représenter un lien entre la stéatose hépatique et les complications

cardiovasculaires, particulièrement en présence d'une hyperglycémie chronique (109,110).

La fétuine-A stimule la production de cytokines pro-inflammatoires, et inhibe la sécrétion d'adiponectine(111), hormone qui améliore la sensibilité hépatique et musculaire à l'insuline et qui exerce également une action anti-inflammatoire et anti-athéromateuse (112,113).

La dysfonction de l'hépatokine FGF 21 a également été associée au risque de maladies cardiovasculaires (114,115), ce qui suggère un lien moléculaire entre la production de certaines hépatokines au cours de la NAFLD et le risque cardiovasculaire.

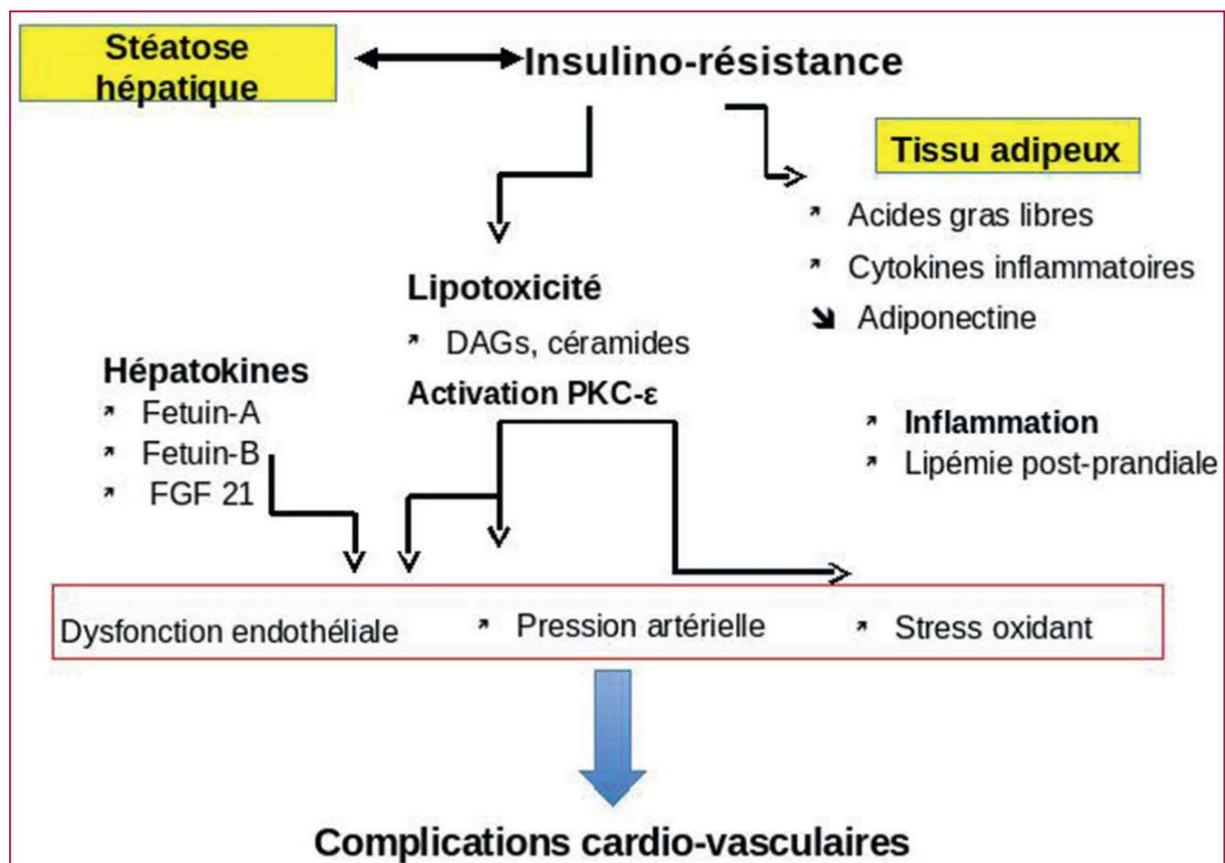


Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer le lien entre stéatose hépatique et risque cardiovasculaire augmenté (DAGs : diacylglycérols ; fétuin : fétuine ; FGF 21 : fibroblast growth factor 21 ; PKC-ε : protéine kinase C-ε.) (116)

Des facteurs génétiques peuvent également influencer la relation entre stéatopathie métabolique et maladies cardiovasculaires (21).

Le « *single nucleotide polymorphism* » (polymorphisme de substitution au niveau d'un seul nucléotide, *SNP*) rs 738409 au niveau du gène PNPLA3 confère un risque augmenté de NASH, de fibrose hépatique et de CHC (8,117,118), et il existe un doute sur son implication dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires (119).

De façon plus récente un autre polymorphisme a été découvert dans la NAFLD : il s'agit de TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily 2), rs 58542926 (120).

Alors que le polymorphisme de l'allèle mineur T du gène TM6SF2 est associé à une stéatose hépatique plus importante, une NASH plus sévère et une fibrose plus avancée (9,121), le polymorphisme de l'allèle majeur C, majoritaire, protégerait de la stéatose en favorisant l'export des VLDL du foie, mais par la même augmenterait le risque de dyslipidémie et de développer des maladies cardiovasculaires (9,122).

Kahali et al. ont même supposé qu'il pourrait y avoir une mortalité spécifique différente selon que les patients soient porteurs de l'un ou l'autre des allèles (123).

Mais il est encore trop tôt pour savoir si ce polymorphisme à lui seul peut être cliniquement intéressant pour orienter le suivi des patients. Il peut en effet exister des interactions avec d'autres facteurs génétiques ou environnementaux.

A l'avenir, les avancées dans le domaine de l'épigénétique permettront peut-être de mieux comprendre les liens entre stéatopathie métabolique et pathologies cardiovasculaires, par exemple en déterminant le rôle de la méthylation de l'ADN dans la pathogénèse de la NAFLD (124) et en précisant l'influence de l'interaction environnement/génome sur les facteurs de risque cardiovasculaire (125).

2. Fréquence des complications cardiovasculaires au cours de la NAFLD

a) Prévalence

Une méta-analyse publiée en 2013 par Oni et al. regroupant vingt-sept études transversales a montré une association entre la présence d'une stéatopathie métabolique et des marqueurs d'athérosclérose subclinique, comme une épaisseur intima-média augmentée (seize études), des calcifications des artères coronaires (sept études), une dysfonction endothéliale (sept études), ou une rigidité artérielle augmentée (six études) (96). Toutes ces associations étaient indépendantes des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels et des composants du syndrome métabolique.

Ces résultats concordent avec une étude coréenne publiée par Sung et al. en 2012, qui dans une cohorte de 10153 patients réalisant un bilan de santé annuel, ont montré une association entre la présence d'une stéatopathie métabolique et des calcifications des artères coronaires évaluées scanographiquement (OR 1.21 [IC95% : 1.01–1.45]; $p=0.04$). Cette association était indépendante des facteurs de risque cardiovasculaire, des composants du syndrome métabolique et des antécédents cardiovasculaires (95).

Stepanova et al. ont montré dans une cohorte de 11600 patients que la prévalence des maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, AVC, syndrome coronarien aigu (SCA)) était significativement augmentée chez les patients porteurs de NAFLD (38.18% \pm 1.68%) par rapport aux patients non atteints (29.26% \pm 0.88%), après ajustement sur les facteurs confondants démographiques, cliniques et métaboliques (OR=1.23 (1.04-1.44)) (94).

Dans une cohorte de 2839 patients diabétiques de type II, chez lesquels la prévalence de la NAFLD est augmentée (126–128), Targher et al. ont montré que les patients porteurs de stéatopathie métabolique avaient une fréquence accrue de pathologies coronariennes (26.6 contre 18.3%), vasculaires cérébrales (20.0 contre 13.3%) et vasculaires périphériques (15.4 contre 10.0%) comparativement à leurs homologues sans NAFLD (129).

b) Incidence

Au-delà de l'association entre NAFLD et pathologies cardiovasculaires, de nombreuses études ont montré une corrélation entre la NAFLD et le risque de développer des événements cardiovasculaires fatals ou non (39,130–141).

En 2011, une méta-analyse publiée par Musso et al. avait conclu que les patients porteurs d'une stéatopathie métabolique avaient une augmentation de près de deux fois du risque d'événements cardiovasculaires fatals ou non (OR = 2,05 [IC 95% : 1,81-2,31]) par rapport à une population témoin (39).

Dans une cohorte regroupant 4119 patients sans pathologie cardiovasculaire ou hépatopathie connue à l'inclusion, avec un suivi médian de 7.6 ans, Zeb et al. ont montré que les patients porteurs d'une NAFLD (diagnostiquée radiologiquement) avaient un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires et de décès (de toute cause), (HR=1.74 [IC95% : 1.25-2.41]) (133).

Ces résultats sont concordants avec une étude publiée par Mantovani et al. en 2016 qui ont montré dans une cohorte de 286 patients diabétiques type 1 avec un suivi médian de 5.3 ans, que la présence d'une NAFLD (52.4% des patients) était associée à un risque accru d'évènements cardiovasculaires (HR=6.73 [IC95% : 1.2-38.1], $p=0.031$), indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire établis et des composantes liées au diabète (insuffisance rénale chronique, HbA1c, durée du diabète) (132)

Une autre étude publiée en en 2017, réalisée dans une cohorte de 4731 patients avec un suivi médian de 3.9 ans, a montré que la présence d'une NAFLD était significativement associée à une progression annuelle du score calcique coronarien par rapport au patient non atteint de NAFLD (OR=1.04 [1.02-1.05], $p<0.001$) et donc plus à risque de présenter des accidents cardiovasculaires. Cette association était indépendante des facteurs de risque cardiovasculaire et des composants du syndrome métabolique (138).

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs études ont montré que le degré de fibrose hépatique chez ces patients était associé à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires fatals ou non (29,30,69).

3. Impact pronostique de la NAFLD chez les patients porteurs de maladies cardiovasculaires

Les accidents cardiovasculaires sont donc une complication très fréquente chez les patients porteurs d'une NAFLD.

A l'inverse, la fréquence et l'impact pronostique de la stéatopathie métabolique chez des patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire, sont plus méconnus. Ce sont pourtant des patients présentant le plus souvent des composantes du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire, et donc à risque de développer une NAFLD.

Wong et al. en 2011 ont montré que chez 612 patients adressés pour une coronarographie, sans hépatopathie connue, la prévalence de la NAFLD était élevée (58.2% des patients) . Par ailleurs la présence d'une NAFLD était associée de manière indépendante avec la sévérité de l'atteinte des artères coronaires (93).

Dans une étude réalisée en 2018 chez 306 patients ayant présenté un AVC ischémique du tronc cérébral, la prévalence de la NAFLD était évaluée à 40,5% (diagnostic échographique). Il existait une association entre la présence d'une stéatopathie métabolique et la gravité de l'AVC ischémique (HR 2.32 [IC95% 1.252–4.324], $p < 0.01$), ainsi que la progression de l'ischémie cérébrale (HR 2.378 [IC95% 1.260–4.486], $p < 0.01$). Cette association était indépendante des facteurs de risque cardiovasculaire usuels et des composants du syndrome métabolique (142).

Ces résultats concordent avec une étude publiée en 2013, incluant 200 patients ayant présenté un AVC ischémique. La prévalence de la NAFLD était égale à 42.5% et était associée à une sévérité significativement supérieure des AVC (la sévérité de l'AVC était évaluée par le NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*)(143) et l'échelle de Rankin modifiée (144)).

4. Intérêt des méthodes non invasives au cours maladies cardiovasculaires

Chez les patients ayant présenté un accident cardiovasculaire, des études récentes ont montré un intérêt des méthodes d'évaluation non invasive de la fibrose pour prédire le risque de décès, ainsi que le risque de récurrence d'évènements cardiovasculaires, bien que leur nombre soit très limité. (145–147)

Valbusa et al. ont réalisé en 2018 une étude incluant 264 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigüe, sans hépatopathie connue. Dans cette cohorte la prévalence de la NAFLD était estimée à 57,9% (diagnostiquée échographiquement). Les patients étaient ensuite classés en sous-groupes en utilisant les valeurs des scores APRI (2 groupes, valeur seuil=0.5) et FIB-4 (3 groupes : <2/2-2.67/>2.67).

La mortalité globale hospitalière et post-hospitalisation était significativement augmentée pour les patients porteurs d'une NAFLD (durée médiane de suivi de 2ans)

De façon intéressante, parmi les patients NAFLD, les patients présentant un score APRI élevé et un score FIB-4 intermédiaire ou élevé avaient une mortalité supérieure, que ce soit pendant l'hospitalisation ou à distance de celle-ci (145).

Il semble même exister un intérêt des méthodes non invasives en prévention secondaire.

Une étude récente publiée en 2019 a porté sur l'intérêt pronostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® chez 395 patients ayant présenté un AVC ischémique. Le suivi médian était de 2.7 ans. La stéatose hépatique était également évaluée par la mesure du CAP™. La fibrose avancée (valeur d'élasticité>8kPa) était associée au risque de récurrence d'évènements cardiovasculaires fatals (HR=4.29 IC95% [1.10-16.73]) et à la mortalité globale (HR=8.14 IC95%[3.03-21.90], $p<0.001$) (147).

Dans une autre étude publiée en 2018, Simon et al. ont étudié l'intérêt pronostique du NFS chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu. La cohorte était constituée de 14 819 patients, sans hépatopathie connue, classés à l'inclusion selon le NFS en 3 sous-groupes (NFS<-1.455 /NFS -1.455 – 0,67/ NFS >0.67). Il a été montré que dans le groupe avec un NFS élevé, les patients avaient un risque augmenté de récurrence d'évènements cardiovasculaires par rapport à ceux ayant un NFS faible (HR=1.30 [IC95% 1.19-1.43]), indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire(146).

II. ETUDE

A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique de l'élasticité hépatique, mesurée par FibroScan[®], pour prédire la récurrence d'événements cardiovasculaires ischémiques dans une cohorte de patients suivis par le Centre d'Exploration, de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose (CEPTA) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- la valeur pronostique des marqueurs sériques de fibrose (FIB-4 et NAFLD fibrosis score) pour prédire la récurrence d'événements cardiovasculaires ischémiques,
- la valeur pronostique du FibroScan[®] et des marqueurs sériques de fibrose pour prédire les décès, la survenue d'événements hépatiques et de cancers dans cette même cohorte.

B. Patients et méthodes

1. Patients

D'avril 2009 à janvier 2014, il a été recueilli de manière prospective les données des patients hospitalisés au Centre d'Exploration, de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose (CEPTA) (Professeur Couffinhal, CHU de Bordeaux) dans le cadre du bilan des facteurs de risque cardiovasculaires à la suite d'un évènement cardiovasculaire.

Quatre patients par semaine admis au CEPTA étaient sélectionnés au hasard pour une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique au Centre d'Investigation de la Fibrose (CIF) (Professeur de Lédinghen, CHU de Bordeaux). Ces patients étaient inclus dans la cohorte « Cardioscan ».

Nous avons ensuite réalisé un recueil des données de suivi de cette cohorte de façon rétrospective.

Le 31 décembre 2018 était la date de fin de suivi. L'analyse finale des données a été réalisée en février 2019.

Critères d'inclusion :

Etaient inclus les patients majeurs évalués au CEPTA dans les suites d'un accident cardiovasculaire et ayant bénéficié d'une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique par FibroScan®.

Critères de non-inclusion ou d'exclusion :

Etaient exclus :

- Les patients porteurs d'une hépatite B ou C
- Les patients vus au CEPTA pour toute autre cause qu'un accident cardiovasculaire ischémique
- Les patients n'ayant pas de mesure valide de l'élasticité hépatique par FibroScan®
- Les patients n'ayant pas bénéficié du calcul des marqueurs sériques de fibrose (NFS, FIB-4)
- Les patients perdus de vue (patients pour lesquels aucune information de suivi n'était disponible au CHU de Bordeaux dans le logiciel DxCare et après appel du médecin traitant)

2. Recueil de données

a) Paramètres cliniques

Les paramètres cliniques suivants étaient recueillis à l'inclusion :

Age, sexe, poids, taille, IMC, tour de taille, existence d'un diabète et durée d'évolution du diabète depuis le diagnostic, présence d'une hypertension artérielle, traitements médicamenteux en cours, antécédents cardiovasculaires, antécédent de maladie hépatique et de décompensation de la maladie hépatique, consommation d'alcool en verres par semaine (une consommation excessive était définie selon les critères de l'OMS soit >14 verres par semaine chez la femme et 21 verres par semaine chez l'homme)(15), consommation de tabac (en paquets-année), activité physique (cotée nulle ou non nulle)

b) Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques suivants ont été analysés :

HbA1c, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides, cholestérol total, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, taux de prothrombine (TP), plaquettes

Tous les prélèvements étaient analysés par le laboratoire du CHU de Bordeaux. Les résultats obtenus permettaient de calculer les scores non-invasifs de fibrose suivants :

- NAFLD Fibrosis Score : $[-1,675 + 0,037 \times \text{âge (années)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{diabète (oui=1, non=0)} + 0,99 \times \text{ASAT/ALAT} - 0,013 \times \text{plaquettes (G/l)} - 0,066 \times \text{albumine (g/l)}]$
- FIB-4 : $[(\text{âge (années)} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes (G/L)} \times \sqrt{\text{ALAT}})]$

Les seuils suivants permettant d'exclure une fibrose hépatique avancée ont été retenus :

- Pour le FIB4 : seuil <1.3 pour les patient de moins de 65 ans et <2 pour les patients 65 ans et plus (148)
- Pour le NFS : seuil <-1.455 pour les patients de moins de 65 ans et <0.12 pour les patients de 65 ans et plus (148)

Le score de Framingham était également calculé sur internet de façon gratuite à partir des variables suivantes : âge, sexe, cholestérol total, HDL-Cholestérol, pression artérielle systolique (PAS), présence ou non d'un traitement antihypertenseur, diabète, tabagisme actif (149).

Ce score a été développé afin d'évaluer le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires ischémiques à 10 ans dans la population générale (82,150).

c) Elastométrie hépatique : FibroScan®

Les mesures d'élastométrie hépatique par FibroScan® se déroulaient au centre d'investigation de la fibrose hépatique (CIF) du CHU de Bordeaux et ont été réalisées par des Infirmières Diplômées d'Etat, formées et expérimentées, en utilisant la sonde M.

Les procédures avec un interquartile range inférieur à 30% de la valeur médiane d'élasticité hépatique (IQR/M) ont été considérées comme interprétables. Si ce rapport était supérieur à 30%, la mesure était considérée comme fiable uniquement si l'élasticité hépatique médiane était inférieure à 7.1 kPa. Enfin, un minimum de 10 mesures valides était requis (151).

La valeur seuil retenue pour éliminer le diagnostic de fibrose sévère ($\geq F3$) était de 7.9 kPa. C'est un seuil qui a montré une meilleure performance diagnostique (valeur prédictive négative de 90.5%) (54).

Les patients bénéficiaient dans le même temps d'une mesure non invasive de la stéatose hépatique selon la technique du CAP.

d) Autres examens

Les données des examens suivants ont été recueillies : échographie-Doppler des troncs supra-aortiques pour évaluation de l'athérosclérose au niveau des axes carotidiens, mesure des Index de Pression Systolique (IPS), échographie-Doppler des artères des membres inférieurs, échocardiographie, épreuve d'effort, échocardiographie de stress.

La réalisation de ces examens était laissée à la discrétion des cardiologues, en fonction du contexte clinique du patient.

Le nombre de lits vasculaires pathologiques (reflet de la charge athéromateuse) était comptabilisé, car considéré comme un facteur de risque de récurrence d'accidents cardiovasculaires (152) :

- L'atteinte carotidienne était définie par une sténose supérieure à 50% du diamètre de la lumière artérielle ou en cas d'intervention chirurgicale au niveau carotidien.
- L'atteinte coronarienne était définie par un antécédent de syndrome coronarien aigu, d'antécédent de stent ou de pontage coronarien, ou de test d'ischémie myocardique positif.
- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) était définie par un IPS <0.9 ou un antécédent de chirurgie vasculaire en lien avec l'AOMI.

Un lit vasculaire atteint correspondait à une atteinte soit carotidienne, soit coronarienne ou à une AOMI. Il y avait maximum 3 lits vasculaires atteints.

e) Ponction-biopsie hépatique

Certains patients ont bénéficié de la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique. Celle-ci était réalisée selon la technique de Menghini avec une aiguille de diamètre 1.6mm (Hepafix®, Braun Melsungen). L'indication de ce geste était laissée à la discrétion du médecin hépatologue consulté par le patient.

3. Suivi

Les patients chez qui était suspectée une fibrose sévère à l'inclusion étaient adressés en consultation à un hépatologue.

Les événements suivants étaient recueillis lors du suivi :

- La survenue d'événements cardiovasculaires ischémiques (classés en trois catégories : AVC, événement coronarien, événement en lien avec une AOMI)
- Les événements hépatiques (décompensation de cirrhose, rupture de varices œsophagiennes, carcinome hépatocellulaire)
- La survenue de cancers (classés selon la localisation)
- Les décès, qui étaient classés en sept catégories selon leur cause : décès d'origine neurologique (hors AVC), cardiologique, carcinologique (sauf CHC), hépatique (dont CHC), infectieuse, autres causes et inconnue.

Pour tous les patients de notre cohorte, la survenue d'événements était recueillie rétrospectivement à partir du logiciel médical du CHU de Bordeaux (Dx Care®).

Si le patient n'avait pas de suivi au sein du CHU de Bordeaux, il était effectué un recueil téléphonique des informations citées précédemment auprès du médecin traitant.

La durée de suivi correspondait à la période séparant la réalisation du Fibroscan® et le décès ou la date des dernières nouvelles.

4. Analyses statistiques

Analyses descriptives

La population d'étude a été décrite en termes de médiane et IQR pour les variables quantitatives, et en termes d'effectif et pourcentage pour les variables qualitatives. Les caractéristiques de ces sujets ont été comparées à celles des patients exclus pour absence de FibroScan®, de FIB-4 ou de NAFLD Fibrosis Score, ou pour absence de données de suivi, afin de s'assurer de l'absence de biais de sélection. Les tests du Chi-2 et de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives, et le test de Mann-Whitney-Wilcoxon a été utilisé pour les variables quantitatives.

Analyse de survie

Des courbes de survie ont été élaborées, par méthode de Kaplan-Meier pour l'évènement « décès », et par méthode d'Aalen-Johansen pour les évènements « récurrence d'un évènement cardiovasculaire », « cancer », « complication hépatique » (prise en compte des risques compétitifs).

Dans un deuxième temps, une analyse par modèle de Cox à risques proportionnels a été effectuée pour identifier les facteurs les plus indépendamment associés à chaque évènement d'intérêt. Cette analyse s'articulait à chaque fois en deux temps :

- analyse de tous les paramètres (cliniques, biologiques et méthodes non invasives), un à un, par modèle de Cox univarié : une p-value <0.25 était considérée comme significative
- inclusion de tous les paramètres précédemment significatifs et de la variable « cause d'inclusion » sur laquelle les analyses devaient être ajustées (variable forcée), dans un modèle de Cox multivarié. La sélection des variables s'est faite selon une procédure manuelle pas à pas descendante, avec un seuil de significativité fixé à 0.05. Les variables pour lesquelles la p-value était inférieure

à 0.05 étaient donc considérées comme « prédicteurs indépendants ». La recherche d'interactions entre les prédicteurs indépendants a été réalisée.

Pour les variables quantitatives, l'hypothèse de linéarité a été vérifiée.

A noter que lorsqu'un paramètre clinique ou biologique était déjà présent dans la formule de calcul d'un test non invasif ou d'un score présent dans le modèle, il n'était pas introduit dans ce dernier, afin d'éviter les problèmes de colinéarité des variables.

Performances pronostiques du FibroScan® pour l'évènement « récurrence d'un évènement cardiovasculaire »

Les performances pronostiques ont été évaluées par estimation du C-index de Harrell (153). Il s'agit d'une extension de l'AUC, adaptée aux données de survie, qui évalue la concordance entre le risque d'évènement prédit et le temps de survie observé. Sa valeur varie entre 0 et 1 : 1 représente une concordance parfaite (excellent pouvoir discriminatif du test), 0.5 représente l'équivalent du hasard, et une valeur inférieure à 0.5 représente une prédiction dans le sens opposé à celui attendu.

Les performances du FibroScan® ont été comparées aux principaux facteurs de risque cardiovasculaire et aux marqueurs sériques (FIB-4 et NFS).

Toutes les analyses ont été réalisées sous SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) et R (package survcomp) (154).

C. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Entre avril 2009 et janvier 2014, 535 patients ayant consulté au Centre d'Exploration, de Prévention et de Traitement de l'Athérosclérose (CEPTA) du CHU de Bordeaux ont bénéficié d'une évaluation non invasive de la fibrose hépatique par FibroScan®.

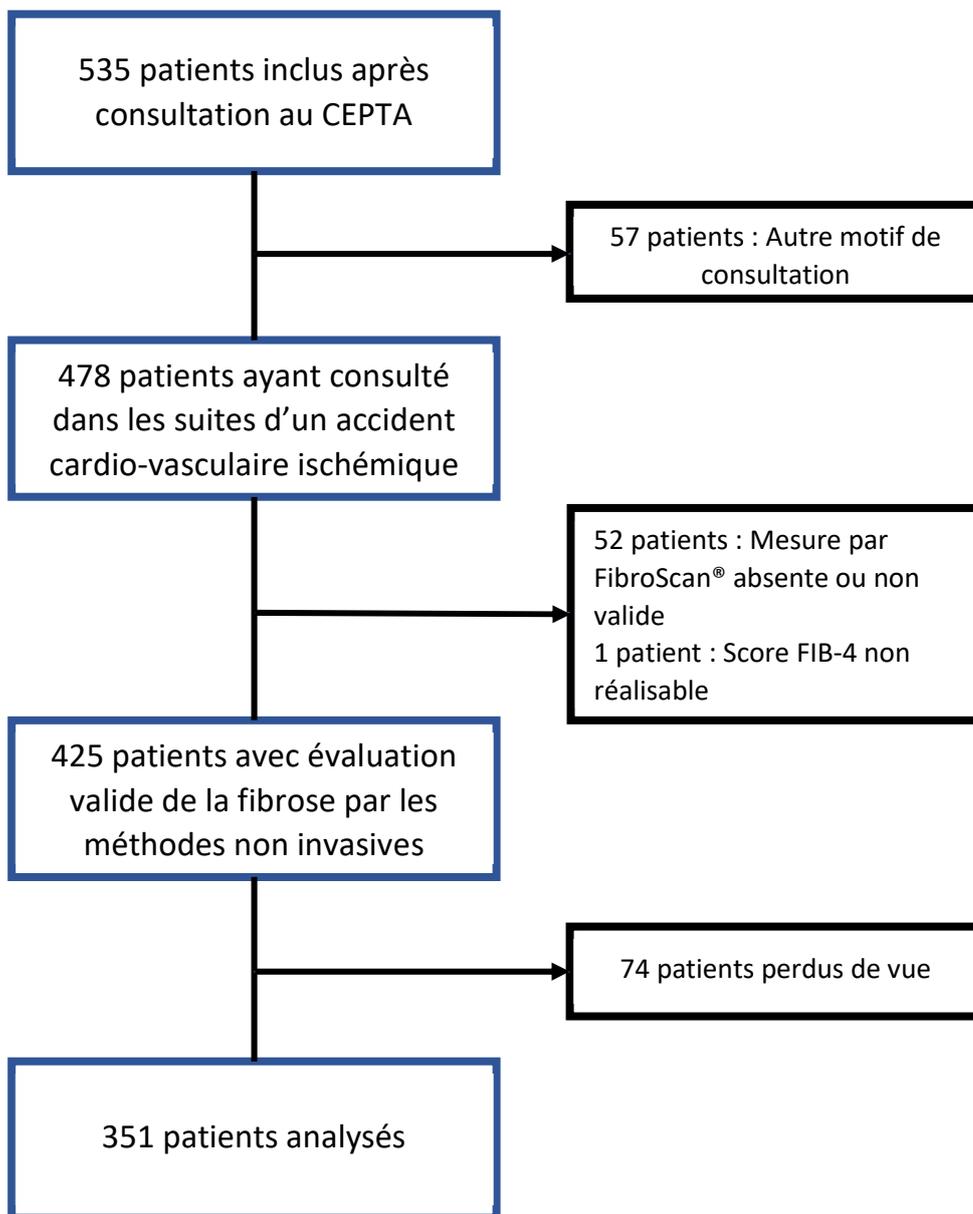
Après inclusion, 184 patients ont été exclus de l'analyse :

- 57 patients (10.7%) consultaient pour un motif autre qu'un accident cardiovasculaire ischémique (prévention primaire, troubles du rythme, ...).
- 53 patients (9.9%) présentaient une évaluation non valide de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives (52 patients avec un FibroScan® non valide, 1 patient n'avait pas d'évaluation par le FIB-4)
- 74 patients (13.8%) ont été perdus de vue

La population d'étude finale était donc composée de 351 patients.

Le diagramme de flux est représenté sur la figure 6.

Figure 6 : Diagramme de flux



En moyenne, notre population était âgée de 64 ans, avec un IMC de 27.2 kg/m², et une nette prédominance masculine (80.1%).

74.3% des patients ont été inclus dans les suites d'un AVC ischémique, 19.1% dans les suites d'un accident coronarien, et 6.6% dans le cadre d'une AOMI.

16,5% des patients avaient une consommation excessive d'alcool (selon la définition de l'OMS)(15).

55.8% des patients présentaient un syndrome métabolique.

Si l'on détaille les paramètres du syndrome métabolique, 78.9% des patients présentaient une hypertension artérielle, 72.4% un tour de taille augmenté, 42.2% une hypertriglycéridémie, 33.9% un diabète de type 2, 26.5% une diminution du HDL-cholestérol.

En ce qui concerne les autres facteurs de risque cardiovasculaire, 35.9% des patients avaient une hypercholestérolémie (LDLc>2.6 mmol/L), 54 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs.

11.4% des patients avaient un FibroScan® supérieur à 7.9 kPa. La valeur médiane de l'élasticité hépatique était de 4.9 kPa [4.0; 6.4].

Les caractéristiques cliniques et biologiques des 351 patients sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Population totale (n=351)
Caractéristiques cliniques	
Age (années) *	64.0 [56.5; 69.6]
Sexe masculin – n (%)	281 (80.1)
IMC (kg/m²) *	27.2 [24.8; 30.1]
Syndrome métabolique – n (%)	196 (55.8)
Diabète type 2 – n (%)	119 (33.9)
HTA – n (%)	277 (78.9)
Tabagisme actif ou sevré – n (%)	189 (54.0)
Consommation excessive d'alcool – n (%)	58 (16.5)
Cause d'inclusion – n (%)	
• Accident coronarien	67 (19.1)
• AVC ischémique	261 (74.3)
• AOMI	23 (6.6)

Caractéristiques	Population totale (n=351)
Caractéristiques cliniques	
AOMI (ATCD d'intervention, stent ou IPS < 0,9) – n (%)	105 (29.9)
Index de Pression Systolique aux chevilles <0.9 (n) – n (%)	88 (25.1)
Atteinte carotidienne (ATCD d'intervention ou sténose>50%) – n (%)	67 (19.1)
Atteinte coronarienne (ATCD de SCA, de stent ou d'épreuve d'effort positive) – n (%)	103 (29.3)
Nombre de lits vasculaires atteints – n (%)	
• 0	149 (42.5)
• 1	140 (39.9)
• 2	51 (14.5)
• 3	11 (3.1)
Score de Framingham (%) *	13.2 [7.9; 21.6]
Caractéristiques biologiques	
LDL-cholestérol (mmol/L) *	2.25 [1.73; 3.06]
HDL-cholestérol (mmol/L) *	1.16 [1.00; 1.38]
Triglycérides (mmol/L) *	1.57 [1.17; 2.12]
Plaquettes (G/L) *	231 [193; 273]
Taux de Prothrombine (%) *	97 [87; 107]
ALAT (UI/L) *	33 [25; 44]
ASAT (UI/L) *	29 [24; 36]
PAL (UI/L) *	77 [64; 93]
GGT (UI/L) *	49 [30; 88]
Bilirubine totale (µmol/L) *	11 [9; 14]
HbA1c (%) *	6 [5.6; 6.5]
Tests non invasifs	
FibroScan® (kPa) *	4.9 [4; 6.4]
FibroScan®>7.9 kPa – n (%)	40 (11.4)
CAP (dB/m) *	269 [227.5; 303]
NAFLD Fibrosis Score *	-1.375 [-2.308; -0.434]
NFS >-1.455 (ou >0.12 pour 65ans et plus)- n(%)	99 (28.2)
FIB-4 *	1.47 [1.06; 1.92]
FIB-4 >1.3 (ou >2 pour 65ans et plus)- n (%)	136(38.7)

* médiane et écart interquartile (IQR)

2. Description des évènements

Le suivi médian des patients dans notre étude était égal à 63 mois [49; 77].

a) Evènements cardiovasculaires

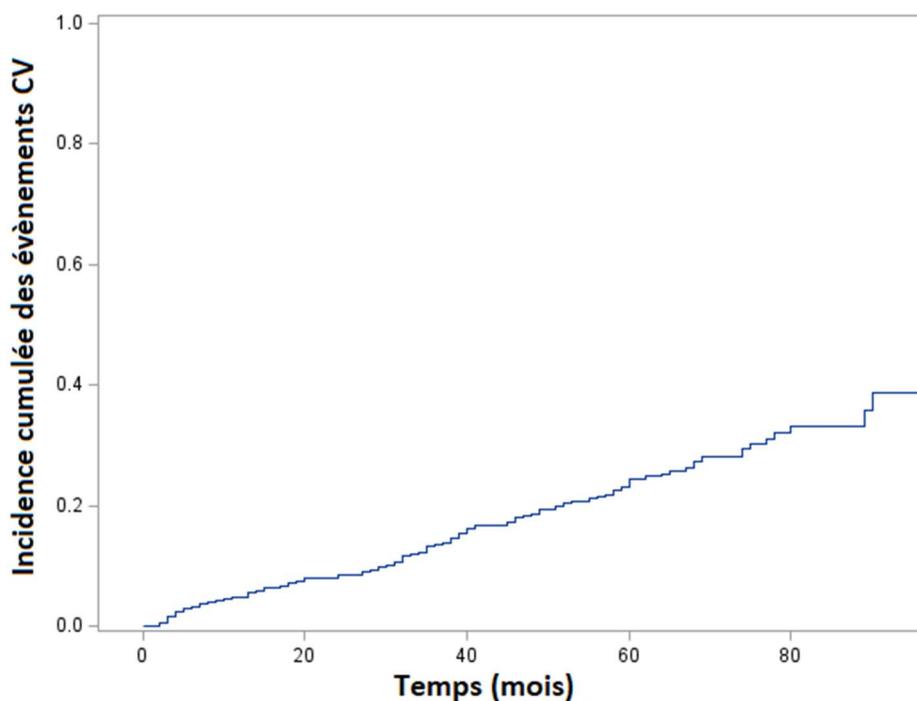
95 patients (27.2%) ont présenté un évènement cardiovasculaire ischémique. Le délai médian de survenue était de 37 mois [18; 56]

Parmi ces patients :

- 41 (43.1%) ont présenté un évènement coronarien (dont 26 avaient été inclus pour un évènement coronarien).
- 28 patients (29.5%) ont présenté un AVC (dont 24 avaient été inclus pour AVC).
- 26 patients (27.4%) ont présenté un évènement en lien avec une AOMI (dont 11 avaient été inclus pour AOMI).

L'incidence cumulée des évènements cardiovasculaires est présentée dans la figure 7.

Figure 7 : Incidence cumulée des évènements cardiovasculaires



b) Décès

27 décès (7.7%) sont intervenus pendant le suivi de la cohorte.

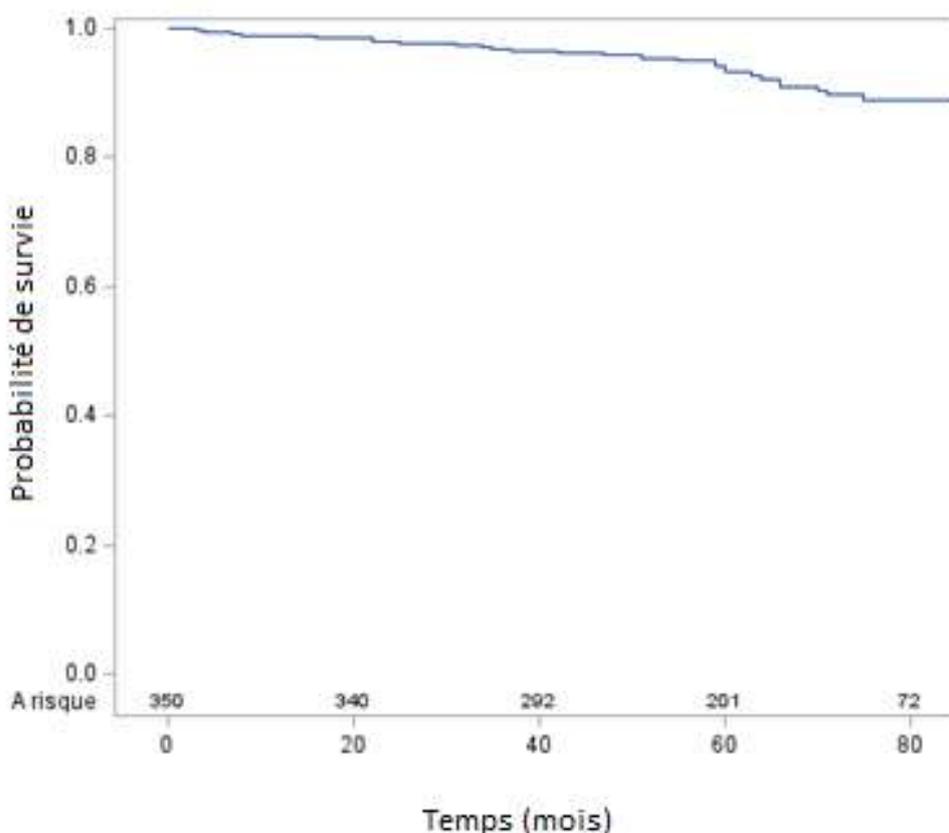
Les causes plus fréquentes de mortalité étaient cardiovasculaires (25.9%), oncologiques (25.9%), et infectieuses (25.9%). Le tableau 6 détaille les causes de décès.

Tableau 6 : Causes des décès

Causes des décès	Nombre de décès – n (%)
Oncologique – n (%)	7 (25.9)
Infectieuse	7 (25.9)
Cardiovasculaire	7 (25.9)
Neurologique (sauf AVC)	2 (7.4)
Inconnue	4 (14.9)

L'incidence cumulée des décès est représentée dans la figure 8. La médiane de survie n'a pu être calculée car plus de 80% des patients étaient toujours vivants à la fin du suivi.

Figure 8 : Courbe de survie globale



c) Cancers

31 patients (8.9%) ont présenté un cancer au cours du suivi (hors CHC).

Le délai médian de survenue était de 36.5 mois [29; 56]

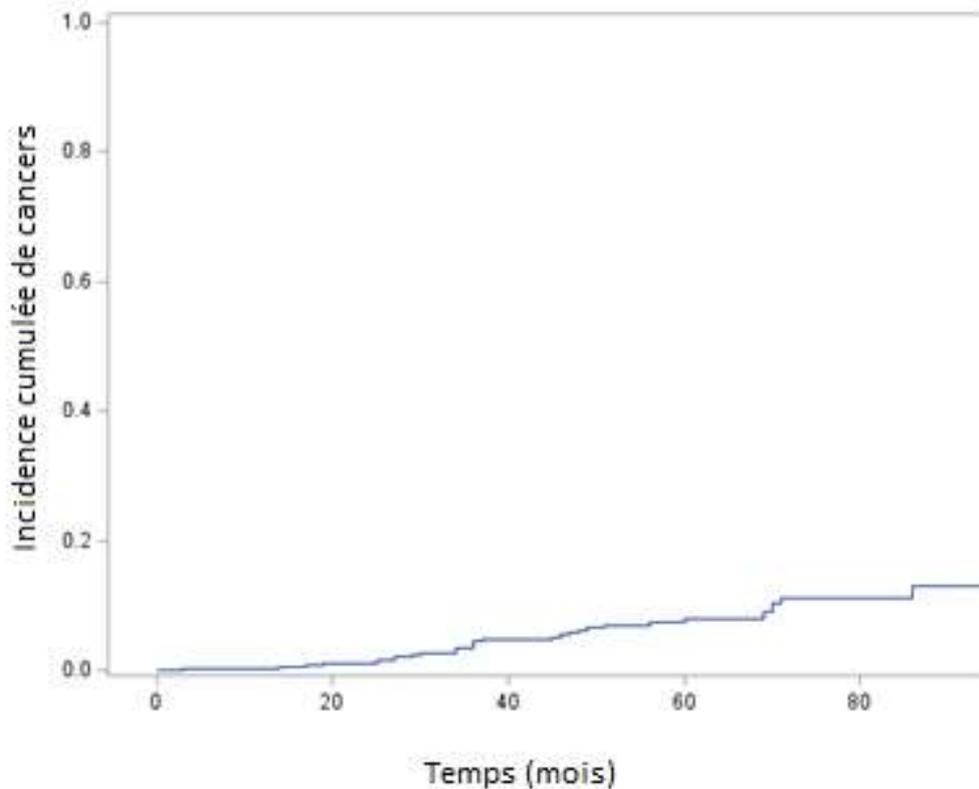
Les localisations cancéreuses étaient connues pour 30 de ces patients, elles sont détaillées dans le tableau 7.

L'incidence cumulée des cancers est représentée dans la figure 9.

Tableau 7 : Types de cancers

Localisations	Nombre de patients – n (%)
Poumon	8 (26.7)
Prostate	6 (20.0)
Reins et voies urinaires	5 (16.7)
Digestif	3 (10.0)
Sein	1 (3.3)
Ovaire/Endomètre	1 (3.3)
Autres localisations	6 (20.0)

Figure 9 : Incidence cumulée des cancers



d) Evènements hépatiques

2 patients (0.6%) uniquement ont présenté une complication d'ordre hépatique, il s'agissait dans les 2 cas d'un carcinome hépato-cellulaire. Le FibroScan® à l'inclusion chez ces patients était de 14.0 et 25.4 kPa.

Le délai médian de survenue de ces complications était de 88.5 mois [84; 93].

3. Prédiction des évènements cardiovasculaires

a) Analyse univariable

Nous avons réalisé une analyse par modèle de Cox à risques proportionnels pour identifier les facteurs les plus indépendamment associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires.

En analyse univariée, la récurrence d'accidents cardiovasculaires était associée à l'âge, au syndrome métabolique, à la PAS, à l'IMC, à l'atteinte coronarienne, à l'AOMI, au diabète, au tabagisme, au score de Framingham, au FibroScan®, au NAFLD-Fibrosis Score et au FIB-4 ($p < 0.25$).

Les résultats sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 8: Facteurs associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires en analyse univariée par modèle de Cox à risques proportionnels

	HR en analyse univariée (IC95%)	p
Age (/an)	1.02 (1.00-1.04)	0.11
Sexe masculin	1.18 (0.69-1.99)	0.55
Syndrome métabolique	1.96 (1.30-2.95)	0.001
Hypertriglycéridémie	1.076 (0.71-1.63)	0.73
LDL-Cholestérol >2.6 mmol/L	0.96 (0.62-1.48)	0.84
HDL-Cholestérol < 1.0 mmol/L	0.88 (0.57-1.36)	0.73
PAS (/mmHg)	1.01 (1.00-1.03)	0.013
IMC (/kg.m²)	1.04 (0.99-1.10)	0.10
Atteinte carotidienne	1.13 (0.68-1.91)	0.64
Atteinte coronarienne	1.68 (1.10-1.89)	0.016
AOMI	1.82 (1.20-2.77)	0.0051
Cause d'inclusion	0.93 (0.59-1.45)	0.74
Diabète	1.96 (1.30-2.95)	0.0013
Tabac	1.01 (1.00-1.014)	0.18
Alcool	1.02 (0.99-1.01)	0.61
FibroScan® (/kPa)	1.04 (1.02-1.07)	0.0009
CAP (/dB.m ⁻¹)	1.01 (0.99-1.01)	0.27
FIB-4	1.26 (1.02-1.54)	0.03
NAFLD Fibrosis Score	1.29 (1.10-1.51)	0.0014
Framingham (/point)	23.02 (2.51-211.25)	0.0055

b) Analyse multivariable

Afin d'éviter les problèmes de colinéarité entre variables, nous avons construit 2 modèles :

- Un premier modèle (modèle 1) prenant en compte le score de Framingham, le nombre de lits vasculaires atteints, l'âge, le sexe masculin, la cause d'inclusion et les méthodes d'évaluation non-invasives de la fibrose (soit FibroScan[®], soit NFS, soit FIB-4).
- Un deuxième modèle (modèle 2) prenant en compte l'atteinte coronarienne, l'AOMI, le diabète, l'IMC, le tabagisme la PAS, l'âge, le sexe masculin, la cause d'inclusion et les méthodes d'évaluation non-invasive de la fibrose.

Dans chacun de ces modèles, la variable « cause d'inclusion » a été forcée.

La valeur pronostique du FibroScan[®] a été évaluée à l'aide des deux modèles. Seul le modèle 1 a été utilisé pour les scores sanguins (NFS et FIB-4).

(1) FibroScan[®]

Les prédicteurs indépendants de survenue d'évènements cardiovasculaires étaient, dans le modèle 1, le FibroScan[®] (HR=1.03 (1.01-1.06), $p=0.008$) et le score de Framingham (HR=15.7 (1.6-153.4), $p=0.018$).

Dans le modèle 2 le FibroScan[®] (HR=1.03 (1.01-1.06), $p=0.013$), l'atteinte coronarienne (HR=2.14 (1.22-3.73), $p=0.0077$), le diabète (HR=1.64 (1.07-2.52), $p=0.024$), la PAS (HR=1.011 (1.00-1.02), $p=0.05$), étaient associés indépendamment à la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Les résultats sont détaillés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9 : Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le FibroScan® initial, par modèle de Cox multivariable (modèle 1)

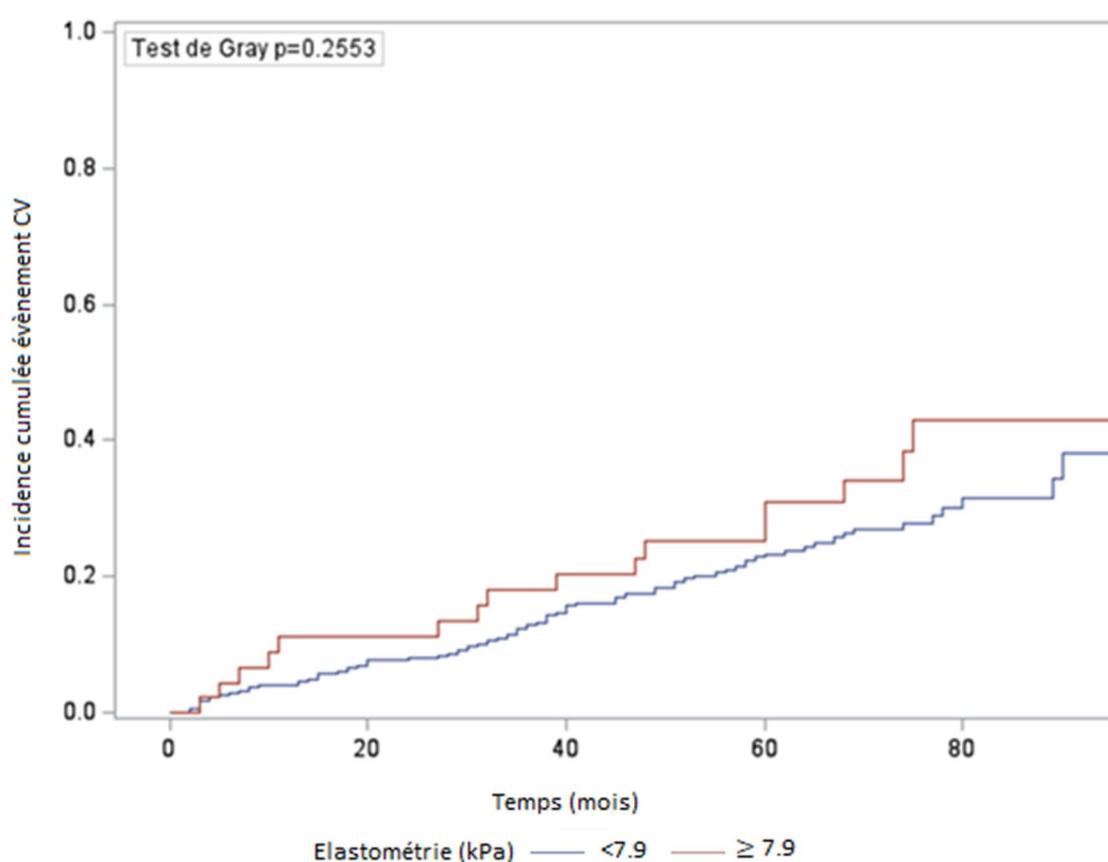
Modèle 1	HR en analyse multivariée (IC95%)	p
FibroScan® (/kPa)	1.03 (1.01-1.06)	0.008
Lits vasculaires		0.097
- 1 VS 0	1.70 (1.04-2.78)	
- 2 VS 0	2.05 (1.09-3.87)	
- 3 VS 0	1.65 (0.52-5.22)	
Age (/an)	1.01 (0.98-1.03)	0.64
Framingham (/point)	15.7 (1.6-153.4)	0.018
Cause inclusion	0.83 (0.54-1.28)	0.40
Sexe masculin	0.96 (0.55-1.69)	0.89

Tableau 10 : Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le FibroScan®, par modèle de Cox multivariable (modèle 2)

Modèle 2	HR en analyse multivariée (IC95%)	p
FibroScan® (kPa)	1.03 (1.01-1.06)	0.013
Age (/an)	1.01 (0.99-1.04)	0.30
Sexe masculin	1.07 (0.60-1.91)	0.82
Atteinte coronarienne	2.14 (1.22-3.73)	0.0077
AOMI	1.47 (0.92-2.35)	0.11
Diabète	1.64 (1.07-2.52)	0.024
IMC (/kg.m ⁻²)	1.03 (0.97-1.09)	0.29
Tabac	1.00 (0.98-1.01)	0.83
PAS (/mmHg)	1.011 (1.00-1.02)	0.05
Cause inclusion	1.41 (0.83-2.39)	0.20

Nous avons cherché à établir une valeur seuil d'élasticité hépatique permettant de distinguer les patients à faible risque et les patients à risque élevé d'évènements cardiovasculaires. Plusieurs cut-offs ont été évalués. Aucune des valeurs testées ne permettait d'identifier deux groupes pronostiques distincts. Au seuil de 7,9 kPa notamment, il n'existait pas de différence significative concernant la survenue des évènements cardiovasculaires ($p=0.256$). La courbe de survie des accidents cardiovasculaires correspondante est représentée dans la figure 10.

Figure 10 : Courbe de survie des évènements cardiovasculaires en fonction du FibroScan®



(2) NAFLD Fibrosis Score

Dans le modèle 1, les prédicteurs indépendants de survenue d'évènements cardiovasculaires étaient l'atteinte des lits vasculaires (HR croissant de 1.91 à 2.44 en fonction du nombre de lits atteints, $p=0.031$) et le NAFLD Fibrosis Score (HR=1.27 (1.08-1.49), $p=0.0037$).

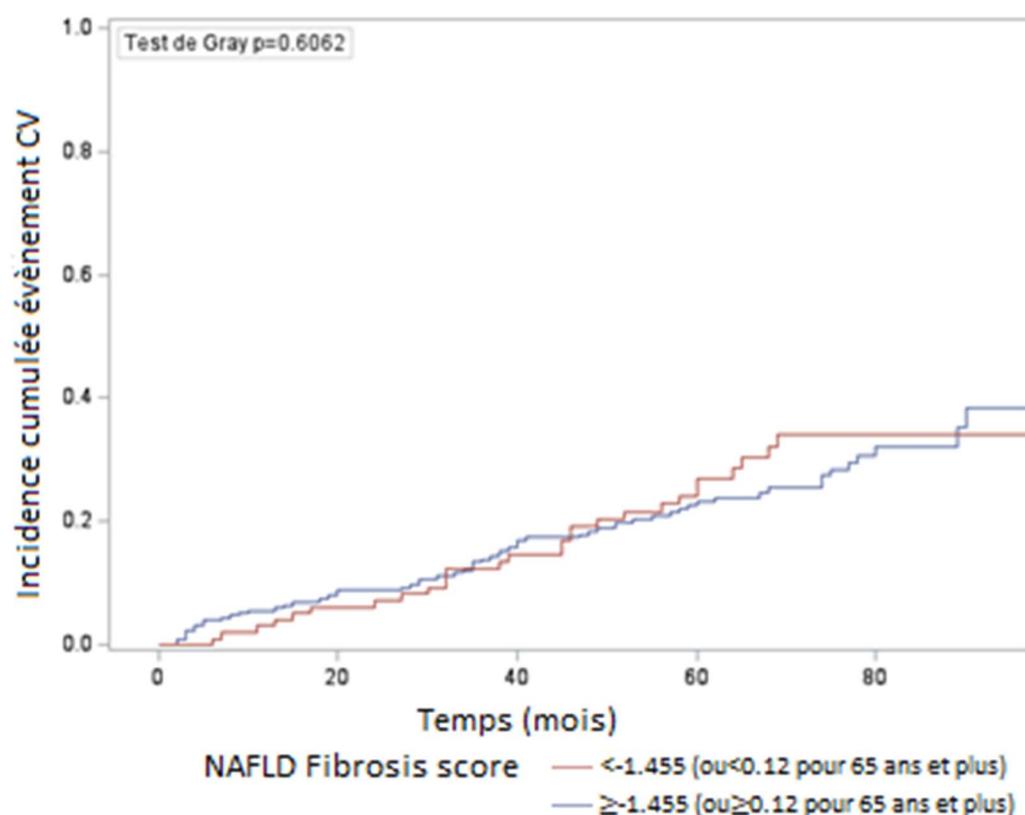
Les résultats de l'analyse multivariée sont détaillés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le NFS, par modèle de Cox multivarié

Modèle 1	HR en analyse multivariée (IC95%)	P
NAFLD Fibrosis Score	1.27 (1.08-1.49)	0.0037
Lits vasculaires		0.031
- 1 VS 0	1.91 (1.19-3.08)	
- 2 VS 0	2.06 (1.10-3.87)	
- 3 VS 0	2.44 (0.84-7.15)	
Age (/an)	0.99 (0.97-1.02)	0.69
Framingham (/point)	4.19 (0.35-50.33)	0.26
Cause inclusion	1.03 (0.68, 1.56)	0.90
Sexe masculin	0.97 (0.55-1.67)	0.91

Au seuil de -1.455 (ou de 0.12 pour les plus de 65 ans), il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue des évènements cardiovasculaires. La courbe de survenue des accidents cardiovasculaires correspondante est représentée dans la figure 11.

Figure 11 : Courbe de survenue des évènements cardiovasculaires en fonction du NAFLD Fibrosis Score



(3) Score FIB-4

Dans le modèle 1, le prédicteur indépendant de survenue d'évènements cardiovasculaires était le score de Framingham (HR=12.91 (1.29-129.57), $p=0.03$). L'association entre la survenue des accidents cardiovasculaires et l'atteinte des lits vasculaires était à la limite de la significativité (HR entre 1.81 et 2.26 selon le nombre de lits atteints, $p=0.051$).

Le FIB-4 n'était pas significativement associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires en analyse multivariée (HR=1.19 (0.95-1.48), $p=0.13$).

Les résultats de l'analyse multivariée sont détaillés dans le tableau 12.

Tableau 12: Prédicteurs indépendants pour la survenue d'évènements cardiovasculaires, en utilisant le FIB-4, par modèle de Cox multivariable

Modèle 1	HR en analyse multivariée (IC95%)	p
FIB-4	1.19 (0.95-1.48)	0.13
Lits vasculaires		0.051
- 1 VS 0	1.81 (1.11-2.94)	
- 2 VS 0	2.10 (1.12-3.95)	
- 3 VS 0	2.26 (0.76-6.75)	
Age (/an)	1.00 (0.97-1.02)	0.99
Framingham (/point)	12.91 (1.29-129.57)	0.03
Cause inclusion	1.001 (0.65-1.54)	<0.0001
Sexe masculin	0.94 (0.54-1.64)	0.83

4. Performances des méthodes non invasives pour prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires

L'ensemble des paramètres testés présentaient une faible performance pour prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires (C-index < 0,7), incluant le FibroScan[®], le NAFLD Fibrosis Score et le FIB-4.

La performance pronostique du FibroScan[®] n'était pas améliorée quand on y associait le score de Framingham et la cause d'inclusion (correspondant au modèle de Cox final).

Lorsque l'on compare les performances, le diabète et le nombre de lits vasculaires atteints étaient plus performants que le FibroScan[®] pour prédire la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Les résultats sont détaillés dans le tableau 13.

Tableau 13 : C-index d'Harrell pour prédire les évènements cardiovasculaires

	C-index [IC 95%]	<i>p</i>	<i>p</i> (comparaison au FibroScan [®])
FibroScan[®]	0.558 [0.496-0.621]	0.066	
Framingham	0.577 [0.515-0.640]	0.015	0.320
Lits vasculaires	0.666 [0.586-0.747]	<0.001	0.013
Diabète	0.652 [0.554-0.750]	0.002	0.039
Atteinte coronarienne	0.645 [0.544-0.746]	0.005	0.069
FibroScan[®] + Framingham + Cause inclusion	0.551 [0.489-0.613]	0.104	0.761
FIB 4	0.534 [0.471-0.597]	0.292	0.721
NFS	0.569 [0.509-0.630]	0.023	0.389

5. Prédiction de la mortalité

a) Analyse univariée

En analyse univariée, la survenue de décès était associée à l'âge, le sexe masculin, l'hypertension artérielle, l'AOMI, le nombre de lits vasculaires pathologiques, le tabagisme, l'antécédent d'AVC (si SCA à l'inclusion) ou l'antécédent de SCA (si AVC à l'inclusion), le score de Framingham, le FIB 4 et le FibroScan®.

Le NAFLD Fibrosis score n'était pas significativement associé à la survenue de décès. Les résultats de l'analyse sont détaillés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Facteurs associés à la survenue de décès en analyse univariée par modèle de Cox à risques proportionnels

	HR en analyse univariée (IC95%)	p
Age	1.07 (1.02-1.11)	0.004
Sexe masculin	7.40 (1.01-54.49)	0.050
HTA	2.21 (0.67-7.35)	0.19
ATCD d'AVC (si SCA à l'inclusion) ou ATCD de SCA (si AVC à l'inclusion)	2.65 (1.07-6.57)	0.035
AOMI	2.53 (1.19-5.40)	0.016
Lits vasculaires		0.12
- 1 VS 0	2.38 (0.96-5.90)	
- 2 VS 0	2.07 (0.60-7.06)	
- 3 VS 0	5.40 (1.12-26.05)	
Tabagisme actif	1.02 (1.001-1.03)	0.033
Score de Framingham (/point)	30.94 (0.51-1863.65)	0.10
FibroScan®	1.04 (1.001-1.08)	0.043
FIB-4	1.24 (0.87-1.76)	0.23
NFS	1.08 (0.82-1.41)	0.59

b) Analyse multivariable

En analyse multivariée notre modèle d'analyse comprenait la variable d'intérêt (FIB-4 ou FibroScan®), l'AOMI, le score de Framingham, le sexe masculin, et l'antécédent d'AVC (si SCA à l'inclusion) ou l'antécédent de SCA (si AVC à l'inclusion)

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le Tableau 15 et Tableau 16.

Le FibroScan® et le FIB-4 ne sont pas associés de façon indépendante à la mortalité.

Seul l'AOMI est un prédicteur indépendant de décès dans ce modèle.

Tableau 15: Prédicteurs indépendants pour la mortalité globale, en utilisant le FibroScan®, par modèle de Cox multivariable

	HR en analyse multivariée (IC95%)	p
FibroScan® (/kPa)	0.99 (0.93-1.07)	0.95
ATCD d'AVC (si SCA à l'inclusion) Ou ATCD de SCA (si AVC à l'inclusion)	1.08 (0.20-5.80)	0.93
AOMI	2.43 (1.13-5.17)	0.022
Framingham (/point)	0.36 (0.01-57.39)	0.70
Sexe masculin	7.04 (0.95-51.89)	0.06

Tableau 16 : Prédicteurs indépendants pour la survenue de décès, en utilisant le FIB-4, par modèle de Cox multivariable

	HR en analyse multivariée (IC95%)	p
FIB-4	1.08 (0.65-1.78)	0.77
ATCD d'AVC (si SCA à l'inclusion) Ou ATCD de SCA (si AVC à l'inclusion)	1.53 (0.51-4.46)	0.44
AOMI	2.94 (1.29-6.74)	0.011
Framingham (/point)	0.96 (0.01-164.94)	0.99
Sexe masculin	2.04 (0.12-77.89)	0.99

6. Prédiction des autres complications

a) Cancers

En analyse univariée, la survenue de cancer était associée à l'âge, l'atteinte coronarienne, la PAS, l'augmentation du tour de taille, la consommation excessive d'alcool (Tableau 17).

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique n'étaient pas significativement associées avec la survenue de cancers.

Tableau 17 : Facteurs associés à la survenue de cancers en analyse univariée par modèle de Cox à risques proportionnels

	HR en analyse univariée (IC95%)	p
Age	1.05 (1.01-1.09)	0.018
Atteinte coronarienne	0.55 (0.21-1.44)	0.22
PAS (/mmHg)	1.02 (0.99-1.04)	0.19
Tour de taille augmenté (>102 cm chez l'homme >88cm chez la femme)	0.62 (0.30-1.31)	0.21
Alcool (consommation excessive selon l'OMS(15))	0.97 (0.93-1.01)	0.086

b) Evènements hépatiques

En raison du faible nombre d'évènements hépatiques (deux lors du suivi), nous n'avons pas réalisé d'analyse pour la prédiction de ce type d'évènements.

III. Discussion

1. Pertinence de l'étude

Dans notre cohorte de 351 patients ayant présenté un accident cardiovasculaire ischémique nous avons montré que le FibroScan® et le NAFLD Fibrosis Score étaient associés de manière indépendante à la survenue d'un nouvel évènement cardiovasculaire.

C'est à notre connaissance le premier travail mettant en évidence l'intérêt pronostique du FibroScan® sur le risque de récurrence d'accidents cardiovasculaires ischémiques.

Nos résultats sont soutenus par l'étude récente de Baik et al. qui a montré que le FibroScan® était un prédicteur indépendant de mortalité cardiovasculaire chez 395 patients ayant présenté un AVC ischémique. Ce risque était majoré chez les patients qui avaient une élasticité hépatique supérieure à 8 kPa (HR=4.29 IC95% [1.10-16.73], $p=0.036$) (147).

En 2017, Kim et al. avaient également montré dans une cohorte de 2237 patient sans antécédents cardiovasculaires que les valeurs d'élasticité hépatique étaient corrélées au risque de survenue d'un AVC ischémique (OR=1.188-1.249 pour une augmentation de 1kPa, $p<0.001$) (79).

Une autre étude coréenne publiée en 2015 avaient montré que les valeurs de FibroScan® étaient corrélées au score calcique coronarien, qui est un facteur de risque connu d'évènements coronariens (85).

Au congrès de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) en 2019, un travail portant sur plus de 2000 patients porteurs d'une NAFLD, avec un suivi médian de 27 mois, avait montré qu'un FibroScan® > 12kPa était significativement associé à une incidence augmentée d'évènements cardiovasculaires.

Dans notre travail il n'a pas été possible de déterminer un seuil d'élasticité hépatique permettant de distinguer les malades à faible risque et les malades à haut risque d'évènement cardiovasculaire, possiblement du fait d'un effectif et d'un suivi insuffisant.

Comme attendu, les facteurs classiquement associés dans la littérature au risque de récurrence d'accidents cardiovasculaires (diabète, charge en athérome, score de Framingham) ressortaient de manière significative dans notre analyse, soulignant la cohérence de nos résultats. (152,155–158)

En analyse multivariée, le FibroScan® n'était pas associé au risque de décès, ce qui diffère des résultats de l'étude de Baik et al. (147). Ceci pourrait s'expliquer d'une part par une durée de suivi insuffisante et d'autre part par le fait que les patients de notre cohorte ont été pris en charge dans un centre expert et ont bénéficié d'un suivi cardiologique rapproché avec un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire. On notera ainsi que la mortalité cardiovasculaire était particulièrement faible dans notre population (2%).

55.8% des patients de notre cohorte présentaient un syndrome métabolique. Chez ces patients, il a été montré que l'augmentation du tissu adipeux entraînait des modifications à l'origine du phénomène d'insulino-résistance et d'une inflammation systémique de bas grade. Ces trois composantes vont s'autoentretenir, réalisant un véritable cercle vicieux (159–161). Au niveau hépatique, ces modifications métaboliques vont entraîner une souffrance hépatocytaire, pouvant aboutir à des lésions de stéatohépatite, elle-même précurseur de la formation de la fibrose.

En parallèle, au niveau vasculaire, l'inflammation systémique est susceptible de favoriser le phénomène d'athéromatose et la survenue de complications cardiovasculaires (162).

De façon intéressante, des travaux ont montré que la NASH était associée indépendamment avec l'état inflammatoire vasculaire (163). Cette évolution « en parallèle » de l'atteinte hépatique et de l'atteinte vasculaire au cours du syndrome métabolique pourrait expliquer le lien retrouvé dans notre travail entre élasticité hépatique et survenue d'accidents cardiovasculaires.

Certains travaux ont suggéré que la NAFLD pourrait être un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (24,137,164), cependant l'hétérogénéité des études et la compréhension imparfaite des liens physiopathologiques ne permettent pas actuellement d'établir un lien de causalité de façon certaine.

Dans notre population le NAFLD Fibrosis Score était également associé de manière indépendante à la survenue d'événements cardiovasculaires.

Ce résultat concorde avec l'étude de Simon et al., qui avaient montré en 2018 que le NAFLD Fibrosis Score était significativement associé à la récurrence d'événements cardiovasculaires dans une population de 14819 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu.

Ce score a été validé à l'origine pour identifier les patients présentant une NAFLD avec une fibrose avancée. Il est composé de plusieurs paramètres, certains reflétant l'atteinte hépatique (plaquettes, albumine, transaminases), d'autres, la sévérité du syndrome métabolique (diabète, IMC). Ces derniers sont des facteurs de risque cardiovasculaires connus(150).

Enfin, les marqueurs non invasifs de fibrose n'étaient pas associés à la survenue de cancers dans notre série. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude présentée à l'EASL en 2019 par Shili et al. : dans ce travail les méthodes non invasives étaient capables de prédire la survenue de complications hépatiques et cardiovasculaires, mais pas la survenue de cancers (78). Cependant les données dans la littérature sont discordantes, puisque dans une autre étude publiée 2018 les marqueurs sériques de fibrose (NAFLD Fibrosis Score, FIB-4 et APRI) avaient montré un intérêt pour prédire la survenue de cancers hépatiques et extra-hépatiques (HR compris entre 1.27 à 6.12, $p < 0.01$) chez des patients porteurs de NAFLD (77). Il s'agissait d'une étude rétrospective sur un petit effectif (153 patients), les données semblent donc trop limitées pour le moment pour affirmer que les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique dans la survenue des cancers chez les patients porteurs de stéatopathie métabolique.

2. Limites

Notre population d'étude incluait des patients ayant présenté un accident cardiovasculaire ischémique, majoritairement dans les suites d'un AVC (74.3%). Le nombre de patients inclus après un syndrome coronarien (19.1%) était assez modéré, ce qui ne reflète pas l'épidémiologie de la maladie athéromateuse en France (165,166).

Le suivi de notre cohorte a été rétrospectif, ce qui explique le nombre de patients perdus de vue (13.8%) et qui limite un peu la puissance de notre étude.

Au début de notre travail, la sonde XL du FibroScan® n'était pas disponible pour la mesure de l'élasticité hépatique chez les patients en surpoids, ce qui a limité la taille de notre effectif en raison des 52 patients (9.7%) exclus pour des mesures non valides par la sonde M du FibroScan®.

Seuls les patients qui avaient une élasticité hépatique élevée étaient adressés en consultation à un hépatologue. Le dépistage systématique de la NAFLD n'a donc pas été réalisé dans notre population, même si les critères d'exclusions lors du recrutement nous permettaient de limiter les autres causes d'hépatopathie.

Notre cohorte était suivie de façon rapprochée en centre expert, ce qui a pu occasionner un biais d'intervention et donc limiter le nombre d'évènements. En conséquence, la poursuite du suivi de notre cohorte à plus long terme (plus de 10 ans) serait intéressante.

3. Perspectives

Dans notre population, 11,4% des patients avaient un Fibroscan > 7,9 kPa, en faveur d'une fibrose hépatique significative. Cette proportion relativement élevée justifie à elle seule la réalisation d'un dépistage systématique de la fibrose chez tous les patients ayant présenté un accident cardiovasculaire ischémique.

Au-delà de l'évaluation du risque « hépatique », ce dépistage pourrait permettre de mieux appréhender le risque cardio-vasculaire de chaque patient. Reste à déterminer en pratique comment les marqueurs non invasifs de fibrose, le FibroScan® en particulier, pourraient être intégrés dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire à l'échelle individuelle.

Il apparaît nécessaire d'avoir des études prospectives avec un effectif plus important afin de confirmer ces résultats et de pouvoir déterminer un seuil d'élasticité « à risque » permettant d'intégrer le FibroScan® dans les stratégies d'évaluation du risque cardiovasculaire.

Actuellement on ne dispose pas de traitement pharmacologique spécifique de la NASH, mais de nombreux essais thérapeutiques de phase II et III sont en cours, et si ceux-ci s'avèrent concluants, il sera important de déterminer l'impact de ces traitements sur le risque cardiovasculaire.

Enfin il a été montré dans d'autres hépatopathies (hépatite B, cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive) que l'évolution de l'élasticité hépatique au cours du temps était associée au pronostic des patients (mortalité et/ou complications hépatiques), il pourrait donc être intéressant d'évaluer chez les patients porteurs de stéatopathie métabolique si l'augmentation de l'élasticité hépatique au cours du temps est associée à un surrisque cardiovasculaire (167–169).

IV. Conclusion

Chez des patients ayant présenté un accident cardiovasculaire ischémique, le FibroScan® et le NAFLD Fibrosis Score sont associés de manière indépendante à la survenue d'un nouvel accident cardiovasculaire.

Etant donné la prévalence élevée de la fibrose hépatique dans cette population, il semble justifié de proposer à tous les patients un dépistage systématique de la fibrose par des méthodes non invasives. La place du FibroScan® dans l'évaluation du risque cardiovasculaire nécessite d'être précisée par d'autres études, en particulier prospectives et avec un suivi plus long.

V. Bibliographie

1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2018 [cité 18 févr 2019];0(ja). Disponible sur: <http://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30251>
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 20 sept 2017;15(1):11-20.
4. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health: Editorial. *Hepatology*. juill 2016;64(1):19-22.
5. Lonardo et al. - 2017 - Nonalcoholic fatty liver disease Evolving paradigm.pdf.
6. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. févr 2014;18(1):91-112.
7. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biredinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2012;36(8):772-81.
8. Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, Piguat A-C, Burt AD, Dufour J-F, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. juill 2014;61(1):75-81.
9. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. févr 2015;61(2):506-14.
10. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. juill 1998;15(7):539-53.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 mai 2001;285(19):2486-97.
12. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 24 sept 2005;366(9491):1059-62.
13. Alberti K.G.M.M., Eckel Robert H., Grundy Scott M., Zimmet Paul Z., Cleeman James I., Donato Karen A., et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
15. Organización Mundial de la Salud, Department of Mental Health and Substance Abuse. Global status report on alcohol 2004. Geneva: World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse; 2004.

16. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
17. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of Hepatology*. 1 sept 2013;59(3):550-6.
18. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology*. 1 mai 2015;62(5):1148-55.
19. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver versus Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2015;13(4):643-654.e9.
20. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. juin 2011;53(6):1874-82.
21. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 1 juin 2017;66(6):1138-53.
22. Morrison AE, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ. Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A meta-analysis with bias analysis. *Liver International* [Internet]. 2018 [cité 5 févr 2019];0(0). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13994>
23. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 févr 2009;7(2):234-8.
24. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(3):1174-97.
25. Kim G-A, Lee HC, Choe J, Kim M-J, Lee MJ, Chang H-S, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *Journal of Hepatology*. 1 janv 2018;68(1):140-6.
26. Hicks SB, Mara K, Larson JJ, Therneau TM, Allen DAM, Clinic M. The Incidence of Extrahepatic Malignancies in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). :1.
27. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. juin 2016;64(6):1388-402.
28. Marchesini G, Babini M. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol*. avr 2006;54(2):229-39.
29. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but no Other Histologic Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):389-397.e10.
30. 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.
31. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology*. mai 2017;65(5):1557-65.
32. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol*. juin 2004;99(6):1160-74.

33. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American Journal of Gastroenterology*. 1 sept 1999;94(9):2467-74.
34. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Ünalp A, Van Natta ML, Cummings OW, et al. Generalizability of the NASH CRN Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. janv 2011;45(1):55-8.
35. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73.
36. 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.
37. Regev A, Molina EG, Reddy KR. Sampling Error and Intraobserver Variation in Liver Biopsy in Patients With Chronic HCV Infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2002;97(10):5.
38. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. sept 2013;47(8):719-26.
39. 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. *Annals of Medicine*. 1 déc 2011;43(8):617-49.
40. Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;46(6):617-27.
41. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
42. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. USE OF THE FIB4 INDEX FOR NON-INVASIVE EVALUATION OF FIBROSIS IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Clin Gastroenterol Hepatol*. oct 2009;7(10):1104-12.
43. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. juin 2006;43(6):1317-25.
44. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 1 juill 2015;63(1):237-64.
45. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. déc 2005;42(6):1373-81.
46. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. sept 2016;65(3):570-8.
47. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 7 avr 2001;357(9262):1069-75.
48. Lassailly G, Caiazzo R, Hollebecque A, Buob D, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juin 2011;23(6):499-506.
49. Lee TH, Han SH, Yang JD, Kim D, Ahmed M. Prediction of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Enhanced Model of BARD Score. *Gut Liver*. mai 2013;7(3):323-8.

50. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 1 oct 2008;57(10):1441-7.
51. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. août 2003;38(2):518-26.
52. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 1 sept 2010;59(9):1265-9.
53. Hiriart J-B, de Le V. Non-invasive methods for liver fibrosis assessment. 2019;24:15.
54. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Bail BL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.
55. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan AW-H, Chermak F, et al. Liver Stiffness Measurement Using XL Probe in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: *American Journal of Gastroenterology*. déc 2012;107(12):1862-71.
56. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1 janv 2011;54(1):64-71.
57. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive and Liver Disease*. 1 mai 2008;40(5):371-8.
58. Petta S, Marco VD, Cammà C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33(12):1350-60.
59. Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Das K, et al. "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: A population-based study from a developing country. *Hepatology*. 2012;55(2):584-93.
60. de Lédinghen V, Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chu SH-T, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: Comparison between M and XL probe of FibroScan®. *Journal of Hepatology*. 1 avr 2012;56(4):833-9.
61. Wong GL-H, Vergniol J, Lo P, Wai-Sun Wong V, Foucher J, Le Bail B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol*. août 2013;12(4):570-80.
62. Durango E, Dietrich C, Seitz HK, Kunz CU, Pomier-Layrargues GT, Duarte-Rojo A, et al. Direct comparison of the FibroScan XL and M probes for assessment of liver fibrosis in obese and nonobese patients. *Hepat Med*. 2013;5:43-52.
63. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. janv 2012;55(1):199-208.
64. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int*. août 2010;30(7):1043-8.
65. Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology*. 2017;65(4):1145-55.

66. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* août 2017;38(4):377-94.
67. 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.
68. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486-501.
69. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Ståhl P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of Hepatology.* 1 déc 2017;67(6):1265-73.
70. Pang JXQ, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, Pradhan F, et al. Liver Stiffness by Transient Elastography Predicts Liver-Related Complications and Mortality in Patients with Chronic Liver Disease. *PLoS One* [Internet]. 22 avr 2014 [cité 27 févr 2019];9(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995722/>
71. Robic MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: A prospective study. *Journal of Hepatology.* 1 nov 2011;55(5):1017-24.
72. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver Stiffness Is Associated With Risk of Decompensation, Liver Cancer, and Death in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* déc 2013;11(12):1573-e89.
73. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard P-H, Bail B le, Merrouche W, et al. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 1 juin 2011;140(7):1970-1979.e3.
74. Lédinghen V de, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Bail BL, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2013;37(10):979-88.
75. ANGULO P, BUGIANESI E, BJORNSSON ES, CHARATCHAROENWITTHAYA P, MILLS PR, BARRERA F, et al. Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* oct 2013;145(4):782-9.e4.
76. 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.* 1 avr 2013;57(4):1357-65.
77. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vespasiani-Gentilucci U, éditeur. PLOS ONE.* 14 août 2018;13(8):e0202393.
78. Shili S, Wong GL-H, Jean-Baptiste H, Liu K, Chermak F, Shu S, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology - Abstract congrès EASL 2019.* 1 avr 2019;70(1):e761.
79. Kim SU, Song D, Heo JH, Yoo J, Kim BK, Park JY, et al. Liver fibrosis assessed with transient elastography is an independent risk factor for ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 1 mai 2017;260:156-62.
80. You SC, Kim KJ, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Hepatic fibrosis assessed using transient elastography independently associated with coronary artery calcification. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2015;30(10):1536-42.

81. Dogan S, Celikbilek M, Yilmaz YK, Sarikaya S, Zararsiz G, Serin HI, et al. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease: European Journal of Gastroenterology & Hepatology. mars 2015;27(3):298-304.
82. D'Agostino Ralph B., Vasan Ramachandran S., Pencina Michael J., Wolf Philip A., Cobain Mark, Massaro Joseph M., et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. Circulation. 12 févr 2008;117(6):743-53.
83. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. J Am Coll Cardiol. 6 sept 2005;46(5):807-14.
84. Howard WJ. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Yearbook of Endocrinology. janv 2007;2007:91-2.
85. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 28 juin 2004;164(12):1285.
86. Völzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Lüdemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. World J Gastroenterol. 28 mars 2005;11(12):1848-53.
87. 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. 2006;44(4):865-73.
88. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab. août 2006;291(2):E282-290.
89. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care. 1 mai 2007;30(5):1212-8.
90. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. Hepatology. janv 2008;47(1):51-8.
91. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. Journal of Hepatology. 1 oct 2008;49(4):600-7.
92. Lau K, Lorbeer R, Haring R, Schmidt CO, Wallaschofski H, Nauck M, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. J Hypertens. sept 2010;28(9):1829-35.
93. Wong VW-S, Wong GL-H, Yip GW-K, Lo AO-S, Limquiaco J, Chu WC-W, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 1 déc 2011;60(12):1721-7.
94. Stepanova M, Younossi ZM. Independent Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease in the US Population. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 1 juin 2012;10(6):646-50.
95. Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Features of Metabolic Syndrome. Diabetes Care. nov 2012;35(11):2359-64.

96. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: Burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; Should we care? *Atherosclerosis*. 1 oct 2013;230(2):258-67.
97. Kim D, Choi S-Y, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Coronary Artery Calcification. *Hepatology* [Internet]. août 2012 [cité 5 févr 2019];56(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830979/>
98. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C, et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. févr 2014;59(2):461-70.
99. Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, Hooker J, Behling C, Lin GY, et al. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. août 2015;13(8):1513-1520.e1.
100. Chen Y, Xu M, Wang T, Sun J, Sun W, Xu B, et al. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 1 juill 2015;241(1):145-50.
101. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Pichiri I, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135329.
102. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*. avr 2015;62(1):S47-64.
103. Reaven Gerald. Insulin Resistance and Coronary Heart Disease in Nondiabetic Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1 août 2012;32(8):1754-9.
104. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues CE, Leiva Sisniegues BC, et al. Insulin resistance: The linchpin between prediabetes and cardiovascular disease. *Diabetes and Vascular Disease Research*. mars 2016;13(2):157-63.
105. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2018 [cité 13 mai 2019];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119242/>
106. Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *New England Journal of Medicine*. 18 sept 2014;371(12):1131-41.
107. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 1 mai 2001;44(6):659-73.
108. Bharath LP, Ruan T, Li Y, Ravindran A, Wan X, Nhan JK, et al. Ceramide-Initiated Protein Phosphatase 2A Activation Contributes to Arterial Dysfunction In Vivo. *Diabetes*. nov 2015;64(11):3914-26.
109. Jensen MK, Bartz TM, Mukamal KJ, Djoussé L, Kizer JR, Tracy RP, et al. Fetuin-A, Type 2 Diabetes, and Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *Diabetes Care*. mai 2013;36(5):1222-8.
110. Laughlin GA, Cummins K, Wassel CL, Daniels LB, Ix JH. THE ASSOCIATION OF FETUIN-A WITH CARDIOVASCULAR DISEASE MORTALITY IN OLDER COMMUNITY-DWELLING ADULTS: THE RANCHO BERNARDO STUDY. *J Am Coll Cardiol*. 8 mai 2012;59(19):1688-96.
111. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 9 juin 2017;13(9):509-20.
112. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. mai 2005;26(3):439-51.
113. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 8 juill 2009;302(2):179-88.

114. Kokkinos J, Tang S, Rye K-A, Ong KL. The role of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1 févr 2017;257:259-65.
115. Mutanen A, Heikkilä P, Lohi J, Raivio T, Jalanko H, Pakarinen MP. Serum FGF21 increases with hepatic fat accumulation in pediatric onset intestinal failure. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):183-90.
116. Bonnet F. La NASH augmente-t-elle le risque cardiovasculaire ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2017;11(8):692-6.
117. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. déc 2008;40(12):1461-5.
118. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. avr 2010;51(4):1209-17.
119. Lonardo A, Ballestri S, Targher G. "Not all forms of NAFLD were created equal". Do metabolic syndrome-related NAFLD and PNPLA3-related NAFLD exert a variable impact on the risk of early carotid atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 1 févr 2017;257:253-5.
120. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjærg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. avr 2014;46(4):352-6.
121. Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 30 juin 2014;5:4309.
122. Holmen OL, Zhang H, Fan Y, Hovelson DH, Schmidt EM, Zhou W, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk. *Nature Genetics*. avr 2014;46(4):345-51.
123. Kahali B, Liu Y-L, Daly AK, Day CP, Anstee QM, Speliotes EK. TM6SF2: Catch-22 in the Fight Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease? *Gastroenterology*. 1 avr 2015;148(4):679-84.
124. Hardy T, Zeybel M, Day CP, Dipper C, Masson S, McPherson S, et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66(7):1321-8.
125. Ma J, Hwang S-J, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bidirectional relationship between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. févr 2017;66(2):390-7.
126. 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.
127. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. sept 2012;56(3):943-51.
128. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. juill 2015;38(7):1347-55.
129. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1 mai 2007;30(5):1212-8.
130. 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.

131. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Huang CM, Cao CY. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: A prospective cohort study. *Journal of Digestive Diseases*. 2012;13(3):153-60.
132. Mantovani A, Mingolla L, Rigolon R, Pichiri I, Cavalieri V, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *International Journal of Cardiology*. déc 2016;225:387-91.
133. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 26 avr 2016;67(16):1965-6.
134. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 8 mai 2012;9(7):372-81.
135. Chinnadurai R, Chrysochou C, Kalra PA. Increased Risk for Cardiovascular Events in Patients with Diabetic Kidney Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nephron*. 2019;141(1):24-30.
136. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 1 août 2016;65(8):1136-50.
137. Pais R, Giral P, Khan J-F, Rosenbaum D, Housset C, Poynard T, et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *Journal of Hepatology*. juill 2016;65(1):95-102.
138. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. févr 2017;66(2):323-9.
139. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 1 sept 2016;65(3):589-600.
140. VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, et al. Associations between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Subclinical Atherosclerosis in Middle-Aged Adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis*. août 2014;235(2):599-605.
141. Viglino D, Plazanet A, Bailly S, Benmerad M, Jullian-Desayes I, Tamisier R, et al. Impact of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on long-term cardiovascular events and death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep [Internet]*. 8 nov 2018 [cité 5 févr 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224555/>
142. Li H, Hu B, Wei L, Zhou L, Zhang L, Lin Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with stroke severity and progression of brainstem infarctions. *European Journal of Neurology*. mars 2018;25(3):577-e34.
143. Meyer Brett C., Hemmen Thomas M., Jackson Christy M., Lyden Patrick D. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 1 mai 2002;33(5):1261-6.
144. Quinn TJ, McArthur K, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of structured modified rankin scale assessment. *Stroke*. déc 2010;41(12):e602; author reply e603.
145. Valbusa F, Agnoletti D, Scala L, Grillo C, Arduini P, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 15 août 2018;265:162-8.
146. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park J-G, O'Donoghue ML, et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *International Journal of Cardiology*. 1 nov 2018;270:245-52.
147. Baik M, Kim SU, Kang S, Park HJ, Nam HS, Heo JH, et al. Liver Fibrosis, Not Steatosis, Associates with Long-Term Outcomes in Ischaemic Stroke Patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2019;47(1-2):32-9.

148. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. mai 2017;112(5):740-51.
149. Calculateur du Score de Framingham [Internet]. Wikimedecine. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: https://www.wikimedecine.fr/Calculateur_du_Score_de_Framingham
150. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 juill 2014;63(25, Part B):2935-59.
151. Boursier J, Zarski J-P, Ledinghen V de, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013;57(3):1182-91.
152. Lafitte M, Pucheu Y, Latry K, Dijos M, Casassus E, Couffignal T. Predictors of cardiovascular prognosis in patients receiving optimized secondary prevention measures after acute coronary syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*. avr 2013;20(2):283-90.
153. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 28 févr 1996;15(4):361-87.
154. survcomp.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.bioconductor.org/packages/devel/bioc/manuals/survcomp/man/survcomp.pdf>
155. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nature Reviews Cardiology*. févr 2019;16(2):113.
156. Zengin E, Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner K-J, Rupprecht H-J, et al. Risk Factors of Coronary Artery Disease in Secondary Prevention—Results from the AtheroGene—Study. *PLoS One* [Internet]. 8 juill 2015 [cité 16 juin 2019];10(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496051/>
157. Sara JDS, Lennon RJ, Gulati R, Singh M, Holmes DR, Lerman LO, et al. Utility of the Framingham Risk Score in predicting secondary events in patients following percutaneous coronary intervention: A time-trend analysis. *American Heart Journal*. 1 févr 2016;172:115-28.
158. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 29 nov 2011;124(22):2458-73.
159. Bertola A, Ciucci T, Rousseau D, Bourlier V, Duffaut C, Bonnafous S, et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes*. sept 2012;61(9):2238-47.
160. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 16 2017;16(1):203.
161. Ndumele CE, Nasir K, Conceição RD, Carvalho JAM, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. août 2011;31(8):1927-32.
162. Russell R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;12.
163. 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.

164. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 1 mai 2012;33(10):1190-200.
165. Accident vasculaire cérébral (AVC) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
166. Infarctus du myocarde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>
167. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):198-208.
168. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline Values and Changes in Liver Stiffness Measured by Transient Elastography Are Associated With Severity of Fibrosis and Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. avr 2014;146(4):970-979.e6.
169. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014;60(1):65-76.

VI. Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les 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.

RESUME

Introduction : Les méthodes d'évaluation non invasive de la fibrose ont montré de bonnes performances pronostiques au cours de la stéatopathie métabolique. L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan®, du NAFLD Fibrosis Score et du FIB-4 pour prédire la récurrence d'évènements cardiovasculaires ischémiques.

Méthodes : Entre avril 2009 et janvier 2014, quatre patients étaient tirés au sort par semaine pour bénéficier d'une évaluation non invasive de la fibrose hépatique (FibroScan®, NAFLD Fibrosis Score (NFS) et FIB-4) après avoir été hospitalisés au CHU de Bordeaux pour un accident cardiovasculaire ischémique. Les données concernant les complications cardiovasculaires, hépatiques, oncologiques et la mortalité globale ont été recueillies jusqu'au 31 décembre 2018.

Résultats : 351 patients ont été inclus dans l'étude (281 hommes (80.1%), âge moyen de 64 ans). 40 patients (11.4%) avaient un FibroScan® > 7,9 kPa, en faveur d'une fibrose hépatique avancée. Au cours du suivi (médiane de 63 mois), 95 patients (27.2%) ont présenté un nouvel évènement cardiovasculaire, dont 41 (43.1%) un évènement coronarien, 28 un accident vasculaire cérébral (29.5%), et 26 (27.4%) une complication en lien avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. En analyse multivariée, l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® (risque relatif = 1.03, intervalle de confiance à 95% = 1.01-1.06, $p=0.008$), et le NFS (risque relatif = 1.27, intervalle de confiance à 95% = 1.08-1.49, $p=0.0037$) étaient des facteurs indépendants associés à la survenue d'un accident cardiovasculaire. Les méthodes non invasives n'étaient pas associées à la mortalité globale et à la survenue de cancers dans notre cohorte.

Conclusion : Chez les patients ayant présenté un accident cardiovasculaire ischémique, le FibroScan® et le NAFLD Fibrosis Score sont des facteurs prédictifs indépendants de récurrence d'évènements cardiovasculaires.

TITRE et RESUME en anglais

Titre: Assessment of the prognostic value of FibroScan® in patients with ischemic cardiovascular disease.

Background and aims: Non-invasive methods for liver fibrosis assessment showed good prognostic performance in non-alcoholic fatty liver disease. The aim of this study was to assess the prognostic value of liver stiffness (assessed by FibroScan®), NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 to predict recurrence of ischemic cardiovascular events.

Methods: Between April 2009 and January 2014, four patients per week were randomly assigned for having a non-invasive assessment of liver fibrosis (FibroScan®, NAFLD Fibrosis Score (NFS) and FIB-4) after being hospitalized at the Bordeaux University Hospital Center for an ischemic cardiovascular event. Data on cardiovascular, hepatic, oncologic and overall mortality were collected until December 31, 2018.

Results: 351 patients were included in the study (281 men (80.1%), mean age 64 years). 40 patients (11.4%) had FibroScan® >7.9 kPa, in favor of advanced liver fibrosis. During follow-up (median of 63 months), 95 patients (27.2%) had a new cardiovascular event, of which 41 (43.1%) had a coronary event, 28 (29.5%) had a stroke, and 26 (27.4%) a complication related to a peripheral arterial disease. In multivariate analysis, liver stiffness measured by FibroScan® (relative risk = 1.03, 95% confidence interval = 1.01-1.06, $p = 0.008$) and NAFLD Fibrosis Score (relative risk = 1.27 95% confidence interval = 1.08-1.49, $p = 0.0037$) were independent factors associated with the occurrence of a cardiovascular event. Non-invasive methods were not associated with overall mortality and cancer occurrence in our cohort. **Conclusion:** In patients with history of ischemic cardiovascular events, FibroScan® and NAFLD Fibrosis Score are independent predictors of recurrence of cardiovascular events.

DISCIPLINE

Médecine – Hépatogastro-entérologie

MOTS-CLES

Stéatose non alcoolique du foie ; Fibrose hépatique ; Élastographie ; Accident cardiovasculaire

UFR :

UNIVERSITE DE BORDEAUX - UFR DES SCIENCES MEDICALES

