



HAL
open science

Dépistage et prévention de la fibrose hépatique et de la NASH en médecine générale: intérêt de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan)

Laetitia Forestier

► To cite this version:

Laetitia Forestier. Dépistage et prévention de la fibrose hépatique et de la NASH en médecine générale: intérêt de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan). Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02951887

HAL Id: dumas-02951887

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02951887>

Submitted on 29 Sep 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.

**Dépistage et prévention de la fibrose hépatique et de la NASH en médecine
générale : intérêt de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan)**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 23 Avril 2020

Par Madame Laetitia FORESTIER

Née le 9 juin 1990 à Lyon 04eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danielle

Président

Monsieur le Professeur VALERO René

Assesseur

Monsieur le Professeur HARDWIGSEN Jean

Assesseur

Madame le Docteur COHEN Valérie

Directeur

Monsieur le Docteur CAPPIELLO Matthieu

Assesseur

Dépistage et prévention de la fibrose hépatique et de la NASH en médecine générale : intérêt de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan)

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 23 Avril 2020

Par Madame Laetitia FORESTIER

Née le 9 juin 1990 à Lyon 04eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND Danielle

Président

Monsieur le Professeur VALERO René

Assesseur

Monsieur le Professeur HARDWIGSEN Jean

Assesseur

Madame le Docteur COHEN Valérie

Directeur

Monsieur le Docteur CAPPIELLO Matthieu

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DUFOUR Michel
	ALDIGHERI René		DUMON Henri
	ALESSANDRINI Pierre		ENJALBERT Alain
	ALLIEZ Bernard		FAVRE Roger
	AQUARON Robert		FIECHI Marius
	ARGEME Maxime		FARNARIER Georges
	ASSADOURIAN Robert		FIGARELLA Jacques
	AUFFRAY Jean-Pierre		FONTES Michel
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FRANCES Yves
	AZORIN Jean-Michel		FRANCOIS Georges
	BAILLE Yves		FUENTES Pierre
	BARDOT Jacques		GABRIEL Bernard
	BARDOT André		GALINIER Louis
	BERARD Pierre		GALLAIS Hervé
	BERGOIN Maurice		GAMERRE Marc
	BERLAND Yvon		GARCIN Michel
	BERNARD Dominique		GARNIER Jean-Marc
	BERNARD Jean-Louis		GAUTHIER André
	BERNARD Pierre-Marie		GERARD Raymond
	BERTRAND Edmond		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BISSET Jean-Pierre		GIUDICELLI Roger
	BLANC Bernard		GIUDICELLI Sébastien
	BLANC Jean-Louis		GOUDARD Alain
	BOLLINI Gérard		GOUIN François
	BONGRAND Pierre		GRILLO Jean-Marie
	BONNEAU Henri		GRISOLI François
	BONNOIT Jean		GROULIER Pierre
	BORY Michel		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOTTA Alain		HASSOUN Jacques
	BOURGEADE Augustin		HEIM Marc
	BOUVENOT Gilles		HOUEL Jean
	BOUYALA Jean-Marie		HUGUET Jean-François
	BREMOND Georges		JAQUET Philippe
	BRICOT René		JAMMES Yves
	BRUNET Christian		JOUVE Paulette
	BUREAU Henri		JUHAN Claude
	CAMBOULIVES Jean		JUIN Pierre
	CANNONI Maurice		KAPHAN Gérard
	CARTOUZOU Guy		KASBARIAN Michel
	CAU Pierre		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHABOT Jean-Michel		LACHARD Jean
	CHAMLIAN Albert		LAFFARGUE Pierre
	CHARPIN Denis		LAUGIER René
	CHARREL Michel		LE TREUT Yves
	CHAUVEL Patrick		LEVY Samuel
	CHOUX Maurice		LOUCHET Edmond
	CIANFARANI François		LOUIS René
	CLAVERIE Jean-Michel		LUCIANI Jean-Marie
	CLEMENT Robert		MAGALON Guy
	COMBALBERT André		MAGNAN Jacques
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALLAN- MANCINI Josette
	CORRIOL Jacques		MALMEJAC Claude
	COULANGE Christian		MARANINCHI Dominique
	DALMAS Henri		MARTIN Claude
	DE MICO Philippe		MATTEI Jean François
	DESSEIN Alain		MERCIER Claude
	DELARQUE Alain		METGE Paul
	DEVIN Robert		MICHOTEY Georges
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUÇASSOU Jacques		MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
--

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801
--

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405
--

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)
 GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
 EBBO Mikael (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphane (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

PANUEL Michel (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

REMERCIEMENTS

A ma présidente du jury, Madame le Professeur BOTTA-FRIDLUND,

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur COHEN Valérie,

Merci pour ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse et pour tout ce que j'ai appris durant mon stage dans son service.

A Monsieur le Professeur VALERO René,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur HARDWIGSEN Jean,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger cette thèse. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur CAPPIELLO Matthieu,

Merci pour sa disponibilité et sa bienveillance pendant l'élaboration de ma thèse.

A mes parents, un énorme merci pour m'avoir toujours soutenue, et pour tout ce qu'ils m'ont apporté. Je vous aime fort. **A mes grands-parents**, qui ne seront pas là pour partager ce moment avec moi, mais qui sont dans mon cœur et qui m'ont toujours soutenue depuis le début.

A mon parrain Jean et sa femme Brigitte pour tous ces moments d'évasion à Fréjus.

A ma moitié Marie, pour son aide précieuse et sa patience dans la dernière ligne droite, de nouvelles aventures nous attendent avec ce beau voyage en Amérique du Sud !

A Nathalie, merci de m'avoir acceptée dans la famille et de me faire profiter de tes talents de couturière.

A mes amis : Marie, ma consœur, pour sa relecture, pour nos discussions de cas médicaux en mode « jumelles » et pour toutes ces soirées passées ensemble à décompresser ; **Vaness et Seb** pour ces soirées jeux et ces repas entre nous ; **Mathilde** ce voyou, malgré la distance c'est toujours de supers moments en ta compagnie ; **Anais et Angélique** pour tous ces merveilleux repas (exit le risotto chorizo), et ces journées pétanque-piscine ; **Adélie et Victor** pour tous ces week-ends sportifs, escalade et courses à obstacles.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	p.5
<u>I.1. La NAFLD : Généralités</u>	p.5
I.1.1. <u>Définition</u>	p.5
I.1.2. <u>Épidémiologie de la NAFLD et de la NASH</u>	p.6
I.1.3. <u>Terrain de la NAFLD</u>	p.7
I.1.4. <u>Diagnostic et examens</u>	p.11
I.1.4.1. Diagnostic clinique.....	p.11
I.1.4.2. Examens biologiques.....	p.11
I.1.4.3. Examens d'évaluation de la fibrose.....	p.13
<i>I.1.4.3.1. La ponction biopsie hépatique</i>	p.13
<i>I.1.4.3.2. Tests non invasifs</i>	p.14
<i>I.1.4.3.3. Méthode d'imagerie</i>	p.16
I.1.5. <u>Complications et évolution</u>	p.17
I.1.5.1. Complications métaboliques.....	p.17
I.1.5.2. Évolution vers la fibrose et la cirrhose.....	p.18
I.1.5.3. Évolution vers le carcinome hépatocellulaire.....	p.19
I.1.5.4. NAFLD et transplantation hépatique.....	p.20
I.1.6. <u>Prise en charge thérapeutique de la NAFLD</u>	p.21
I.1.6.1. Règles hygiéno-diététiques et activité physique.....	p.21
I.1.6.2. Traitement médicamenteux.....	p.22
I.1.6.3. Traitement chirurgical.....	p.24

I.2. <u>Le Fibroscan : Examen de dépistage dans la NAFLD ?</u>	p.25
I.2.1. <u>Principe</u>	p.25
I.2.2. <u>Réalisation</u>	p.25
I.2.3. <u>Résultats</u>	p.26
I.2.4. <u>Avantages du Fibroscan</u>	p.28
I.3. <u>Enjeux de la NAFLD</u>	p.28
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE	p.30
II.1. <u>Objectif</u>	p.30
II.2. <u>Méthode</u>	p.30
II.2.1. <u>Type d'étude</u>	p.30
II.2.2. <u>Recueil de données</u>	p.30
II.2.3. <u>Analyse statistique</u>	p.32
III. RÉSULTATS	p.33
III.1. <u>Caractéristiques de la population étudiée</u>	p.33
III.1.1. <u>Répartition selon le sexe</u>	p.33
III.1.2. <u>Répartition par tranche d'âge</u>	p.33
III.1.3. <u>Répartition concernant l'hypertension artérielle</u>	p.34
III.1.4. <u>Répartition concernant le diabète</u>	p.34
III.1.5. <u>Répartition concernant la dyslipidémie</u>	p.35
III.1.6. <u>Répartition selon l'indice de masse corporelle</u>	p.36
III.1.7. <u>Répartition selon les antécédents médicaux ou chirurgicaux</u>	p.37
III.1.8. <u>Place du syndrome métabolique</u>	p.37

III.1.9. <u>Spécialité du médecin à l'origine de la prise en charge du patient</u>	p.38
III.2. Paramètres biologiques	p.38
III.2.1. <u>Bilan lipidique</u>	p.38
III.2.2. <u>Bilan hépatique</u>	p.39
III.2.3. <u>Ferritinémie</u>	p.39
III.3. Données du Fibroscan	p.40
III.3.1. <u>Données descriptives</u>	p.40
III.3.1.1. Stade de stéatose.....	p.40
III.3.1.2. Stade de fibrose.....	p.41
III.3.2. <u>Données comparatives</u>	p.43
III.3.2.1. Stade de stéatose.....	p.43
<i>III.3.2.1.1. Comparaison entre les 4 groupes de stéatose</i>	p.44
<i>III.3.2.1.2. Comparaison entre les 2 groupes de stéatose</i>	p.46
III.3.2.2. Stade de fibrose.....	p.48
<i>III.3.2.2.1. Comparaison entre les 5 groupes de fibrose</i>	p.48
<i>III.3.2.2.2. Comparaison entre les 2 groupes de fibrose</i>	p.50
III.3.3. <u>Comparaison entre patient adressé par généraliste ou par spécialiste</u>	p.52
III.3.4. <u>Données du suivi à un an</u>	p.53
IV. DISCUSSION	p.55
IV.1. Les points forts de l'étude	p.55
IV.2. La NAFLD en médecine générale : intérêt d'un parcours de soins	p.55
IV.3. Facteurs de risque de fibrose hépatique avancée	p.57
IV.4. Perspectives	p.58

IV.5. <u>Critique de l'étude</u>	p.59
V. CONCLUSION	p.61
VI. BIBLIOGRAPHIE	p.62
VII. ANNEXES	p.72
VIII. ABRÉVIATIONS	p.74

I. INTRODUCTION

I.1. La NAFLD : Généralités

I.1.1. Définition

La stéatohépatite non alcoolique (NASH ou Non Alcoholic Steatohepatitis en anglais) est une maladie qui ne cesse de progresser concomitamment à l'épidémie d'obésité en France et dans le monde.

C'est en 1980 que Ludwig et al découvrent cette maladie. Ils décrivent alors, chez une vingtaine de patients, une stéatose hépatique associée à des lésions inflammatoires histologiques. Le tableau histologique est similaire à celui rencontré au cours de l'hépatite alcoolique, cependant, les patients de l'étude sont abstinents vis-à-vis de l'alcool et présentent, pour la majorité d'entre eux, une obésité et un diabète de type 2 (1). Cette affection, que Ludwig et al. ont appelé « stéatohépatite non alcoolique » ou NASH, est devenue, près de 30 ans plus tard, l'une des maladies hépatiques les plus fréquentes dans le monde.

La NASH fait partie du groupe « Non-Alcoholic Fatty Liver Disease » (NAFLD) qui couvre un spectre d'affections hépatiques allant de la stéatose simple à la NASH (Annexe n°1). Le diagnostic de NAFLD nécessite d'une part, l'exclusion des causes secondaires (prise de médicaments responsables d'une stéatose hépatique, maladie de Wilson, pullulation microbienne intestinale, nutrition parentérale, dénutrition sévère ou hypothyroïdie) et d'autre part une consommation d'alcool quotidienne inférieure ou égale à 30 g par jour chez les hommes et inférieure ou égale à 20 g par jour chez les femmes (2).

La stéatose hépatique correspond à une accumulation de triglycérides dans les hépatocytes (>5% des hépatocytes atteints à l'histologie), tandis que la NASH est définie par l'association à la stéatose de lésions de ballonnisation hépatocytaire et d'inflammation lobulaire, la fibrose ne faisant pas partie de la définition histologique de la NASH.

Ces lésions hépatiques sont susceptibles de progresser vers une fibrose hépatique puis vers la cirrhose. En effet, même si la stéatose simple n'est pas associée à court terme avec une augmentation de la morbidité, l'évolution de la maladie vers la NASH augmente de façon considérable le risque de cirrhose, d'insuffisance hépatique et enfin de carcinome hépatocellulaire (CHC). En raison de ce risque évolutif, il est important d'une part de

diagnostiquer cette maladie et d'autre part de prévenir le développement d'une cirrhose. En l'absence de prise en charge adaptée, cette maladie pourrait devenir la première cause de maladie hépatique chronique ainsi que la première cause de transplantation hépatique devant l'hépatite alcoolique ou les hépatites virales.

I.1.2. Épidémiologie de la NAFLD et de la NASH

La NAFLD constitue l'affection hépatique la plus courante dans les pays occidentaux industrialisés.

En effet, la prévalence mondiale de la stéatose hépatique est estimée à 25 % avec une nette prééminence au Moyen Orient (31,8 %) et en Amérique du Sud (30,5 %). À l'inverse, elle est de 13,5 % en Afrique (Annexe n°2). De plus, il semblerait que cette prévalence augmente avec l'âge : elle est d'environ 22 % pour les 30-39 ans et atteint presque 34 % pour les 70-79 ans (3).

Par ailleurs, la fréquence de la stéatose hépatique varie de manière significative avec l'appartenance ethnique (45 % chez les hispaniques, 33 % chez les blancs et 24 % chez les noirs) (4). L'étude de William CD et Al retrouvait en effet une prévalence de 19,4 % chez les hispaniques contre 9,7 % chez les caucasiens (5).

Aux États-Unis en 2015, la prévalence de la NAFLD était de 25,8 % dans la population générale, soit 83 millions de personnes. En 2030, la prévalence est estimée à 28,4 % dans la population générale soit 100 millions de personnes (6). Selon une étude réalisée de 1988 à 2008 aux États-Unis, la prévalence des principales causes de maladie chronique du foie est restée stable tandis que celle de la NAFLD était en constante augmentation (7).

La prévalence mondiale de la NASH est quant à elle estimée entre 1,5 % et 6,45 % tandis que la prévalence de la NASH en Europe est estimée à 8,95 % (3).

D'autre part, la prévalence de la NASH en 2015 aux États-Unis était de 16,5 millions de personnes soit 5 % de la population générale. En 2030, ce chiffre devrait atteindre 27 millions de personnes soit 7,67 % de la population générale. Tout comme la NAFLD, la prévalence de la NASH augmente avec l'âge avec un pic de survenue entre 40 et 60 ans (8) (9).

En raison de l'épidémie mondiale d'obésité, la NAFLD risque donc de devenir la première cause de maladie chronique du foie (7).

I.1.3. Terrain de la NAFLD.

La NAFLD est reconnue comme la composante hépatique du syndrome métabolique, car ces deux pathologies ont une résistance à l'insuline comme mécanisme physiopathologique commun. Par conséquent, la NAFLD est fortement associée au diabète de type 2 et à l'obésité abdominale.

Le syndrome métabolique est défini en 2005, selon l'International Diabetes Federation (IDF), par plusieurs critères cliniques et biologiques :

- Tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez les hommes, et 80 cm chez les femmes,
- Une pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg,
- Un taux de triglycérides (TG) supérieur ou égal à 1,5 g/l,
- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 5,6 mmol/l, ou un diabète de type 2 connu,
- Un HDL cholestérol < 1,04 mmol/l chez les hommes et < 1,29 mmol/l chez les femmes.

Il existe un syndrome métabolique si le patient présente au moins 3 critères ou plus.

Plusieurs études, dont celle de Marchesini et al, ont montré l'association des stéatopathies métaboliques avec l'insulinorésistance et le syndrome métabolique. L'insulinorésistance est un processus pathologique très fréquemment associé à la NAFLD et explique une très forte association de cette affection avec le diabète (10).

De plus, une étude réalisée sur 340 patients a montré que les sujets atteints de diabète de type 2 avaient une prévalence plus élevée de NAFLD sévère que les sujets non diabétiques. La proportion de sujets avec NAFLD était de 57,6 % chez les diabétiques de type 2 tandis qu'elle n'était que de 31,9 % chez les sujets non diabétiques (11). D'autre part, l'étude d'Angulo et al. (12) sur une population de patients porteurs d'une stéatohépatite confirmée à la biopsie a révélé que la présence d'un diabète était un des facteurs de risque indépendant de fibrose hépatique sévère, ce qui rejoint le résultat d'une autre étude de Kwok et al (13).

La pathogenèse de la NAFLD se révèle complexe et n'est pas encore complètement élucidée. Néanmoins, un modèle en deux étapes a récemment été proposé (Annexe n°3). Une première étape consisterait en l'accumulation de lipides intrahépatocytaires, suivie dans un deuxième temps de l'apparition d'inflammation et de fibrose en lien avec un afflux de cytokines et une augmentation du stress oxydatif. Actuellement, il est admis que l'accumulation de lipides au

niveau des hépatocytes est due à un déséquilibre entre un afflux important d'acides gras par l'alimentation, la lipolyse des tissus graisseux et la lipogenèse hépatique, et une diminution de l'élimination et de l'oxydation des acides gras. L'accumulation de triglycérides intrahépatiques va interférer avec les voies de signalisation intracellulaires de l'insuline et ainsi provoquer une résistance à l'action de l'insuline sur le foie. Un autre mécanisme physiopathologique observé dans la NAFLD est la dérégulation de la biogenèse et du fonctionnement des mitochondries, causant ainsi une baisse de leur capacité oxydative et participant au développement de la résistance à l'insuline (14).

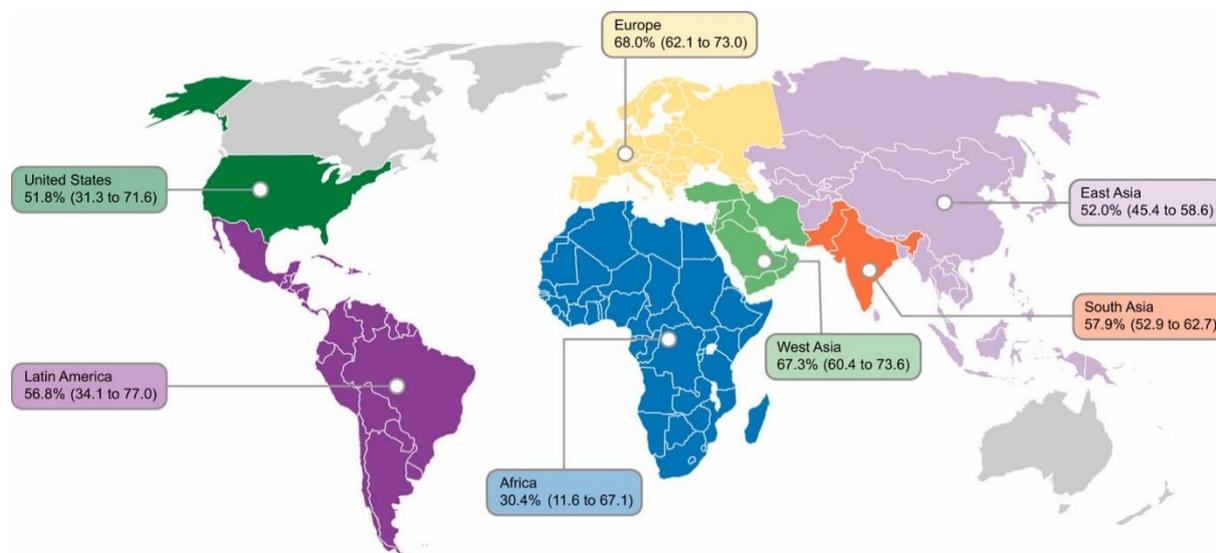
La prévalence de l'obésité et du diabète chez les patients atteints de NAFLD et de NASH est très importante. Elle s'élève à 51 % dans la NAFLD et à 82% dans la NASH pour l'obésité. Concernant le diabète de type 2, ces chiffres sont respectivement de 23 % et 43 % pour la NAFLD et la NASH (3). Cette même étude retrouve une prévalence du syndrome métabolique chez les patients atteints de NAFLD de 42,5 % tandis qu'elle est de 70 % chez les patients porteurs d'une NASH. L'hyperlipidémie et la dyslipidémie sont présentes chez 69 % des patients porteurs d'une NAFLD et chez 72 % des patients porteurs d'une NASH. L'hypertriglycéridémie est présente chez 41 % des patients porteurs d'une NAFLD et chez 83 % des patients porteurs d'une NASH. Le tableau ci-après résume ces résultats.

	NAFLD	NASH
Obésité	51 %	82 %
Diabète type 2	23 %	43 %
Syndrome métabolique	42,5 %	70 %
Hyperlipidémie/ Dyslipidémie	69 %	72 %
Hypertriglycéridémie	41 %	83 %

Tableau n°1 : Prévalence des différents facteurs de risque chez les patients atteints de NAFLD et de NASH.

La prévalence du diabète, de l'obésité et du syndrome métabolique est donc plus élevée chez les patients porteurs d'une NASH que chez les patients atteints de NAFLD.

La prévalence mondiale de la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2 est de 55,5 %. La prévalence mondiale de la NASH chez les patients diabétiques est quant à elle de 37,3 % (15).



**Global prevalence of NAFLD among T2DM patients 55.5%
(95% confidence interval: 47.3-63.7)**

Figure n°1 : Prévalence de la NAFLD dans le monde chez les patients diabétiques de type 2 (15).

De plus, dans une méta-analyse incluant plus de 100 000 patients, Ballestri et al. rapportent pour la première fois que la NAFLD augmente de deux fois le risque d'incidence de survenue du diabète de type 2 et du syndrome métabolique sur une période moyenne de suivi de cinq ans (16). Par ailleurs, la sévérité de la NASH est intimement corrélée à l'importance du syndrome métabolique : plus un patient a des caractéristiques du syndrome métabolique, plus il a de risque de développer une fibrose hépatique et une NASH (17). Selon l'étude DESIR (18), en France, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à 16 % chez les hommes et 11 % chez les femmes. Fortement dépendante de l'âge, elle risque de progresser avec l'allongement de l'espérance de vie.

Une étude récente réalisée de 1975 à 2014 auprès de 19,2 millions de participants adultes dans le monde a indiqué que la prévalence de l'obésité normalisée selon l'âge était passée de 3,2% en 1975 à 10,8 % en 2014 chez les hommes et de 6,4 % à 14,9 % chez les femmes et que si ces tendances devaient se poursuivre, la prévalence mondiale de l'obésité pourrait atteindre 18 %

chez les hommes et plus de 21 % chez les femmes en 2025 (19). En 2014, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids dans le monde, parmi lesquels plus de 600 millions étaient obèses. En 2012 en France, l'étude Obépi constatait que 32,3 % des français de plus de 18 ans étaient en surpoids ($25 < \text{Indice de Masse Corporelle (IMC)} < 30 \text{ kg/m}^2$) et 15 % étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Le nombre de personnes obèses en 2012 était estimé à environ 6 922 000. En 2015, en France, 54 % des hommes et 44 % des femmes étaient en surpoids ou obèses ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (20).

La nutrition et les habitudes modernes de vie sont intimement liées à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, de la résistance à l'insuline et de la NAFLD. En effet, un régime hypercalorique, particulièrement riche en graisses trans / saturées et en cholestérol et des boissons sucrées au fructose semblent augmenter l'adiposité viscérale et stimuler l'accumulation de lipides hépatiques et la progression vers la NASH (21). Par conséquent, la nutrition constitue une voie majeure de prévention et de traitement de la NAFLD.

Enfin, une dysthyroïdie et notamment l'hypothyroïdie peut potentiellement contribuer au développement de la NAFLD. Une perturbation des taux d'hormones thyroïdiennes peut favoriser l'hyperlipidémie, l'obésité et par la suite la survenue d'une NAFLD puisque ces hormones sont impliquées dans la régulation de la dépense énergétique et du métabolisme lipidique. Selon une étude de 2012 sur plus de 2000 patients, la NAFLD s'est révélée être significativement associée à l'hypothyroïdie et ce, de manière dose-dépendante (30,2% des patients contre 19,5% des cas témoins, $p < 0,001$) (22).

Par ailleurs, une méta-analyse regroupant 11 études a démontré que la prévalence de l'hypothyroïdie était de 15,2 % à 36,3 % chez les patients atteints de NAFLD et de NASH (23).

Enfin, selon une récente méta-analyse de 2018, la présence d'une hypothyroïdie était associée à un risque accru de NAFLD indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et des facteurs de risque métaboliques connus et le risque de stéatohépatite non alcoolique et de fibrose avancée était 2,7 fois plus élevé chez les patients atteints d'hypothyroïdie (24).

Par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle de la dysfonction thyroïdienne sur la progression de la NAFLD. En revanche, ces études suggèrent que la NAFLD devrait être recherchée chez tous les patients atteints d'hypothyroïdie puisque ces derniers sont plus à risque de présenter une forme avancée de la maladie.

Le rôle du médecin généraliste est progressivement devenu primordial pour repérer les patients qui risquent de développer une NAFLD, à l'aide d'examens complémentaires, et de les orienter ensuite au plus vite vers un spécialiste si besoin.

I.1.4. Diagnostic et examens

I.1.4.1. Diagnostic clinique

La NAFLD est une maladie silencieuse, ce qui explique pourquoi la majorité des patients n'observent aucun symptôme avant les premiers signes de complications mais aussi pourquoi elle reste largement sous-diagnostiquée.

Certains patients présentent parfois une hépatomégalie, des douleurs non spécifiques de l'hypochondre droit ainsi qu'une asthénie. La NAFLD est alors suspectée devant une obésité ou une découverte de syndrome métabolique.

En cas de cirrhose, le patient peut présenter des signes d'insuffisance hépatocellulaire tels qu'un ictère, des angiomes stellaires ou encore des signes d'hypertension portale qui se manifestent par une splénomégalie, une ascite ainsi qu'une circulation veineuse collatérale abdominale.

I.1.4.2. Examens biologiques

Biologiquement, la découverte d'une NASH se traduit par l'élévation des transaminases, avec une concentration d'ALAT (Alanine-Amino-Transférase) supérieure à celle de l'ASAT (Aspartate Amino-Transférase), associée ou non à une augmentation des Gamma Glutamyl Transpeptidase (GGT) ainsi qu'une hyperferritinémie (<1000 ng/ml avec coefficient de saturation de la transferrine normal ou peu élevé). Des signes biologiques d'insulinorésistance sont observés dans environ 50 % des cas, tels qu'une hyperglycémie à jeun et/ou une hypertriglycéridémie.

Une hypo-HDLémie et une hyper-LDLémie doivent être recherchées également.

Néanmoins, il arrive souvent que les paramètres biologiques soient normaux alors que des lésions de stéatose ou fibrose hépatique sont déjà installées. En effet, le bilan hépatique n'est cependant pas le reflet de la sévérité de la NAFLD.

Dans plusieurs séries, il a été démontré que plus les taux d'ALAT étaient élevés, plus le risque de NAFLD était élevé (25), mais certaines données indiquent que les patients présentant un taux d'ALAT normal pourraient également présenter les caractéristiques histologiques de la NASH (26).

Une autre étude rétrospective de Verma et al. a rapporté que la prévalence de NASH chez les patients présentant des taux élevés d'ALAT (> 35 U/L) était de 28,9% par rapport au groupe ALAT normal, dont la fréquence avoisinait les 10,7% ($p < 0,01$). Par ailleurs, 37,5% du groupe ALAT normal présentait une NASH ou une fibrose avancée, tandis que 53% des ALAT élevés ne présentaient aucune NASH ou fibrose avancée. Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de fibrose avancée entre l'ALAT normale et élevée (26,8% contre 18,1%, $p = 0,19$). Cette étude suggère aussi qu'il n'y a pas de niveau optimal concernant le taux d'ALAT pour prédire la NASH ou une fibrose avancée (27).

Enfin, Targher et al ont également montré que les enzymes hépatiques ne fournissent pas de valeur diagnostique ou pronostique dans la NAFLD puisque dans leur étude, 86 % des patients avaient des enzymes hépatiques normales (28).

En cas de stade avancé de la maladie, une thrombopénie, une baisse du taux de prothrombine (TP) ainsi qu'une hypoalbuminémie sont des signes qui peuvent être retrouvés, notamment au stade de cirrhose.

D'autre part, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) recommande d'effectuer un dépistage du diabète de type 2 chez les patients NAFLD, par la glycémie à jeun ou l'HbA1c. Chez les patients diabétiques de type 2, la présence d'une NAFLD doit être recherchée, quel que soit le niveau des enzymes hépatiques car ces patients courent un risque de maladie hépatique évolutive (29).

I.1.4.3. Examens d'évaluation de la fibrose

La quantification de la fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatopathie métabolique est nécessaire puisque le résultat conditionne la prise en charge, l'introduction d'un traitement spécifique et le pronostic.

I.1.4.3.1. La ponction biopsie hépatique

Le diagnostic de NASH nécessite la réalisation d'une ponction biopsie hépatique (PBH) permettant de différencier les patients avec une simple stéatose de ceux avec une stéatohépatite.

La PBH est l'examen de référence en terme de diagnostic de fibrose hépatique et demeure la méthode la plus fiable pour également évaluer la gravité de cette fibrose hépatique et déterminer le pronostic et le traitement optimal.

Le diagnostic repose sur l'association de trois lésions : la stéatose macrovésiculaire présente dans plus de 5 % des hépatocytes, l'inflammation lobulaire et la ballonnisation hépatocytaire.

Néanmoins, de nouvelles méthodes ont été développées, pour pallier aux limites liées à la PBH telles que la variabilité opérateurs dépendants, les biais liés à un effet d'échantillonnage ou encore son caractère invasif et douloureux, susceptible de conduire à des complications certes, rares, mais potentiellement graves. Les complications les plus fréquentes, qui surviennent dans les 24 premières heures, chez environ un tiers des patients, sont la douleur et le malaise vagal. Les complications sévères sont l'hémorragie, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominal et le pneumothorax (moins de 1 %).

La variabilité d'échantillonnage, quant à elle, est essentiellement due à la petite taille de la biopsie et à l'hétérogénéité de la distribution des lésions histologiques au sein du parenchyme hépatique. En effet, dans l'étude de Ratziu et al, le taux de discordance pour la présence de ballonnisation entre deux biopsies effectuées le même jour était de 18 %. De plus, 35 % des patients atteints de fibrose en pont sur un échantillon n'avaient qu'une fibrose minimale ou une absence de fibrose sur l'autre et pouvaient donc avoir été sous-évalués avec seulement une

biopsie (30). Par conséquent, une erreur d'échantillonnage lors d'une biopsie du foie peut entraîner un diagnostic erroné important quant à la détermination du stade de fibrose.

Par ailleurs, lors d'une PBH, l'échantillon (15 x 2 mm) ne représente que 1/50 000ème (0,002 %) du volume total du foie. Selon une étude (31), en France, seulement la moitié des PBH serait de bonne qualité. Même avec un échantillon de 25 mm, la sensibilité de la PBH n'est que de 68 %, pour une spécificité de 0,8 %. Il peut y avoir, d'un anatomo-pathologiste à l'autre, des erreurs de lecture dans 20 % des cas sur le stade de fibrose et jusqu'à 50 % des cas sur le stade d'activité. Il y aurait jusqu'à 30 % de cirrhoses non détectées (faux négatifs). La probabilité d'avoir une différence d'au moins un stade entre le lobe gauche et le lobe droit du foie est de 33%.

Enfin, la PBH par voie percutanée est un geste invasif, grevée d'une morbidité de 1/100 et d'une mortalité de 1/10 000 (32).

D'autre part, la réalisation d'une biopsie hépatique pour le diagnostic histologique de NASH sur cette population à risque et relativement nombreuse est difficilement envisageable.

1.1.4.3.2. Tests non invasifs

Le Score Fibrosis-4 (FIB-4) est un score simple combinant l'âge, les ASAT et ALAT et la numération des plaquettes, et représente un outil de dépistage rapide et économique de la fibrose hépatique chez les patients présentant une stéatose. La valeur prédictive négative pour une fibrose F3- F4 est supérieure à 90 % si le score FIB-4 est $< 1,3$ chez les patients âgés de moins de 65 ans. L'aire sous la courbe ROC (AUROC) est de 0,84 pour la prédiction d'une fibrose F3- F4. Un score FIB-4 $> 1,3$ nécessite des investigations complémentaires. Concernant la NAFLD, le FIB-4 est donc un test non invasif très fiable pour détecter la fibrose avancée (33).

Le NAFLD Fibrosis score est un autre test non invasif permettant de dépister la fibrose hépatique. Il combine les variables suivantes : l'âge, l'IMC, l'hyperglycémie, le taux d'ASAT et d'ALAT, la numération des plaquettes et l'albumine. L'AUC est de 0,88 pour la prédiction d'une fibrose F3-F4. Un seuil inférieur à $- 1,455$ permet d'exclure une fibrose hépatique avancée (F3- F4) avec 93 % d'exactitude (valeur prédictive négative). En revanche, un seuil supérieur à 0,675 est prédictif d'une fibrose avancée (34). Le NAFLD Fibrosis score

est donc un autre test non invasif recommandé pour prédire la présence ou l'absence de fibrose avancée dans la NAFLD.

Le Fibrotest® est un test non invasif d'évaluation de la fibrose hépatique qui a été développé à l'Assistance Publique de Paris (AP-HP) par le Professeur Thierry Poynard (brevet AP-HP) initialement dans l'hépatite C et ensuite dans l'hépatite B. Le Fibrotest® correspond à un index de fibrose qui combine le dosage sanguin de 5 marqueurs indirects de fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe de la personne. Les 5 marqueurs sont les suivants : l'alpha-2-macroglobuline, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine-A1, la bilirubine totale et les GGT. Le résultat obtenu s'échelonne de 0 à 1 avec des correspondances pour les différents stades de fibrose du score Metavir allant de F0 à F4 et s'accompagne d'un graphique en couleurs pour faciliter l'interprétation visuelle. La performance diagnostique du Fibrotest® est meilleure pour une fibrose avancée avec une AUROC se situant entre 0,73 et 0,86 (35). Les performances diagnostiques du Fibrotest® rapportées pour d'autres hépatopathies telles que la stéatohépatite non alcoolique semblent similaires à celles observées pour l'hépatite virale C (36).

Le Fibromètre® est un autre test évaluant la fibrose hépatique et une de ses caractéristiques est de se décliner de manière spécifique pour différentes causes (hépatites virales, alcoolique et stéatopathie non alcoolique), avec une formule adaptée à chacune d'elles. Ce test a été mis au point par l'équipe du Professeur Paul Calès du CHU et de l'Université d'Angers et est réalisé à partir d'une simple prise de sang. Les marqueurs pour la stéatohépatite non alcoolique comprennent : les plaquettes, les ASAT et ALAT, la ferritine, la glycémie et enfin l'âge et le poids. La performance diagnostique de ce test est très élevée : l'AUROC pour la fibrose cliniquement significative est de 0,94 (37). Le résultat est un score entre 0 et 1 qui correspond à la probabilité d'une fibrose significative (stade de fibrose Metavir $F \geq 2$). Il est accompagné d'un graphique en couleurs avec 3 classes de gravité pour plus de lisibilité.

Pour l'heure, dans le cadre des stéatopathies métaboliques, ces tests ne sont ni validés, ni remboursés par la Haute Autorité de Santé (HAS) en raison d'une part de l'absence de données exhaustives suffisantes, mais également du fait des difficultés de standardisation des dosages biologiques qu'ils présentent.

Récemment, une équipe française a étudié un nouveau test utilisable par les médecins pour la détection de la fibrose hépatique chez les patients atteints de maladies chroniques du foie dont la stéatohépatite non alcoolique (38). Il s'agit du easy Liver Fibrosis Test (eLIFT) qui consiste en un algorithme regroupant des critères cliniques et biologiques, testé sur 1300 patients atteints de pathologie chronique hépatique et ayant bénéficié d'une PBH de référence. En fonction du résultat de celui-ci, le patient sera adressé ou non à un hépatologue afin de réaliser un Fibromètre. En effet, 78% des cas de NASH seraient ainsi détectés via ce nouveau dispositif en prévoyant beaucoup moins de résultats faussement positifs que les tests actuels.

La précision du diagnostic est de 83,3 % et les sensibilités et spécificités sont respectivement de 76,1-92,1 % et 92,2-76,2 % pour la fibrose avancée et la cirrhose. Ce test permettrait aux médecins généralistes de différencier les patients en groupe de faible risque et en groupe de risque moyen/élevé qu'il faut adresser à l'hépatologue.

1.1.4.3.3. Méthode d'imagerie

Actuellement, les différentes méthodes d'imagerie telles que l'échographie, le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont largement utilisées pour le diagnostic de la NAFLD. Néanmoins, ces examens ne permettent pas l'évaluation de la fibrose hépatique.

La méthode d'imagerie la plus simple pour réaliser un dépistage non invasif de la stéatose hépatique reste, à l'heure actuelle, l'échographie. Sa sensibilité varie entre 60 % et 94 % et augmente à mesure que le degré de stéatose devient plus important. Sa spécificité est élevée variant entre 84 % et 95 % (39).

En revanche, l'échographie hépatique ne pourra révéler la présence de stéatose que si celle-ci représente plus de 30 % du parenchyme hépatique. A un stade avancé de fibrose, les anomalies telles qu'un élargissement du tronc porte, un ralentissement du flux portal, des contours hépatiques bosselés et une splénomégalie sont très évocatrices de cirrhose.

L'IRM est la plus performante pour détecter et quantifier la stéatose hépatique. Elle explore un volume plus important du foie et n'est pas limitée par la présence d'ascite ou l'épaisseur de la paroi abdominale. Selon une étude de 2008 de Huwart et al, l'élastographie par IRM évalue la fibrose hépatique avec une sensibilité, une spécificité et une reproductibilité supérieures à celles

rapportées par le Fibroscan (40). Cependant, elle reste encore difficile d'accès en raison de son coût élevé qui ne lui permet pas d'être utilisée comme un examen de quantification de la stéatose à grande échelle.

Enfin, le diagnostic par Fibroscan, aussi appelé Elastographie Impulsionnelle, est une technique qui permet de déterminer deux paramètres physiques dans le foie : la dureté du foie (exprimée en kilopascal : kPa) et l'atténuation ultrasonore (exprimée en décibel par mètre : dB/m). La dureté correspond à la capacité d'un milieu à ne pas se déformer lorsqu'on lui applique une contrainte mécanique. En physique, il s'agit de l'élasticité que l'on exprime en kPa. Ainsi, plus un milieu est dur, plus son élasticité augmente. La dureté renseigne sur la présence éventuelle et le stade de fibrose hépatique. L'atténuation ultrasonore renseigne, quant à elle, sur la présence et l'importance d'une surcharge en graisse dans le foie (stéatose).

L'examen est indolore et rapide (environ 5 minutes). Le résultat est délivré immédiatement, il révèle l'évolution de l'état de santé du foie et permet au médecin de faire un diagnostic et un suivi, indépendamment des traitements ou facteurs périphériques. Cela peut aider à anticiper diverses complications, à suivre et évaluer les dommages causés par la maladie telle que la cirrhose. Le Fibroscan est de ce fait une méthode non invasive, fiable et reproductible.

Une collaboration entre le médecin généraliste et l'hépatologue est alors indispensable pour optimiser le diagnostic et le suivi des patients atteints de NASH.

I.1.5. Complications et évolution

Chez certains patients atteints de NAFLD, la stéatose isolée peut évoluer vers des stades avancés avec une stéatohépatite non alcoolique et une fibrose, augmentant le risque de cirrhose et de CHC.

I.1.5.1. Complications métaboliques

La majorité des patients qui présentent une stéatose seule ont un excellent pronostic. En revanche, la stéatose hépatique prédit la survenue de complications métaboliques liées à

l'insulinorésistance, comme le diabète et les événements cardiovasculaires. En effet, les patients souffrant de NAFLD présentent un risque plus élevé d'accidents cardiovasculaires. Leurs marqueurs d'athérosclérose et d'inflammation sont plus importants que chez les individus en bonne santé. Ainsi, les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès chez les patients atteints de NAFLD (38 %), suivi par les cancers non hépatiques (19 %) et les complications hépatiques (9 %) (41). Dans une étude impliquant environ 3000 patients diabétiques de type 2, la prévalence de maladies cardiovasculaires (pathologies coronariennes, maladies vasculaires cérébrales et périphériques) était plus élevée chez les patients atteints de NAFLD que chez ceux sans NAFLD (42).

I.1.5.2. Évolution vers la fibrose et la cirrhose

Les risques de la NASH sont l'évolution vers une fibrose hépatique et une cirrhose dans 25 % des cas. En général, la NAFLD est une maladie à progression lente mais la fibrose progresse rapidement dans 20 % des cas. Selon une étude épidémiologique française de 2012, la part de cirrhose d'origine dysmétabolique était de 7 % (43).

Le surpoids, l'obésité et le diabète de type 2 sont des facteurs de progression de la fibrose hépatique. L'obésité est un facteur de risque indépendant pour la progression de la fibrose. Le risque relatif de développer une cirrhose augmente de 28 % pour une augmentation de 5 unités de l'IMC (44). La présence d'une fibrose avancée (stade 3 et 4) dans la NAFLD est associée à une augmentation de la mortalité globale et à la survenue de complications cardiovasculaires et hépatiques (45).

Dans une méta-analyse récente d'études avec biopsies répétées, le taux de progression de la fibrose hépatique était d'un stade tous les 14 ans chez les patients atteints de NAFLD et tous les 7 ans chez les patients atteints de NASH (46).

Les valeurs d'élasticité hépatique ou Liver Stiffness Measurement (LSM) mesurées par le Fibroscan peuvent être utilisées pour prédire la survie, les complications cardiovasculaires et hépatiques chez les patients atteints de NAFLD. En effet, le taux de survie diminue à mesure que le LSM augmente. Les patients présentant un LSM élevé sont également plus susceptibles de développer des pathologies cardiovasculaires et hépatiques (47).

La présence d'une fibrose hépatique et la sévérité de celle-ci dictent le pronostic à long terme chez les patients atteints de NAFLD.

I.1.5.3. Évolution vers le carcinome hépatocellulaire

L'obésité et le syndrome métabolique sont associés à un risque accru de survenue de nombreux types de cancer. Les modifications pro-inflammatoires et pro-angiogéniques liées à la résistance à l'insuline et à la stéatose pourraient être associées au développement et à la progression accrue du cancer du foie.

L'incidence du CHC a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, parallèlement à l'épidémie de NAFLD. Plusieurs études menées aux États-Unis et en Europe ont signalé une augmentation constante de la prévalence du CHC lié à la NAFLD comparativement aux autres causes telles que le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B (VHB) (48) (49). La NAFLD est ainsi devenue la 3^{ème} cause de CHC aux États-Unis et se révèle donc être un facteur de risque pour la survenue de ce cancer. En France, une étude a indiqué que la prévalence de la NAFLD chez les patients atteints de CHC est passée de 2,6% en 1995 à 19,5% en 2014 (50).

Le surpoids, l'obésité et le diabète de type 2 sont des facteurs de risque de CHC chez les patients atteints de NASH (51). En effet, une méta-analyse de 11 études de cohorte menées en Europe, aux États-Unis et en Asie a montré une augmentation du risque de CHC chez les patients en surpoids de 17 % et ce risque était de 89 % chez les patients obèses (52).

Il a été démontré que 4 à 27 % des patients atteints de NASH vont évoluer vers un CHC après le développement d'une cirrhose, bien que cette complication dans le cadre d'une NAFLD soit globalement rare. La plupart des patients atteints de CHC dans le cadre de la NASH ont également un diabète sous-jacent (64 %), une obésité (58 %) ou d'autres manifestations du syndrome métabolique (53).

Dans une grande étude longitudinale de patients suivis sur 10 à 15 ans, l'incidence du CHC était deux fois plus élevée chez les patients diabétiques (avec une augmentation la plus élevée chez ceux ayant la durée de suivi la plus longue) et le diabète a bien été identifié comme facteur de risque indépendant pour le CHC (54). Le diabète favorise donc l'apparition et la progression de la fibrose hépatique, augmente les risques de complications de la cirrhose, particulièrement

le cancer primitif du foie. Chez les diabétiques, l'existence d'une NASH est, par conséquent, un facteur de risque de surmortalité.

En revanche, un CHC peut survenir en l'absence de cirrhose chez les patients atteints de NASH. En effet, une étude a révélé que 41,7 % des patients atteints de NASH et ayant développé un CHC ne présentaient aucun signe de cirrhose. Ce chiffre était respectivement de 6,9 % et 5,7 % seulement pour le VHB et le VHC (55).

Enfin, la prévalence du CHC dans le contexte de la NAFLD se situe entre 0 et 0,5 % et dans celui de la NASH entre 0 et 2,8 % sur une période d'observation allant jusqu'à presque 20 ans (56) (57).

I.1.5.4. NAFLD et transplantation hépatique

De nos jours, la cirrhose secondaire à une NASH représente une indication de plus en plus fréquente à une transplantation hépatique. Les infections à VHB et VHC compliqués de cirrhose et/ou de carcinome hépatocellulaire représentent la majorité des indications de transplantation hépatique mais diminuent depuis quelques années devant la mise en place de traitements anti-rétroviraux.

Dans une étude aux États-Unis, le pourcentage de patients atteints de NASH ayant subi une transplantation hépatique a évolué de 1,2% en 2001 à 9,7% en 2009. La survie à 1 an et à 3 ans après la transplantation étaient respectivement de 84 % et 78 % (58). La NASH est la seule indication de transplantation hépatique dont la fréquence ne fait que croître actuellement.

De plus, la prévalence du CHC chez les patients atteints de NASH a augmenté de 11,5 fois de 2002 à 2016 selon une autre étude américaine (59). Le nombre de patients sur liste d'attente pour une transplantation hépatique pour CHC secondaire à une NASH est passé de 2,1 % à 17,9 % de 2002 à 2017.

Selon une autre étude américaine, de 2004 à 2013, le nombre de patients porteurs d'une cirrhose dysmétabolique en attente de transplantation hépatique a augmenté de 170 %. Pour la maladie alcoolique, cette augmentation était de 45 % et pour le VHC de 14 % (60) (Annexe n°4). D'autre part, l'obésité souvent présente dans les stéatopathies métaboliques peut être une contre-indication à la transplantation hépatique. En effet, en cas d'IMC > 40 kg/m², la mortalité post-

transplantation est augmentée et la durée de survie du greffon hépatique diminuée. La mortalité cardiovasculaire post-transplantation, quant à elle, est élevée (25 %) et, selon une étude rétrospective menée aux États-Unis de 1995 à 2013, la récurrence de la stéatose est d'environ 88 % et celle de la fibrose de 41 % (61).

Dans les années à venir, les données épidémiologiques indiquent que la NASH risque de devenir la 1^{ère} cause de transplantation hépatique. De plus, en France, ces données doivent encore être précisées puisque la cirrhose dysmétabolique n'est inscrite dans le thésaurus de transplantation hépatique de l'agence de la biomédecine que depuis 2018.

I.1.6. Prise en charge thérapeutique de la NAFLD

I.1.6.1. Règles hygiéno-diététiques et activité physique

Compte tenu du nombre croissant de patients atteints de NASH dans le monde, la mise à disposition d'un traitement est devenue une urgence sanitaire.

Au regard du caractère multi-factoriel de la NASH, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement spécifique. En revanche, les règles hygiéno-diététiques, par le biais d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, font partie du premier traitement à instaurer chez les patients présentant une NAFLD (29).

La nutrition et l'équilibre alimentaire sont des points clés de la prise en charge des patients atteints de NAFLD. En effet, de plus en plus de personnes consomment régulièrement des fast-food ou des repas riches en glucides. Or plusieurs études ont montré que ce type d'alimentation augmente de façon considérable le poids et le taux d'ALAT et joue un rôle important dans l'obésité, le développement et la progression de la NASH (62) (63).

Une étude récente a montré que l'adhésion à un régime méditerranéen n'était pas associée à une probabilité plus faible d'avoir une NAFLD, en revanche, elle était associée à une diminution de l'insulino-résistance ainsi qu'à la présence d'une hépatopathie moins sévère sur les données du Fibroscan et de la biopsie hépatique (64). En revanche, la plupart des régimes déséquilibrés sont à moyen et long terme voués à l'échec.

D'autre part, l'activité physique fait également partie des règles hygiéno-diététiques à adopter dans le cadre du traitement de la NASH. Il a été démontré qu'une perte de poids supérieure à 7 % du poids initial a un important effet sur la NASH et permet de réduire les scores portant sur la stéatose, les lésions inflammatoires et la ballonnisation hépatocytaire (65) (66). Une perte de 10 % du poids initial a conduit à une disparition des signes histologiques de NASH dans 90 % des cas. En effet, alors qu'une perte de poids modeste d'environ 3 % peut réduire la stéatose hépatique, jusqu'à 10 % ou plus sont nécessaires pour réduire l'inflammation et pour la régression de la fibrose chez les patients atteints de NASH (67).

Par ailleurs, les données d'essais d'observation et d'essais cliniques suggèrent qu'un minimum de 30 minutes d'activité physique par jour d'intensité modérée peut réduire l'incidence du diabète de type 2 et des événements cardiovasculaires. Les mécanismes comprennent la réduction de l'adiposité, de la résistance à l'insuline, de la pression artérielle, de la dyslipidémie et de l'inflammation, et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, de la tolérance au glucose (68) (69) (70).

Une perte de poids obtenue grâce à des modifications du style de vie qui regroupent un régime hypocalorique et hypoglucidique, un exercice physique régulier ainsi qu'une alimentation pauvre en alcool et sodas, est indispensable et conduit donc à une amélioration de l'histologie hépatique dans la NASH. En revanche, l'exercice physique seul n'a pas démontré d'efficacité sur l'amélioration de l'histologie hépatique chez les patients atteints de NASH.

Par ailleurs, la consommation de caféine est associée de manière indépendante à un risque plus faible de NAFLD et de fibrose avancée, suggérant un effet protecteur potentiel (71) (72) (73).

I.1.6.2. Traitement médicamenteux

Actuellement il n'existe pas de traitement médicamenteux pour guérir de la NASH. Plusieurs molécules sont en cours de développement dans le traitement de la NASH.

Selon l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), les traitements médicamenteux doivent être réservés au patient dont le diagnostic de fibrose hépatique et de NASH est confirmé par une biopsie hépatique. Bien que le traitement par metformine utilisé dans le diabète de type 2 permette de réduire la résistance à l'insuline et d'améliorer le taux de transaminases (74) (75), plusieurs études ont mis en évidence l'absence d'amélioration de

l'histologie hépatique (76). Les thiazolidinediones ou glitazones sont des agents insulino-sensibilisants et agissent en tant qu'agonistes des PPAR- γ qui régulent entre autre le métabolisme lipidique et glucidique ainsi que la différenciation adypocytaire. Un traitement par rosiglitazone chez les patients atteints de NASH a montré une amélioration de la stéatose hépatique et une diminution du taux de transaminases, en revanche, il n'y avait pas de régression de la fibrose hépatique (77). La pioglitazone, quant à elle, améliore la sensibilité à l'insuline, diminue le taux de transaminases et réduit à la fois la stéatose et la fibrose hépatique chez les patients atteints de NASH avec ou sans diabète (78) (79) (80). En revanche, les effets secondaires de ce traitement sont une prise pondérale (environ 2,5 kg), un risque d'ostéoporose et de cancer de la vessie. Actuellement en France, la pioglitazone n'a donc pas d'indication dans le traitement de la NASH.

Selon les guidelines de l'EASL, l'utilisation de la vitamine E à la dose de 800 UI par jour permet de réduire la stéatose et de diminuer l'inflammation chez 36 % des patients contre 21 % dans le groupe placebo (81). Cependant son innocuité n'est pas établie puisque des études ont montré un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ainsi qu'une augmentation de survenue du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans (82) (83).

Néanmoins, les recherches se poursuivent et un essai thérapeutique randomisé, en double aveugle, a prouvé que l'élafibranor à la dose de 120 mg par jour a permis une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose par rapport à un placebo avec une excellente tolérance, notamment une absence de prise de poids et de survenue d'évènements cardiovasculaires. Il a été observé également une diminution du score de fibrose chez les patients traités par elafibranor (84) (85).

L'élafibranor est en cours d'essai thérapeutique international de phase III. Il est important de comprendre que les futurs prescripteurs d'Elafibranor, si ce traitement obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM), ne seront pas seulement les hépatologues, mais aussi les diabétologues et tous les praticiens qui s'intéressent globalement à l'obésité et pourquoi pas, à terme, les médecins généralistes. Ce médicament représente un espoir pour toutes les personnes qui n'ont aucune solution thérapeutique.

I.1.6.3. Traitement chirurgical

Pour les patients ne répondant pas à la modification du style de vie (activité sportive et règles hygiéno-diététiques), la chirurgie bariatrique est une option permettant une réduction pondérale, une diminution des complications métaboliques et des résultats stables à long terme. Cette chirurgie doit être réalisée avant le stade de cirrhose au risque sinon de complications (décompensation brutale, insuffisance hépatocellulaire voire décès). Selon une étude de 2015, la chirurgie bariatrique a permis une réduction pondérale et une disparition de la NASH chez 85 % des patients à 1 an ainsi qu'une amélioration de la fibrose selon le score METAVIR chez 34 % d'entre eux (86).

Une autre étude de 2010 a évalué la NAFLD chez 116 patients avant et après chirurgie bariatrique. Une biopsie était réalisée avant la chirurgie et 18 mois plus tard. Cette étude a montré après la chirurgie une régression complète de l'activité nécro-inflammatoire chez 108 patients (93,1 %). La deuxième biopsie a révélé une régression complète de la NAFLD chez 89 patients (82,8 %) (87).

Enfin, selon une dernière étude, 32 patients en obésité morbide ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique ont été suivis par des mesures de la rigidité du foie et du Paramètre d'Atténuation Contrôlée (CAP) par le Fibroscan. La rigidité hépatique est passée de 8,6 à 6,0 kPa un an après la chirurgie. Les valeurs CAP ont diminué de 322 dB/m au début à 251 dB/m à un an. Ces changements ont été parallèles aux changements histologiques. La chirurgie bariatrique est associée à une amélioration significative du LSM, du CAP, de la stéatohépatite et de la fibrose (88).

La chirurgie bariatrique améliore donc la stéatose, l'activité nécro-inflammatoire et la fibrose hépatique chez les patients souffrant d'obésité morbide et de NASH. L'amélioration de toutes les comorbidités liées à l'obésité peut être confirmée (89).

I.2. Le Fibroscan : Examen de dépistage dans la NAFLD ?

I.2.1. Principe

Le Fibroscan est un examen de diagnostic et de quantification non invasif de la fibrose hépatique.

Cette méthode développée par Echosens repose sur la technologie de l'élastométrie impulsionnelle et permet de mesurer la dureté du foie, qui est corrélée au degré de fibrose hépatique. Elle se base sur la technique de mesure de la vitesse de propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique (la vitesse étant d'autant plus importante que le foie est dur). L'impulsion est envoyée par une sonde appliquée au contact de la paroi thoracique à hauteur du foie. Toutefois, le Fibroscan représente un investissement élevé (60 000 euros environ) et n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers.

I.2.2. Réalisation

L'examen est réalisé sur un patient de préférence à jeun, allongé en décubitus dorsal, bras droit relevé derrière la tête afin de dégager l'hypochondre droit. Après une application de gel sur la peau, la sonde est positionnée par l'opérateur au travers d'un espace intercostal droit à l'intersection de la ligne axillaire moyenne et de la ligne transversale à hauteur de l'appendice xiphoïde. 10 mesures sont nécessaires.

Cet examen peut être fait par un médecin ou du personnel paramédical préalablement formé.

Les limites de réalisation de cet examen sont la présence d'ascite et l'obésité rendant parfois l'examen difficilement interprétable. Néanmoins, la sonde XL permet désormais de mesurer l'élasticité hépatique plus profondément par rapport à la sonde M, à partir de 3,5 cm de la surface de la peau jusqu'à 7,5 cm de profondeur dans le parenchyme hépatique. En effet, une étude a évalué le LSM chez les patients obèses avec la sonde XL ainsi que la sonde M du Fibroscan. Le résultat était disponible pour 45 % des patients avec la sonde M tandis qu'il était de 76 % avec la sonde XL. 59% des patients dont le résultat n'a pas pu être obtenu avec une sonde M a été obtenu avec une sonde XL (90). Dans une autre étude, 83 % des patients dont le résultat n'a

pas pu être établi avec la sonde M a pu l'être avec la sonde XL (91). La sonde XL permet d'obtenir un résultat précis et ce, même chez les patients présentant une obésité morbide.

I.2.3. Résultats

Le Fibroscan permet de mesurer à la fois l'élasticité corrélée à la fibrose hépatique et le CAP corrélé à la stéatose. Les résultats sont exprimés en kPa pour l'élasticité et correspondent à la médiane de 10 mesures valides. Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. La mesure du CAP, quant à elle, est guidée par la mesure de l'élasticité, s'exprime en dB/m et correspond à l'atténuation ultrasonore. Elle décrit la décroissance du signal ultrasonore en fonction de la profondeur. Cette décroissance est d'autant plus importante que le foie est chargé en stéatose. Elle n'est calculée que si la mesure de l'élasticité est valide.

Afin d'interpréter les résultats, il faut prendre en compte deux éléments : la variabilité des mesures valides appréciée par la valeur de l'interquartile range (IQR) affichée par la machine et qui doit être inférieure à 30 % de la médiane, et le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesures effectuées) qui doit être supérieur à 60 % pour être considéré comme satisfaisant (figure n°2).

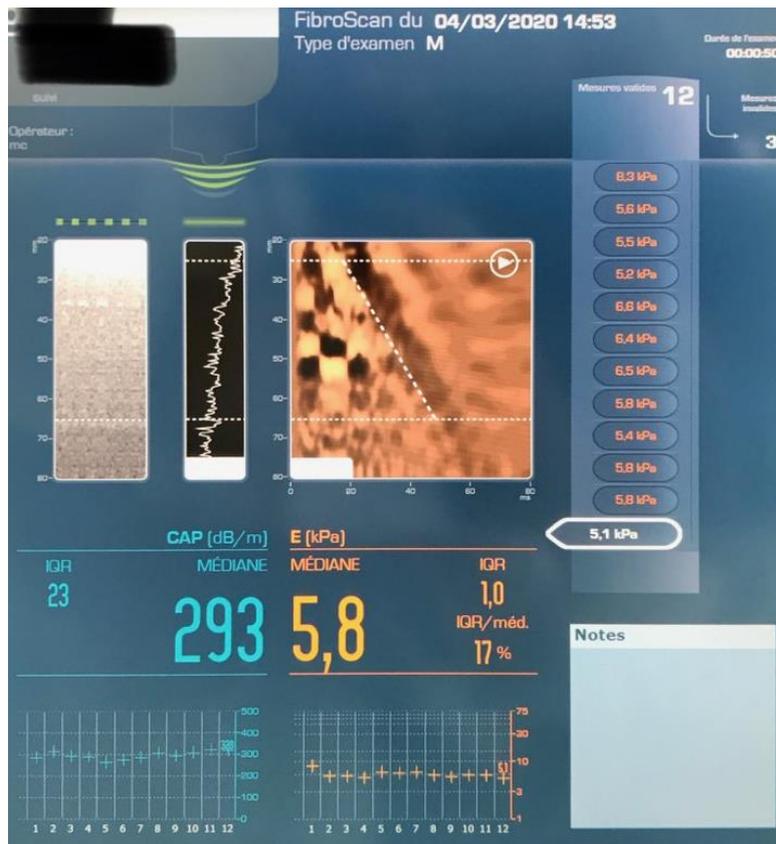


Figure n°2 : Écran du Fibroscan.

Plusieurs études ont montré une très bonne corrélation entre les résultats de cet examen et le degré de fibrose hépatique évaluée par le score histologique METAVIR.

Le classement du degré de fibrose se fait grâce au résultat en kPa :

- Absence de fibrose ou fibrose minime = F0 à F1, lorsque l'élasticité hépatique est inférieure à 7 kPa ;
- Présence de fibrose = score F2, entre 7 et 10 kPa ;
- Fibrose probablement sévère = scores F3, pour une valeur supérieure à 10 kPa ;
- Cirrhose = score F4, au-dessus de 14 kPa.

Le classement du degré de stéatose se fait selon la valeur du CAP mesuré en dB/m :

- Absence de stéatose = S0 pour des valeurs inférieures à 215 dB/m,
- Stéatose de stade 1 ou S1 pour des valeurs comprises entre 216 et 252 dB/m,
- Stéatose de stade 2 ou S2 pour des valeurs comprises entre 253 et 296 dB/m,

- Stéatose de stade 3 ou S3 pour des valeurs comprises > 296 dB/m.

I.2.4. Avantages du Fibroscan

Le Fibroscan, outre sa simplicité et son caractère indolore, présente l'avantage de pouvoir être pratiqué rapidement (moins de cinq minutes) au lit du malade ou en consultation, avec un résultat immédiat. Seulement dix mesures valides sont nécessaires. Cet examen évalue un volume hépatique 100 fois supérieur à la biopsie et montre une bonne concordance avec la biopsie hépatique. Il permet d'évaluer de manière fiable la gravité des lésions hépatiques chez les patients atteints de NASH et apparaît à l'heure actuelle comme l'examen non invasif de première ligne pour le diagnostic de cette maladie (92).

Par ailleurs, le Fibroscan a montré la meilleure performance diagnostique pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique chez les patients atteints de NAFLD. En effet, les sensibilités et spécificités du Fibroscan pour le diagnostic de fibrose significative (fibrose F2 + F3 + F4) étaient respectivement de 75,0% et 93,2%. Ces résultats étaient meilleurs en comparaison aux deux autres scores de fibrose, le FibroMeter™ NAFLD score et le NAFLD Fibrosis score (NFS) qui étaient eux respectivement de 38,6% et 86,4% ainsi que de 52,3% et 88,6% (93).

De plus, l'apprentissage de la technique de réalisation du Fibroscan est très rapide. En effet, une étude révèle qu'il n'y a pas de différence entre les résultats d'un novice comparativement à un médecin expert. Cette technique peut donc être réalisée après une seule session de formation et n'est pas dépendante du statut professionnel de la personne (94).

Le Fibroscan se présente donc comme une méthode alternative, fiable et reproductible pour le diagnostic de fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatopathie non alcoolique (95).

I.3. Enjeux de la NAFLD

Progressivement, la NAFLD a introduit de nouveaux enjeux économiques et sociétaux majeurs pour de nombreux pays. En effet, cette maladie accroît les dépenses mondiales de santé et ceci est en partie dû à l'augmentation du nombre de personnes atteintes de maladies

cardiovasculaires et à leur prise en charge. De nombreuses études alertent quant à la progression du nombre de cas de NAFLD à l'échelle mondiale. Dans ce sens, le coût annuel total des soins des patients atteints de cette maladie est estimé à 35 milliards d'euros par an en Europe pour l'ensemble des pays suivants : France, Royaume-Uni, Italie et Allemagne et à 103 milliards de dollars aux États-Unis. Cela pourrait représenter une charge économique estimée à 302 milliards d'euros en dix ans dans ces 4 pays d'Europe (96). D'autre part, de plus en plus de patients subissent une transplantation hépatique dans le cadre de la NAFLD. En France, en 2018, 1323 transplantations hépatiques ont été réalisées. En 2014, aux États-Unis, 6729 transplantations ont été réalisées dont 619 concernaient des patients atteints de NASH. En 2017 par exemple, le coût total d'une transplantation hépatique aux États-Unis a été estimé à 812 500 USD par patient (environ 681 000 euros) contre 740 000 USD en 2014 et 577 000 USD en 2011. En France, ce coût est estimé à 100 000 euros.

De plus, le temps passé sur liste d'attente de greffe risque considérablement d'augmenter en raison de la progression du nombre de patients atteints de NASH et du manque de donneurs pour y faire face.

Si aujourd'hui plusieurs solutions peuvent être proposées pour traiter la NASH, c'est avant tout la difficulté de son diagnostic qui fait de celle-ci une maladie insuffisamment prise en charge. Le médecin généraliste joue, dès lors, un rôle primordial dans le diagnostic de cette pathologie fréquemment asymptomatique. En repérant les patients à risque, il pourra alors les adresser à un spécialiste afin d'approfondir les examens complémentaires.

Les objectifs ultimes de la gestion des patients atteints de NAFLD comprennent donc le diagnostic précoce et la prévention de la progression de la maladie, ainsi que l'amélioration du syndrome métabolique sous-jacent et des co-morbidités associées.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

II.1. Objectif

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'implication du médecin généraliste dans la prévention et le dépistage de la NAFLD grâce à l'utilisation du Fibroscan et de définir un parcours de soins avec le médecin généraliste afin d'identifier les patients susceptibles d'avoir un stade F2- F3 de la maladie.

L'objectif secondaire était de contrôler à un an le Fibroscan après application des règles hygiéno-diététiques et d'évaluer l'efficacité sur la stéatose et la fibrose hépatique.

L'objectif tertiaire était d'analyser les facteurs de risque de stéatose et fibrose hépatique avancée et établir un profil type du patient susceptible de développer une NASH.

II.2. Méthode

II.2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, quantitative dans le Centre Hospitalier de Martigues dans laquelle 200 patients ont été inclus.

II.2.2. Recueil de données

La sélection des patients et le recueil des données cliniques et biologiques se sont effectués entre le mois de mars 2018 et mars 2019 au Centre Hospitalier de Martigues dans le service de gastro-entérologie. L'objectif de notre étude étant d'évaluer l'implication des médecins généralistes du bassin martégal au dépistage de la NAFLD, une réunion d'information avait été réalisée au préalable. Les médecins du service de Martigues ont, au cours de cette réunion, informé les médecins généralistes présents sur la maladie, son diagnostic et ses complications à type de cirrhose. Ils ont également rappelé les critères du syndrome métabolique. Le but de

cette réunion était de les sensibiliser pour qu'ils adressent leurs patients avec facteurs de risque de NAFLD au Centre Hospitalier de Martigues dans le service de gastroentérologie afin de réaliser un dépistage grâce au Fibroscan. Pour cela, un numéro de téléphone leur était remis afin de prendre un rendez-vous pour leurs patients. Une échographie hépatique devait être réalisée avant la consultation du Fibroscan par le gastroentérologue.

Les autres patients de notre étude, étaient adressés transversalement par les spécialistes de l'hôpital de Martigues : cardiologues ou endocrinologues essentiellement.

Les paramètres étudiés dans notre étude étaient les suivants : l'âge, le sexe, le poids, l'IMC, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), d'une dyslipidémie, d'un diabète (type 1, gestationnel ou type 2), un antécédent de chirurgie bariatrique (sleeve gastrectomie), de cholécystectomie, de pathologie thyroïdienne.

Les paramètres biologiques étudiés comprenaient : la glycémie à jeun, le taux de transaminases (ASAT et ALAT), les GGT, le taux de HDL, le taux de TG et la ferritinémie. Les paramètres biologiques dataient de moins d'un an. Néanmoins, dans le cadre de cette étude rétrospective, les données biologiques n'étaient parfois pas toutes présentes.

Les critères d'exclusion des patients étaient :

- L'âge < 18 ans
- La consommation d'alcool
- Les patients porteurs d'une hépatite virale (VHB, VHC) ou du VIH
- Les autres causes de maladies du foie (virales, auto-immunes, cholestatiques, hémochromatose héréditaire ou maladie de Wilson)
- Les stéatoses induites par les médicaments suivants : Cordarone, Tamoxifène, Méthotrexate, Corticoïdes, inhibiteurs calciques tels que la nifédipine et le diltiazem, et l'Isoniazide.
- La grossesse

Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'un Fibroscan afin de déterminer leur stade de stéatose et de fibrose. L'examen du Fibroscan comprenait 10 mesures successives pour chaque patient et était réalisé par deux médecins différents du service. Le résultat final obtenu était la valeur médiane de ces 10 mesures. La sonde XL était disponible pour les patients en surpoids ou obèses.

Les médecins généralistes avaient reçu par la suite un courrier postal dans lequel étaient renseignés le résultat du Fibroscan ainsi que des explications sur les règles hygiéno-diététiques comprenant un rééquilibrage alimentaire et l'activité physique à mettre en place pour leurs patients.

Par la suite, les patients ont été convoqués un an plus tard, après application de ces règles hygiéno-diététiques afin de réaliser un deuxième Fibroscan. Il était question ici de voir si l'activité physique associée à une perte pondérale influençait le résultat du Fibroscan.

II.2.3. Analyse statistique

Les comparaisons des variables étaient effectuées par le test du Chi-2 (ou test de Fisher lorsque les conditions de validité du Chi-2 n'étaient pas remplies c'est-à-dire en cas d'effectif < 5) pour les variables catégorielles et par le test de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité était fixé à 5%.

III. RÉSULTATS

III.1. Caractéristiques de la population étudiée

III.1.1. Répartition selon le sexe

Sur les 200 personnes incluses dans notre étude, 97 sont des femmes (48,5 %) et 103 des hommes (51,5 %), soit un sex-ratio à 1,06.

III.1.2. Répartition par tranche d'âge

La moyenne d'âge des patients était de 56,7 ans. La médiane était de 58 ans.

Parmi eux, 15 patients avaient 35 ans ou moins (7,5 %), 39 patients avaient entre 36 et 49 ans (19,5 %) et 146 patients avaient 50 ans ou plus (73 %) (Figure n°3).

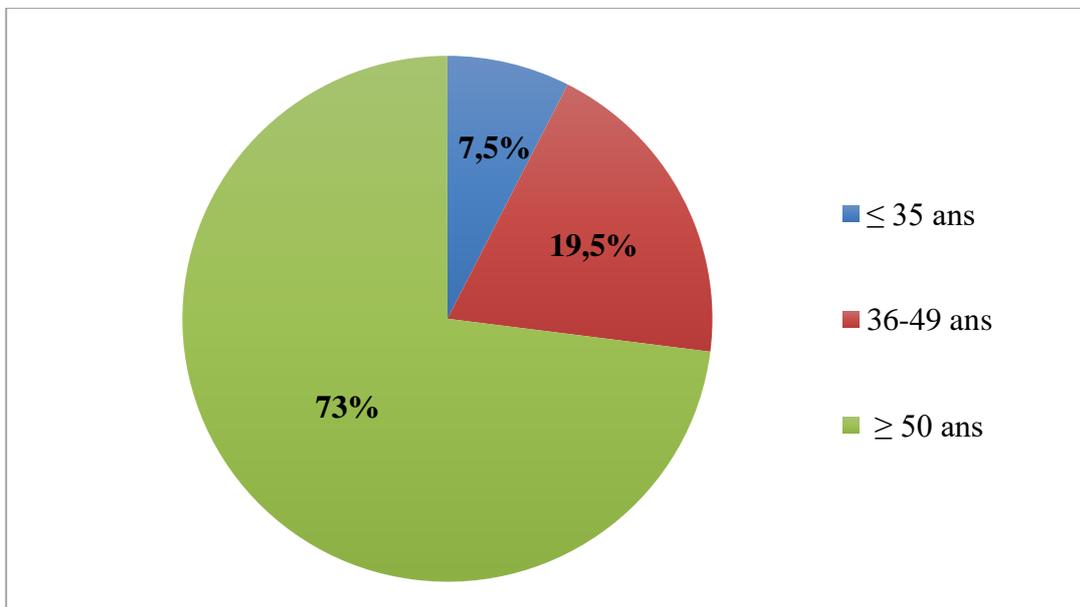


Figure n°3 : Répartition des patients par tranche d'âge.

III.1.3. Répartition concernant l'hypertension artérielle

Parmi les 200 patients de notre étude, 112 (56 %) présentaient une HTA, 79 (39 %) n'étaient pas hypertendus et pour 9 patients (5 %) la réponse n'était pas connue.

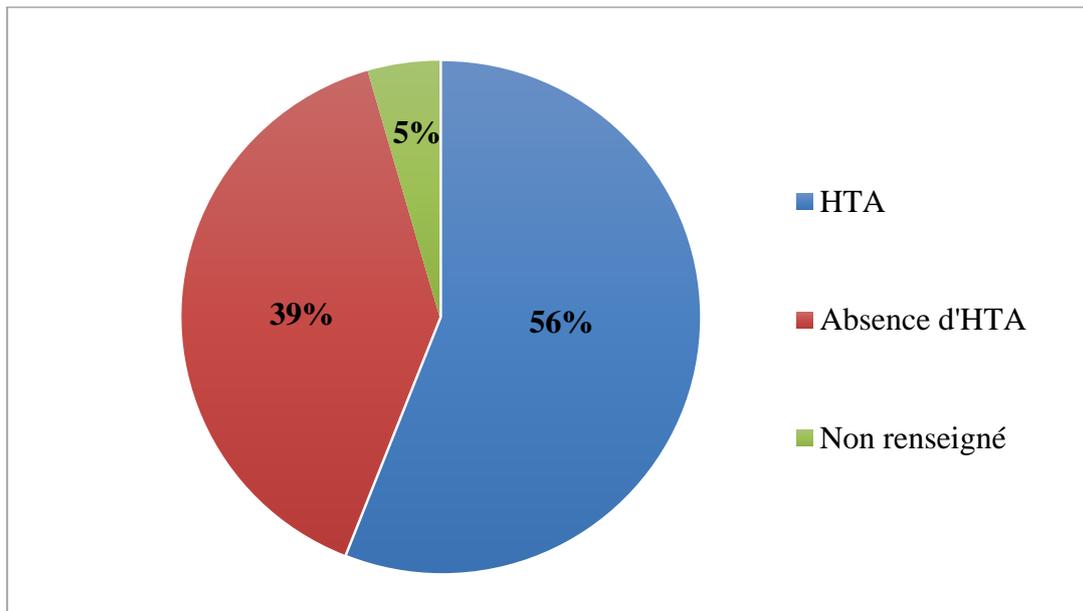


Figure n°4 : Répartition des patients en fonction des antécédents d'hypertension artérielle.

III.1.4. Répartition concernant le diabète

Sur nos 200 patients, 127 présentaient un diabète de type 2 (63,5 %), 3 patientes n'avaient présenté qu'un diabète gestationnel uniquement (1,5 %), 4 patients présentaient un diabète de type 1 (2 %), 58 patients n'étaient pas diabétiques (29 %) et pour 8 d'entre eux (4 %) la réponse n'était pas renseignée.

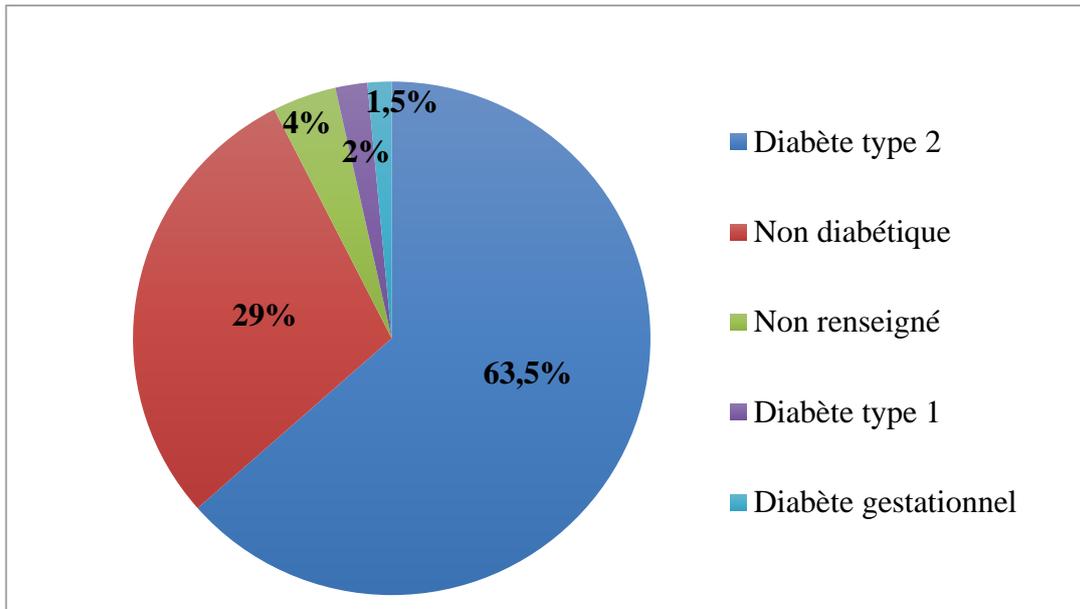


Figure n°5 : Répartition des patients en fonction des antécédents de diabète.

III.1.5. Répartition concernant la dyslipidémie

Dans notre étude, 100 patients (50 %) présentaient une dyslipidémie, 90 patients (45 %) n'en présentaient pas et pour 10 patients (5 %) la réponse n'était pas connue.

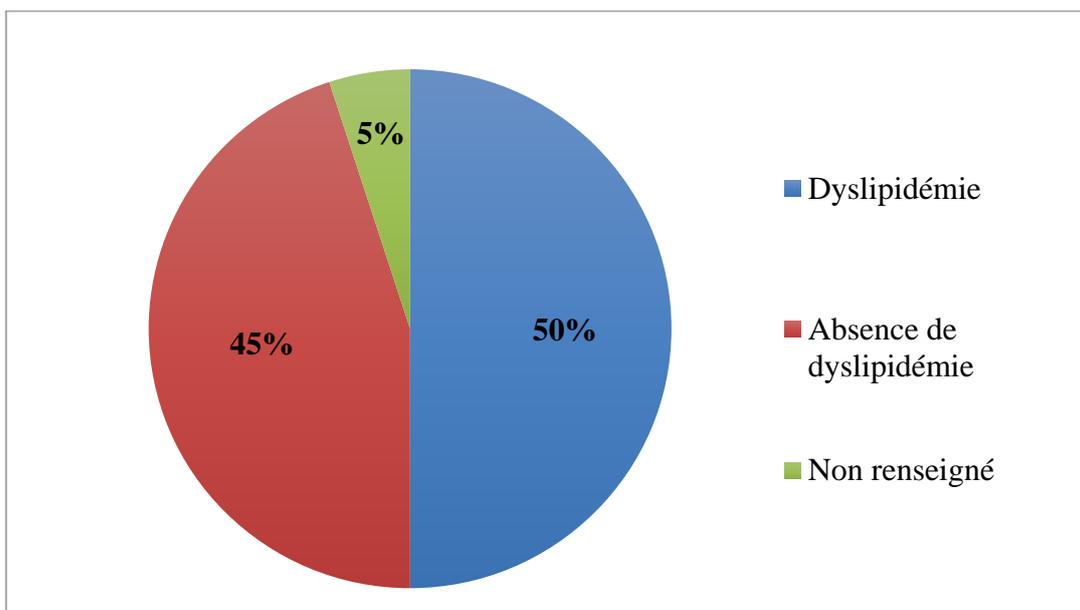


Figure n°6 : Répartition des patients selon les antécédents de dyslipidémie

III.1.6. Répartition selon l'indice de masse corporelle

La répartition des patients selon leur IMC était la suivante :

- IMC normal : 18,5 – 24,9 kg/m²
- Surpoids : 25 – 29,9 kg/m²
- Obésité de grade I : 30,0 – 34,9 kg/m²
- Obésité de grade II : 35,0 – 39,9 kg/m²
- Obésité de grade III : ≥ 30 kg/m²

Sur les 200 patients de notre étude, 8 (5 %) présentaient un IMC normal, 43 patients (21 %) étaient en surpoids, 67 patients (33 %) présentaient une obésité de grade I, 40 patients (20 %) présentaient une obésité de grade II et 22 patients (11 %) présentaient une obésité de grade III. Pour 19 patients (9 %), l'IMC n'était pas calculable puisque le poids n'était pas renseigné et 1 patient avait un IMC inférieur à 18,5. La moyenne des IMC était de 33,1.

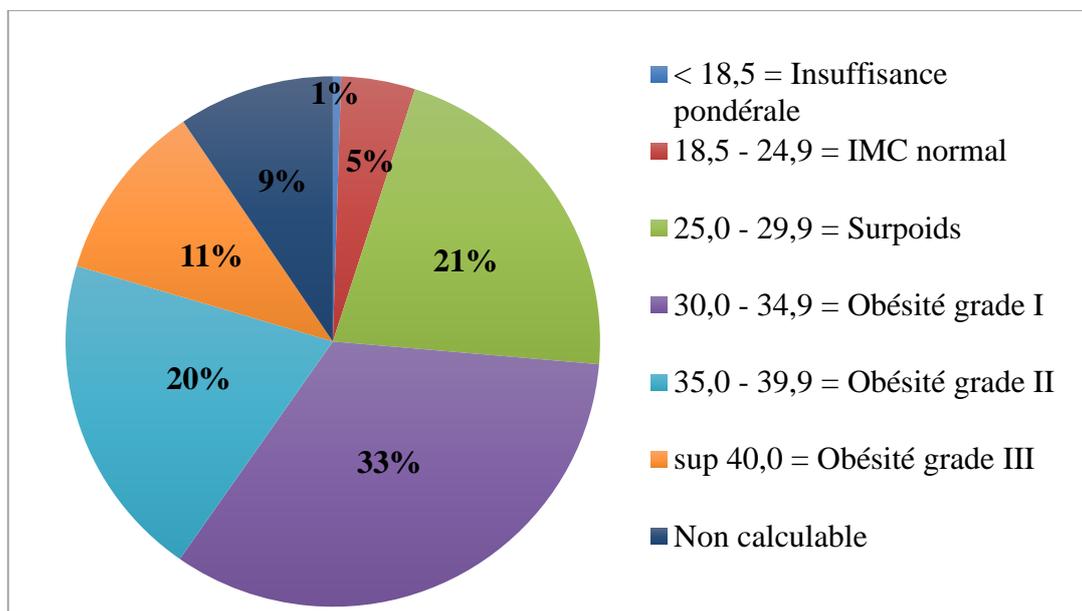


Figure n°7 : Répartition des patients selon leur IMC.

III.1.7. Répartition selon les antécédents médicaux ou chirurgicaux

Sur les 200 patients, 6 avaient bénéficié d'une sleeve gastrectomie, 176 n'en avaient pas bénéficié et pour 18 personnes la réponse n'était pas renseignée.

Dans notre étude, 28 patients présentaient une dysthyroïdie dont 19 en état d'hypothyroïdie, 152 patients ne présentaient aucun problème thyroïdien et pour 20 patients la réponse n'était pas renseignée.

19 patients avaient bénéficié d'une cholécystectomie, 164 patients n'avaient pas bénéficié de chirurgie de la vésicule biliaire et pour 17 patients la réponse n'était pas renseignée.

III.1.8. Place du syndrome métabolique

La définition de notre syndrome métabolique a dû être modifiée puisque la donnée « tour de taille » était manquante dans notre étude. Ce critère du syndrome métabolique a donc été remplacé par l'IMC > 30 kg/m².

Dans notre étude, 116 patients soit 77,9 % présentaient un syndrome métabolique tandis que 33 patients soit 22,1 % n'en avaient pas. Pour 51 patients, les données récoltées ne permettaient pas de renseigner ou non la présence d'un syndrome métabolique. Sur les 116 personnes présentant un syndrome métabolique, 50 patients répondaient à 3 critères du syndrome métabolique, 39 patients à 4 critères et enfin, 27 patients répondaient à 5 critères du syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique était beaucoup plus présent chez les patients obèses c'est-à-dire présentant un IMC > 30 kg/m² (88,6%) que chez les patients en surpoids (55,2%) ou avec un IMC normal (42,9%) (**p = 0,00002**). Ce résultat semble logique au vu de notre définition du syndrome métabolique qui comprenait le critère IMC > 30 kg/m². Par ailleurs, seulement 11,4% des patients obèses ne présentaient pas de syndrome métabolique. L'obésité et le syndrome métabolique sont donc étroitement liés.

III.1.9. Spécialité du médecin à l'origine de la prise en charge du patient

Sur les 200 patients de notre étude, 109 étaient adressés par un spécialiste (76,8 %), 33 (23,2 %) par un médecin généraliste et pour 60 patients cette donnée n'était pas renseignée. Parmi les spécialistes, 61 patients étaient adressés par un endocrinologue, 40 patients par un gastro-entérologue et 8 patients par un médecin d'une autre spécialité (chirurgie viscérale et médecin interniste). Malgré la campagne d'information des médecins généralistes, nous remarquons que le taux de patients envoyés par les généralistes reste faible (23,2 %).

III.2. Paramètres biologiques

III.2.1. Bilan lipidique

Dans notre étude, l'hypertriglycéridémie était définie par un taux de TG $\geq 1,5$ g/l. Sur les 200 patients de notre étude, la valeur des TG était renseignée pour seulement 146 patients. Sur ces 146 patients, 62 patients (42,5 %) ne présentaient pas d'hypertriglycéridémie (TG < 1,5 g/l), 84 patients (57,5 %) présentaient un taux de TG $\geq 1,5$ g/l. Chez les patients ayant une hypertriglycéridémie, 64 patients (43,8 %) avaient un taux compris entre 1,5 et 2,9 g/l et 20 patients (13,7 %) avaient un taux de TG ≥ 3 g/l.

Les taux de HDL étaient définis selon les normes du syndrome métabolique soit un taux normal $\geq 0,50$ g/l chez les femmes, qui est considéré comme un facteur protecteur et $\geq 0,40$ g/l chez les hommes. Chez les femmes, 41 patientes (66,1 %) avaient un taux < 0,50 g/l, 21 patientes (33,9 %) présentaient un taux $\geq 0,50$ g/l et cette valeur n'était pas renseignée pour 35 d'entre elles. Chez les hommes, sur les 72 patients où la valeur était renseignée, 39 patients (54,2 %) avaient un taux de HDL < à 0,40 g/l et 33 patients (45,8 %) avaient un taux $\geq 0,40$ g/l. Le taux n'était pas renseigné pour 31 patients.

III.2.2. Bilan hépatique

Les normes biologiques définies dans notre étude pour le bilan hépatique étaient les suivantes :

- ASAT \leq 35 UI/L
- ALAT \leq 35 UI/L
- GGT \leq 50 UI/L.

Sur les 182 patients de notre étude où les valeurs étaient renseignées, 112 (61,5 %) avaient un taux d'ASAT normal et 70 patients (38,5 %) présentaient un taux $>$ 35 UI/L. La valeur n'était pas renseignée pour 18 patients.

Concernant le taux d'ALAT, 95 patients (52,5 %) avaient un taux normal, 86 patients (47,5 %) présentaient un taux $>$ 35 UI/L et pour 19 patients la valeur n'était pas renseignée.

Concernant le taux de GGT, 82 patients (46,3 %) avaient un taux normal, 95 patients (53,7 %) présentaient un taux supérieur à la normale (50 UI/L) et enfin la valeur n'était pas renseignée pour 23 patients.

III.2.3. Ferritinémie

L'hyperferritinémie était définie dans notre étude par un taux \geq 300 ng/ml. Le taux de ferritine n'était pas renseigné pour 76 patients, 105 patients (84,7 %) avaient un taux de ferritine normal et enfin 19 patients (15,3 %) présentaient une hyperferritinémie.

III.3. Données du Fibroscan

III.3.1. Données descriptives

III.3.1.1. Stade de stéatose

Sur les 200 patients de notre étude, 15 ne présentaient pas de stéatose (S0), 12 avaient une stéatose de stade 1 (S1), 21 avaient une stéatose de stade 2 (S2) et la majorité soit 152 patients présentaient une stéatose de stade 3 (S3).

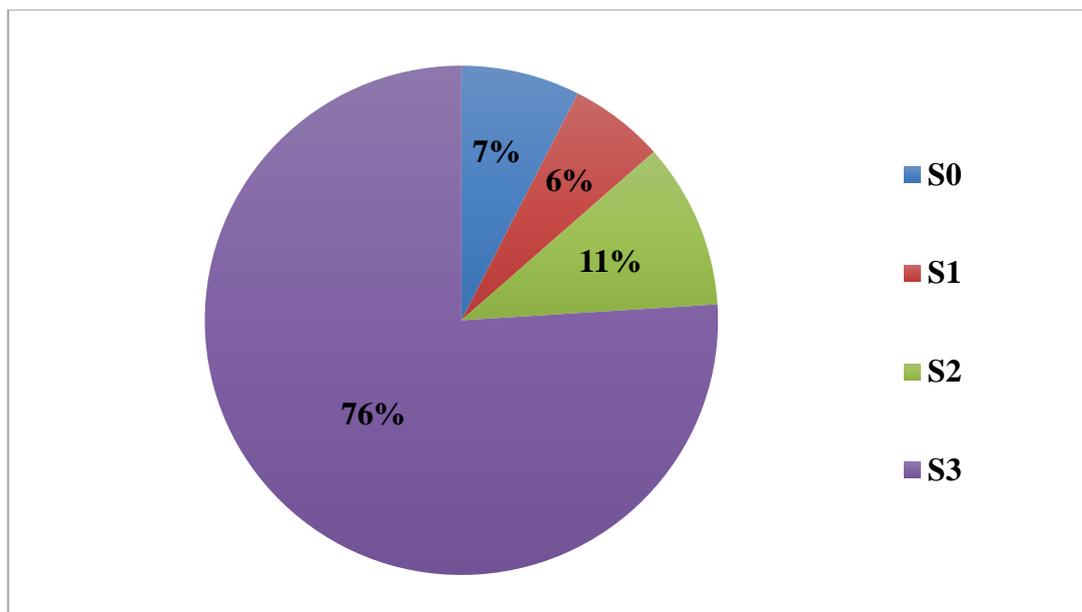


Figure n°8 : Répartition des patients selon le stade de stéatose hépatique.

Chez les diabétiques, le stade stéatose le plus représenté était le stade 3. En effet, 80,7% des patients diabétiques présentaient une stéatose de stade 3, 10,4% une stéatose de stade 2, 3,7% une stéatose de stade 1 et 5,2% une stéatose de stade 0.

Les patients diabétiques présentaient plus de stéatose marquée (stade $S \geq 2$) que les patients non diabétiques. En effet, 91,1 % des patients diabétiques avaient une stéatose de stade ≥ 2 tandis que les patients non diabétiques étaient 77,6 % à présenter une stéatose de stade ≥ 2 .

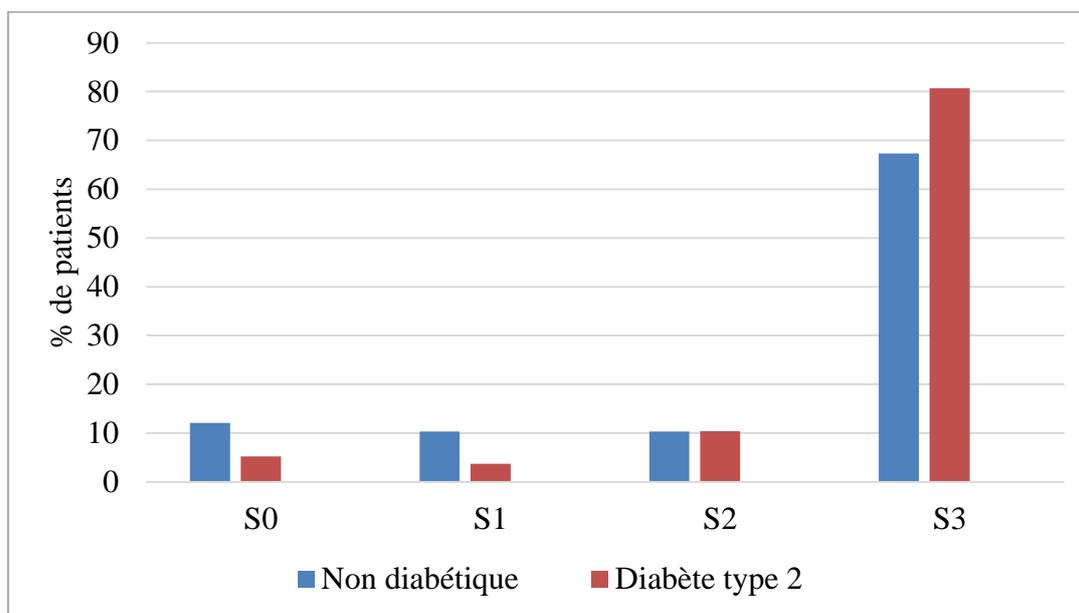


Figure n°9 : Influence du diabète de type 2 sur le stade de stéatose hépatique.

III.3.1.2 Stade de fibrose

Sur les 200 patients de notre étude, 64 patients (32 %) ne présentaient pas de fibrose (F0), 32 patients (16 %) avaient une fibrose de stade 1 (F1), 16 patients (8 %) avaient une fibrose modérée de stade 2 (F2), 21 patients (10,5 %) avaient une fibrose de stade 3 (F3) et enfin, 67 patients (33,5 %) présentaient une fibrose de stade 4 (F4). Nous avons considéré que les patients présentaient une fibrose avancée pour un stade de fibrose supérieur ou égal à 2 ($F \geq 2$).

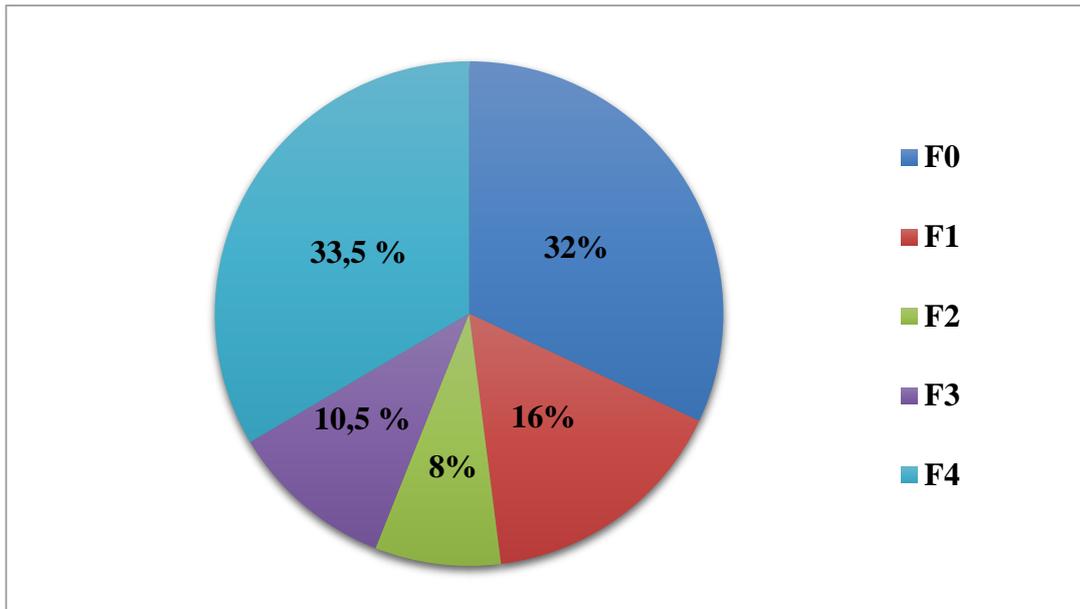


Figure n°10 : Répartition des patients selon le stade de fibrose hépatique.

Chez les patients diabétiques de type 2, 21 patients (25,2 %) avaient une fibrose de stade 0, 21 patients (16,5 %) présentaient une fibrose de stade 1, 10 patients (7,9 %) présentaient une fibrose de stade 2, 12 patients (9,5 %) présentaient une fibrose de stade 3 et enfin 52 patients (40,9 %) présentaient une fibrose de stade 4.

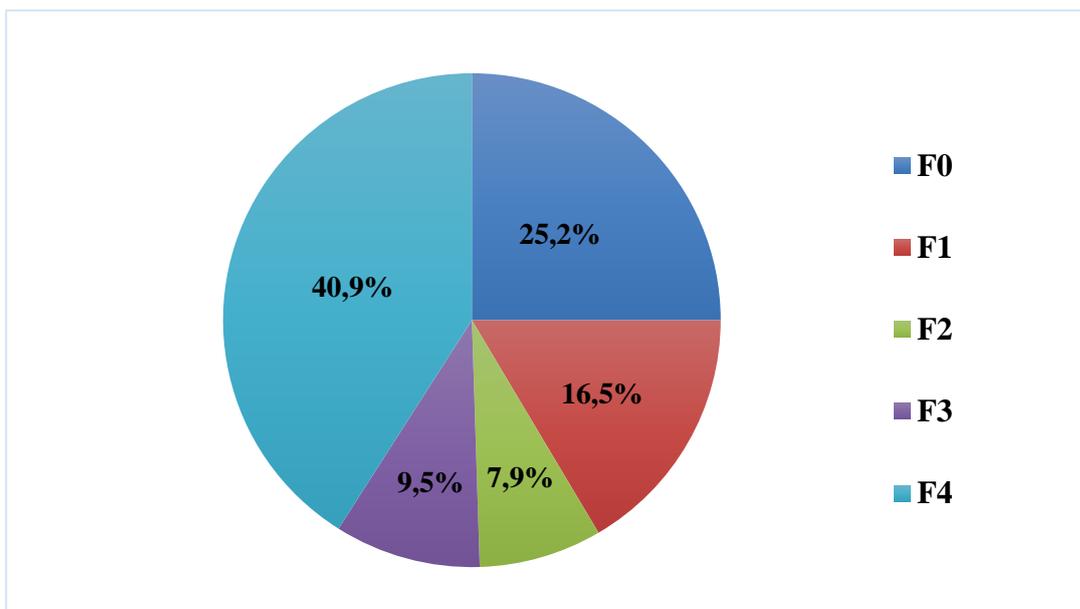


Figure n°11 : Stade de fibrose hépatique chez les patients diabétiques de type 2.

La fibrose avancée était plus présente chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques. En effet, 58,3 % des patients diabétiques présentaient une fibrose de stade ≥ 2 tandis qu'ils étaient 37,8 % chez les non diabétiques.

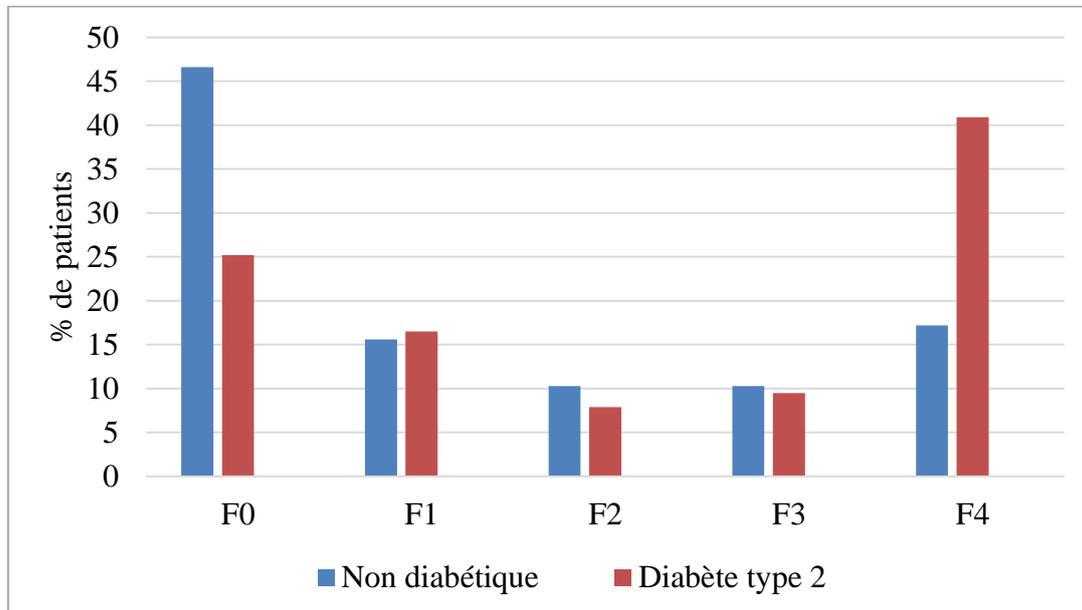


Figure n°12 : Influence du diabète de type 2 sur le degré de fibrose hépatique.

III.3.2. Données comparatives

En vue d'évaluer l'influence des paramètres biologiques et cliniques sur la stéatohépatite non alcoolique, nous avons choisi de séparer notre cohorte de patients en fonction de leur stade de fibrose et de stéatose.

III.3.2.1. Stade de stéatose

Nous avons comparé les différents paramètres cliniques et biologiques entre 4 groupes séparant les patients par leur stade de stéatose : S0, S1, S2 et S3 grâce aux données du Fibroscan. Nous avons tout d'abord comparé les données entre chaque groupe puis, dans un second temps, nous avons divisé les patients en deux groupes : le premier groupe correspondant aux patients avec

une stéatose de stade < 2 et le deuxième groupe correspondant aux patients avec une stéatose de stade ≥ 2 .

III.3.2.1.1. Comparaison entre les 4 groupes de stéatose

La comparaison des données entre les groupes est résumée dans le tableau ci-dessous où les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type ou en nombre.

Variable	S0	S1	S2	S3
Age, ans	51,3 ± 14,7	53,4 ± 14,4	61,7 ± 10,4	56,8 ± 13
Sexe				
Femme	9	6	13	69
Homme	6	5	8	83
IMC, kg/m2	27,9 ± 4,2	29,2 ± 3	29,7 ± 6,1	34,2 ± 5,7
Diabète				
Oui	7	4	14	108
Non	7	6	6	39
HTA				
Oui	4	6	9	93
Non	10	5	11	53
Dyslipidémie				
Oui	8	5	10	77
Non	6	6	10	68
ASAT, UI/L	39,1 ± 40,1	31,9 ± 12	31,8 ± 38,7	38,7 ± 34,6
ALAT, UI/L	43,5 ± 35	41,9 ± 23,5	40,4 ± 40,5	50,1 ± 44,8
GGT UI/L	89,9 ± 58,6	127,5 ± 141	96,7 ± 95,4	96 ± 116,6
TG				
< 1,5 g/l	8	3	5	46
≥ 1,5 g/l	2	5	11	66
HDL (femmes)				
< 0,5 g/l	2	2	6	31
≥ 0,5 g/l	4	1	3	13
HDL (hommes)				
< 0,4 g/l	3	3	3	31
≥ 0,4 g/l	2	0	3	28
Ferritine	184,9 ± 176,3	176,4 ± 261,1	197,7 ± 199,4	173,4 ± 268
ASAT/ALAT				
≤1	8	7	12	102
>1	7	3	7	35
Syndrome métabolique				
Oui				
Non	4	5	11	96
	6	2	5	20

Tableau n°2 : Comparaison des données cliniques et biologiques entre les 4 groupes de stéatose.

Les patients présentant une stéatose de stade 2 sont significativement plus âgés (âge moyen de 61,7 ans) que les patients ne présentant pas de stéatose soit S0 (âge moyen de 51,3 ans) (**p = 0,02**).

Les patients présentant une stéatose de stade 3 ont significativement plus de diabète que les patients présentant une stéatose de stade 1 (**p = 0,03**).

Les patients présentant une stéatose de stade 3 ont un IMC significativement plus élevé (IMC moyen de 34,2 kg/m²) que les patients présentant une stéatose de stade 0 (27,9 kg/m²) et de stade 1 (29,2 kg/m²) (**p respectifs de 0,0001 et 0,007**). De plus, les patients présentant une stéatose de stade 3 ont un IMC significativement plus élevé (34,2 kg/m²) que les patients présentant une stéatose de stade 2 (29,7 kg/m²) (**p = 0,003**).

Les patients présentant une stéatose de stade 3 et de stade 2 ont significativement un taux de TG plus élevé (supérieur à la normale) que les patients présentant une stéatose de stade 0 (**p respectifs 0,02 et 0,04**).

Les patients présentant une stéatose de stade 3 ont significativement plus de syndrome métabolique que les patients présentant une stéatose de stade 0 (**p = 0,01**).

Les résultats ne sont pas significatifs pour les paramètres suivants : le sexe, la dyslipidémie, l'HTA, le taux d'ASAT, d'ALAT, de GGT et le rapport ASAT/ALAT >1.

III.3.2.1.2. Comparaison entre les 2 groupes de stéatose

La comparaison des données entre les deux groupes de stéatose est résumée dans le tableau ci-dessous où les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type ou en nombre. Les résultats significatifs sont notés en gras.

Variable	S < 2	S ≥ 2	p
Age, ans	52,4 ± 14,3	57,4 ± 12,8	0,06
Sexe			
Femme	15	82	0,3
Homme	11	91	
IMC, kg/m2	28,4 ± 3,7	33,8 ± 5,9	0,00004
Diabète			
Oui	11	122	0,007
Non	13	45	
HTA			
Oui	10	102	0,04
Non	15	64	
Dyslipidémie			
Oui	13	87	0,9
Non	12	78	
ASAT, UI/L	36,2 ± 31,7	37,9 ± 33,5	0,8
ALAT, UI/L	42,8 ± 30,4	48,9 ± 44,3	0,5
GGT	104,9 ± 99,1	96,1 ± 113,9	0,7
TG			
< 1,5 g/l	33	29	0,3
≥ 1,5 g/l	38	46	
HDL (femmes)			
< 0,5 g/l	4	37	0,1
≥ 0,5 g/l	5	16	
HDL (hommes)			
< 0,4 g/l	6	34	0,2
≥ 0,4 g/l	2	31	
Ferritine	168,9 ± 154	176,4 ± 261,1	0,9
ASAT/ALAT			
≤ 1	15	114	0,2
> 1	10	42	
Syndrome métabolique			
Oui	9	107	0,009
Non	8	25	

Tableau n°3 : Comparaison des données cliniques et biologiques entre les 2 groupes de stéatose.

Les patients présentant une stéatose de stade ≥ 2 ont significativement plus de diabète que les patients présentant une stéatose de stade < 2 (**p = 0,007**).

Les patients présentant une stéatose de stade ≥ 2 ont significativement plus d'hypertension que les patients présentant une stéatose de stade < 2 (**p = 0,04**).

Les patients présentant une stéatose de stade ≥ 2 ont significativement plus de syndrome métabolique que les patients présentant une stéatose de stade < 2 (**p = 0,009**).

Les patients présentant une stéatose de stade ≥ 2 ont un IMC significativement plus élevé (IMC moyen de 33,8 kg/m²) que les patients présentant une stéatose de stade < 2 (28,4 kg/m²) (**p = 0,00004**).

III.3.2.2. Stade de fibrose

Nous avons ensuite comparé les différentes données entre 5 groupes séparant les patients par leur grade de fibrose : F0, F1, F2, F3 et F4 selon les données du Fibroscan.

Nous avons tout d'abord comparé les données entre chaque groupe puis, dans un second temps, nous avons divisé les patients en 2 groupes : le premier groupe avec fibrose < 2 et le 2^{ème} groupe avec fibrose ≥ 2 . En effet, le premier groupe correspond à des patients présentant peu ou pas de fibrose et le deuxième groupe correspond à des patients présentant une fibrose modérée à avancée.

III.3.2.2.1. Comparaison entre les 5 groupes de fibrose

Le tableau ci-dessous regroupe les résultats de la comparaison des données cliniques et biologiques entre les 5 groupes de fibrose.

Variable	F0	F1	F2	F3	F4
Age, ans	51,7 ± 12,7	58,5 ± 11,1	59 ± 15,5	58,6 ± 12,9	59,6 ± 12,6
Sexe					
Femme	32	19	11	11	24
Homme	32	13	5	10	43
IMC, kg/m ²	32,1 ± 5,7	31,1 ± 5,0	37 ± 6,8	34,1 ± 8,5	33,9 ± 5,0
Diabète					
Oui	33	21	10	14	53
Non	28	10	6	7	10
HTA					
Oui	30	18	8	15	41
Non	31	12	8	6	22
Dyslipidémie					
Oui	30	18	7	12	33
Non	32	13	8	9	28
ASAT, UI/L	30,4 ± 20,3	31,4 ± 30,2	43,6 ± 35,1	36,5 ± 18,5	46,5 ± 44,3
ALAT, UI/L	41,6 ± 37,5	42,3 ± 30,5	48,4 ± 39,2	45,8 ± 34,6	57,6 ± 53,4
GGT, UI/L	65,8 ± 60,2	95,7 ± 99,9	65,3 ± 62,2	126,9 ± 207,2	124,7 ± 109
TG					
< 1,5 g/l	22	11	2	9	18
≥ 1,5 g/l	25	13	9	8	29
HDL (femmes)					
< 0,5 g/l	12	6	7	5	11
≥ 0,5 g/l	10	4	0	3	4
HDL (hommes)					
< 0,4 g/l	11	4	3	2	19
≥ 0,4 g/l	10	7	1	4	11
Ferritine	194,5 ± 366,3	151,1 ± 156,8	110,8 ± 82,7	266,7 ± 338	155,5 ± 125,2
ASAT/ALAT					
≤1	41	21	9	15	43
>1	16	9	5	4	18
Syndrome métabolique					
Oui	30	18	10	12	46
Non	16	5	1	6	5

Tableau n°4 : Comparaison des données cliniques et biologiques entre les 5 groupes de fibrose.

Les résultats de notre étude révèlent que les patients présentant une fibrose de stade 4 ont un taux d'ALAT significativement plus élevé (taux moyen de 57,6 UI/L contre 41,6 UI/L) que les patients présentant un stade F0 (**p = 0,05**).

Également, nous remarquons que les patients présentant une fibrose de stade 4 ont un taux d'ASAT significativement plus élevé (taux moyen de 46,5 UI/L contre 30,4 UI/L) que les patients présentant un stade F0 (**p = 0,01**).

Aussi, les patients présentant une fibrose de stade 4 et de stade 3 ont un taux de GGT significativement plus élevé (taux moyen de 124,7 UI/L pour le stade 4 et de 126,7 UI/L pour le stade 3 contre 65,8 UI/L) que les patients présentant un stade F0 (**p respectifs de 0,0006 et 0,05**).

De plus, les patients présentant une fibrose de stade 4 ont un IMC significativement plus élevé (33,9 kg/m²) que les patients présentant une fibrose de stade 1 (31,1 kg/m²) (**p = 0,02**). Les patients présentant une fibrose de stade 2 ont un IMC significativement plus élevé que les patients présentant un stade 0 ou 1 (**p respectifs de 0,007 et 0,002**).

Les patients présentant une fibrose de stade 4 et de stade 3 sont significativement plus âgés (âge moyen de 59,6 pour F4 et 58,6 ans pour F3) que les patients présentant une fibrose F0 (51,7 ans) (**p = 0,0005**).

Enfin, les patients présentant une fibrose de stade 4 ont plus significativement un syndrome métabolique que les patients présentant un stade F0 (**p = 0,003**).

Les résultats sont donc significatifs pour les paramètres suivants : l'âge, l'obésité, le syndrome métabolique, le taux d'ASAT, d'ALAT et de GGT. En revanche, les résultats n'étaient pas significatifs pour les paramètres suivants : le sexe, l'HTA, l'hypertriglycémie, la dyslipidémie, le rapport ASAT/ALAT >1 et la ferritinémie.

III.3.2.2.2. Comparaison entre les 2 groupes de fibrose

Le tableau ci-dessous résume la comparaison des données cliniques et biologiques entre les deux groupes de fibrose (fibrose de stade < 2 et de stade ≥ 2). Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type ou en nombre. Les résultats significatifs sont notés en gras.

Variable	F < 2	F ≥ 2	p
Age, ans	53,9 ± 12,9	59,3 ± 13	0,004
Sexe			
Femme	51	46	0,2
Homme	45	58	
IMC, kg/m2	31,8 ± 5,5	34,4 ± 6,1	0,003
Diabète			
Oui	54	77	0,006
Non	38	23	
HTA			
Oui	48	64	0,1
Non	43	36	
Dyslipidémie			
Oui	48	52	0,8
Non	45	45	
ASAT, UI/L	30,7 ± 24,1	43,9 ± 38,9	0,007
ALAT, UI/L	41,8 ± 35,1	53,8 ± 48,1	0,05
GGT	76,2 ± 77,1	117,3 ± 134	0,01
TG			
< 1,5 g/l	33	29	0,3
≥ 1,5 g/l	38	46	
HDL (femmes)			
< 0,5 g/l	18	23	0,09
≥ 0,5 g/l	14	7	
HDL (hommes)			
< 0,4 g/l	15	24	0,3
≥ 0,4 g/l	17	16	
Ferritine	179,2 ± 308	172,3 ± 191,5	0,9
ASAT/ALAT			
≤ 1	61	67	0,9
> 1	25	27	
Syndrome métabolique			
Oui	48	68	0,04
Non	21	13	

Tableau n°5 : Comparaison entre les données cliniques et biologiques des 2 groupes de fibrose.

L'analyse de l'ensemble des données collectées nous a permis de montrer, que les patients présentant une fibrose ≥ 2 sont significativement plus âgés (âge moyen de 59,3 ans) que les patients présentant une fibrose < 2 (53,9 ans) (**p = 0,004**).

Par ailleurs, les patients présentant une fibrose ≥ 2 ont significativement plus de diabète que les patients présentant une fibrose < 2 (**p = 0,006**).

De plus, les patients présentant une fibrose ≥ 2 ont un taux d'ALAT significativement plus élevé (taux moyen de 53,8 UI/L) que les patients présentant une fibrose < 2 (41,8 UI/L) (**p = 0,05**).

Les patients présentant une fibrose ≥ 2 ont un taux d'ASAT significativement plus élevé (taux moyen de 43,9 UI/L) que les patients présentant une fibrose < 2 (30,7 UI/L) (**p = 0,007**).

Les patients présentant une fibrose ≥ 2 ont un taux de GGT significativement plus élevé (moyenne de 117,3 UI/L) que les patients présentant une fibrose < 2 (76,2 UI/L) (**p = 0,01**).

Les patients présentant une fibrose ≥ 2 ont un IMC significativement plus élevé (IMC moyen de 34,4 kg/m²) que les patients présentant une fibrose < 2 (31,8 kg/m²) (**p = 0,003**).

Les patients présentant une fibrose ≥ 2 ont plus significativement un syndrome métabolique que les patients présentant une fibrose < 2 (**p = 0,04**).

Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres suivants : le sexe, l'HTA, le taux de TG, la dyslipidémie, le taux de HDL, le rapport ASAT/ALAT > 1 et la ferritinémie.

III.3.3. Comparaison entre patient adressé par généraliste ou par spécialiste

Concernant le stade de stéatose chez les 33 patients adressés par un médecin généraliste, seulement 1 patient (3%) n'avait pas de stéatose au Fibroscan, 3 patients (9 %) présentaient une stéatose S1, 4 (12 %) présentaient une stéatose S2 et enfin 25 patients (76 %) présentaient une stéatose S3. Concernant le stade de fibrose, 9 n'avaient pas de fibrose, 6 avaient une fibrose F1, 3 une fibrose F2, 4 une fibrose F3 et enfin 11 patients présentaient une fibrose F4. Chez les patients adressés par un généraliste, 18 soit 54,5 % présentaient donc une fibrose avancée ($F \geq 2$). Le stade le plus représenté étant le stade F4 (cirrhose) avec 33 % des patients. Parmi ces 33

patients, 12 présentaient un syndrome métabolique, 6 patients ne remplissaient pas les critères et pour 15 patients la réponse n'était pas renseignée.

Concernant le stade de stéatose chez les 109 patients adressés par un spécialiste, 12 patients ne présentaient pas de stéatose, 6 avaient une stéatose S1, 11 patients avaient une stéatose S2 et enfin, 80 patients présentaient une stéatose marquée de stade S3 soit la majorité (73 %).

A propos du stade de fibrose, 33 patients présentaient un stade F0, 18 avaient un stade F1, 9 avaient un stade F2, 10 avaient un stade F3 et enfin, 39 patients présentaient un stade F4. Sur les 109 patients adressés par un spécialiste, 58 (53 %) présentaient une fibrose avancée ($F \geq 2$). Parmi les 109 patients, 66 présentaient un syndrome métabolique, 21 n'en présentaient pas et pour 22 patients la réponse n'était pas renseignée.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (médecin généraliste ou spécialiste) concernant le stade de stéatose ou de fibrose. Les résultats sont similaires dans les deux groupes.

III.3.4. Données du suivi à un an

Concernant le suivi à un an des patients avec contrôle du Fibroscan après application des règles hygiéno-diététiques comprenant un régime hypocalorique et un exercice physique régulier, 52 patients ont bénéficié d'un 2^{ème} Fibroscan de contrôle soit 26 %. 74% n'ont pas bénéficié de Fibroscan de contrôle par faute de suivi.

Sur les patients ayant eu un contrôle du Fibroscan, 24 patients soit 46% ont eu une amélioration de leur score de stéatose et/ou fibrose au Fibroscan, tandis que 27% ont eu un résultat stable et 27% ont présenté une aggravation.

Sur les 24 patients ayant eu une amélioration lors du Fibroscan de contrôle, 6 patients sont passés de F4 à F0, 3 patients ont eu une diminution de 3 points de leur score de fibrose, 5 patients ont eu une diminution de 2 points de leur score de fibrose, 6 patients ont eu une diminution d'un point de leur score de fibrose et 4 patients ont eu un score de fibrose qui n'a pas été modifié.

Concernant le stade de stéatose lors du Fibroscan de contrôle chez ces 24 patients, 2 patients ont eu une diminution de 3 points de leur score de stéatose, 2 patients ont eu une diminution de

2 points de leur score de stéatose et enfin, 5 patients ont eu une diminution de 1 point de leur score de stéatose. 15 patients quant à eux ont vu leur score de stéatose rester stable à un an de leur premier Fibroscan.

Sur les 24 patients ayant eu une amélioration lors du Fibroscan de contrôle, 83,3 % ont eu une amélioration de leur score de fibrose (- 1 à -4 stades de fibrose).

Sur les 24 patients ayant eu une amélioration lors du Fibroscan de contrôle, 37,5 % ont eu une amélioration de leur score de stéatose (-1 à -3 stades de stéatose).

Concernant la perte de poids, cette donnée était renseignée pour seulement 5 patients de notre étude ayant bénéficié d'un Fibroscan de contrôle. Les résultats sont exprimés dans le tableau ci-dessous pour plus de lisibilité.

	Perte de poids (%)	Fibroscan n°1	Fibroscan n°2
Patient n°1	29	S3F3	S1F0
Patient n°2	30	S3F0	S1F0
Patient n°3	10	S3F4	S3F2
Patient n°4	15	S3F3	S3F4
Patient n°5	48	S3F0	S3F0

Tableau n°6 : Résultats du 2^{ème} Fibroscan en fonction de la perte de poids.

Les patients qui ont bénéficié d'un 2^{ème} Fibroscan étaient plus souvent adressés par un spécialiste qu'un médecin généraliste (82% contre 18%) mais la différence n'était pas significative ($p = 0,3$). Ce résultat suggère que les médecins généralistes devraient être plus sensibilisés à cette maladie qui touche désormais de plus en plus de personnes, afin d'orienter les patients pour un suivi spécialisé et ainsi prévenir l'évolution vers une fibrose avancée.

IV. DISCUSSION

IV.1. Les points forts de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 200 patients, ce qui nous a permis d'avoir un échantillon de grande taille. De plus, un grand nombre de données cliniques et biologiques ont été relevées pour chacun d'entre eux, nous permettant ainsi d'établir un profil type, particulièrement fidèle à la réalité, de patients susceptibles de développer une NAFLD.

L'implication des médecins généralistes dans la prévention de la NAFLD par le biais de réunions d'information animées par les spécialistes est une bonne initiative qui mériterait d'être étendue au niveau national.

IV.2. La NAFLD en médecine générale : intérêt d'un parcours de soins

La détection de la NAFLD de façon anticipée, avant la survenue d'autres complications métaboliques, constitue, indiscutablement, un enjeu majeur de santé publique.

En effet, actuellement, le principal problème rencontré par les médecins est que les lésions hépatiques sont identifiées à un stade trop tardif de la maladie, engendrant d'importantes dépenses de santé publique. Ainsi, le traitement de la NAFLD devrait faire partie de la prévention primaire du diabète de type 2 et de la maladie coronarienne.

Dès lors, une des interrogations des médecins généralistes est de savoir quand et quel profil de patient adresser à un spécialiste (gastro-entérologue). Au vu de l'évolution silencieuse de la maladie, il est nécessaire d'identifier les patients à risque de progression vers une fibrose avancée et de les orienter au plus vite vers un hépatologue afin d'évaluer le stade de fibrose, le pronostic et d'établir le suivi ainsi que la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Pour faciliter la mise en place d'un parcours de soins efficace, les médecins généralistes doivent être mieux informés sur les dangers de cette maladie, la nécessité d'inclure rapidement un patient à risque dans le parcours de soins et également sur l'importance de la surveillance de ces patients. Dans notre étude, nous pouvons constater que peu de médecins ayant adressé leurs patients pour réaliser un Fibroscan sont des médecins généralistes puisque leur patientèle ne

représente que 23,2 % de l'ensemble de notre panel. Deux hypothèses peuvent alors être émises pour tenter d'expliquer ce résultat. La première consiste à dire que la réunion d'information, réalisée en amont, n'a pas été suffisamment claire ou explicite sur le profil de patients concernés ou encore sur l'enjeu de la temporalité dans le développement de cette pathologie. La seconde tend, quant à elle, à constater un manque manifeste d'implication de la part des médecins généralistes. Toutefois, de par leur position dans le parcours de soins, ceux-ci jouent un rôle majeur dans le suivi de l'état de santé de leurs patients. Ce sont eux qui sont directement confrontés à la suspicion de NAFLD chez leurs patients et donc à la prise en charge de cette pathologie. Or la faible part de patients adressés par un médecin généraliste, révélée par notre étude, laisse à penser que de nombreuses personnes demeurent aujourd'hui sous diagnostiquées. Pourtant, le pourcentage de patients diagnostiqués avec une fibrose avancée ($F \geq 2$) était sensiblement le même, que le patient ait été adressé par un spécialiste ou par un médecin généraliste. Il ressort de ces résultats que si les médecins généralistes n'ont pas le réflexe d'orienter leur patientèle à risque vers un dépistage de la NAFLD par la réalisation d'un Fibroscan, leur diagnostic se révèle tout aussi juste que celui d'un spécialiste. Il est donc devenu impératif d'améliorer la communication faite aux médecins généralistes en favorisant leur information, par le biais de réunions ou de supports papiers et en les incitant à orienter plus fréquemment les patients qu'ils estiment à risque. Il conviendra conjointement de renforcer la coopération entre médecins généralistes et spécialistes. C'est principalement par ces moyens que nous parviendrons à endiguer ce qui se profile comme une problématique majeure de santé publique.

Il est également important que les médecins généralistes favorisent et encouragent l'adhésion des patients en surpoids et diabétiques aux règles hygiéno-diététiques en leur expliquant les bénéfices sur la santé et sur la NAFLD. Dans notre étude, sur les 33 patients envoyés par les médecins généralistes pour réaliser un Fibroscan, 18, soit 54,5 % avaient une fibrose avancée ($F \geq 2$) dont 33 % avaient une fibrose de stade 4 (stade de cirrhose). Ce résultat met en avant le fait que beaucoup de patients ont déjà une fibrose avancée lors du 1^{er} examen de dépistage, ce qui montre aussi que les médecins généralistes ne sont peut-être pas suffisamment attentifs à l'évolution clinique de leurs patients.

Il serait par ailleurs intéressant de réaliser une autre étude portant sur les connaissances des médecins généralistes sur le Fibroscan et la NAFLD. En effet, le manque d'information des médecins sur l'existence et la manière de diagnostiquer cette maladie favorise l'absence de prise en charge précoce de la maladie et la survenue de complications hépatiques. En pratique, il sera

donc nécessaire de sensibiliser les médecins généralistes à cette maladie et de promouvoir la prescription du Fibroscan.

IV.3. Facteurs de risque de fibrose hépatique avancée

Compte tenu du manque d'information des médecins généralistes sur l'intérêt du Fibroscan pour le dépistage de la NAFLD, il semble opportun de faire ressortir les caractéristiques des patients susceptibles de présenter cette maladie et devant bénéficier d'une surveillance particulière. D'après les résultats de notre étude et ceux de la littérature, la présence d'un syndrome métabolique, d'une obésité ou d'un diabète de type 2 sont des critères associés à une fibrose avancée chez les patients atteints de NAFLD. Dans notre étude, les patients ayant une fibrose avancée ($F \geq 2$) avaient plus de syndrome métabolique que les patients ayant une fibrose minimale ($F < 2$) (**p = 0,04**). Nos résultats sont en accord avec une étude de Marchesini et al. qui a montré que 88 % des patients souffrant de stéatohépatite présentaient un syndrome métabolique contre 53 % des patients souffrant de stéatose hépatique pure ($p < 0,0001$) (97). Dans notre étude, les patients présentant une fibrose avancée ($F \geq 2$) avaient un IMC plus élevé que les patients présentant une fibrose de stade < 2 (**p = 0,003**).

Il ressort également de nos données que 58,5% des diabétiques de type 2 présentaient une fibrose avancée soit un stade ≥ 2 . De plus, les patients diabétiques de type 2 étaient plus nombreux à avoir une fibrose hépatique de stade ≥ 2 que les patients non diabétiques (**p = 0,006**). L'âge est également un paramètre à prendre en compte puisqu'en effet, dans notre étude, les patients avec une fibrose avancée étaient plus âgés que les patients présentant une fibrose minimale (**p = 0,004**).

Notons enfin que sur les 19 patients présentant une hypothyroïdie, 12 avaient développé un stade avancé de la maladie avec une fibrose de stade ≥ 2 soit 63,2 %, laissant supposer que cette pathologie accroît le risque de survenue de NAFLD.

Confronté à l'un de ces facteurs, le médecin généraliste a pour habitude de réaliser un bilan hépatique de routine pour déceler une perturbation. Dans ce sens, notre étude a révélé que les patients avec une fibrose ≥ 2 présentaient un taux d'ASAT et d'ALAT significativement plus élevé par rapport aux patients avec une fibrose < 2 (**p respectifs 0,007 et 0,05**). Le bilan hépatique n'est cependant pas le reflet de la sévérité de la NAFLD. En effet, le pourcentage de

patients présentant une fibrose de stade ≥ 2 avec un taux d'ALAT normal était de 46% dans notre étude. Nos résultats indiquent donc que le taux de transaminases n'est pas un critère valable permettant d'exclure la NAFLD ou une fibrose avancée.

IV.4. Perspectives

A l'avenir, il sera nécessaire de poursuivre la mise en place de réunions d'informations à l'hôpital à l'attention des médecins généralistes afin de mieux les sensibiliser à la NAFLD. Il serait intéressant également de montrer l'examen du Fibroscan. Un effort doit être fait de la part des médecins spécialistes concernant la communication aux médecins généralistes pour permettre d'établir un parcours de soins et d'inclure d'avantage de patients pour le dépistage de la NAFLD.

D'autre part, même si l'âge du médecin généraliste n'était pas un critère significatif, nous avons pu remarquer que les médecins généralistes ayant adressé leurs patients étaient pour la plupart relativement jeunes. Il faut sensibiliser la jeune génération de médecins à venir pour permettre un dépistage précoce de cette maladie qui est un problème majeur de santé publique. Actuellement, l'amélioration de la communication aux médecins généralistes se poursuit dans le bassin martégal afin d'atteindre notre objectif primaire.

A propos de notre objectif secondaire, dans notre étude, concernant les patients ayant suivi un régime adapté et pratiqué une activité physique régulière, 46 % ont eu une amélioration de leur stade de fibrose ou de stéatose au Fibroscan. Ce résultat confirme bien que les règles hygiéno-diététiques sont donc essentielles à la prise en charge de tout patient atteint de NAFLD. 27 % des patients ont eu un résultat stable en l'espace d'un an. Quant aux 27 % ayant évolué vers une aggravation de leur score de stéatose ou fibrose, nous pouvons supposer qu'ils n'ont pas atteint une perte de poids suffisante ou voire même qu'ils ont pris du poids. Notre étude étant rétrospective, nous n'avons pas pu avoir toutes les données cliniques de suivi à un an. Cependant toutes les personnes ayant eu une perte de poids (données présentes) ont eu une amélioration de leur stade de stéatose ou de fibrose au Fibroscan.

Un des problèmes rencontrés néanmoins, est le fait que beaucoup de personnes n'arrivent pas à atteindre une perte de poids d'au moins 10 % malgré l'application des règles hygiéno-

diététiques et la pratique d'une activité physique. De nombreuses études sur la chirurgie bariatrique ont démontré que celle-ci permet de réduire considérablement la NAFLD.

Dans notre étude, sur les 2 patients ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie, un a eu une franche amélioration de son score de fibrose (diminution du score de F3 à F0), tandis que l'autre a vu son score rester stable lors du deuxième Fibroscan à 1 an.

La possibilité de disposer d'un traitement efficace avec une bonne tolérance clinique, mais aussi d'exams de dépistage précoce et validés, est donc un enjeu majeur de santé publique. En revanche, l'apparition de traitements médicamenteux contre la NASH ne doit pas devenir un obstacle aux changements de comportement qui sont efficaces pour prévenir et diminuer la stéatose hépatique.

IV.5. Critique de l'étude

La définition de notre syndrome métabolique n'était pas complète puisqu'une donnée manquait dans notre étude : le tour de taille. En effet, nous avons donc remplacé ce critère par celui de l'IMC, avec un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Il est cependant fort probable que les patients obèses aient un tour de taille augmenté. Notre définition du syndrome métabolique n'est pas complètement incohérente.

Par ailleurs, il aurait été intéressant de comparer les données du Fibroscan avec les données d'une biopsie hépatique afin de voir si les résultats se superposent. En effet, les patients de notre étude n'ayant pas bénéficié d'un diagnostic histologique, il serait utile de voir par la suite si une biopsie hépatique est systématiquement nécessaire ou si le résultat du Fibroscan suffit au diagnostic de NASH afin d'éviter cet examen invasif.

Les effectifs des patients ayant bénéficié d'un 2^{ème} Fibroscan étaient faibles (26 %). D'autre part, l'étude étant rétrospective, nous n'avons pas pu comparer les données cliniques telles que le poids ou biologiques lors de la consultation du 1^{er} Fibroscan avec celles, un an plus tard lors de la réalisation du 2^{ème} Fibroscan puisque les données n'étaient pas toutes renseignées et que le patient ne réalisait pas systématiquement de bilan biologique de contrôle.

Enfin, la durée depuis l'installation du diabète n'était pas connue. Il aurait été intéressant de comparer les données du Fibroscan des différents patients en fonction de ce paramètre afin de déterminer si le degré de fibrose augmente avec la durée d'installation du diabète.

V. CONCLUSION

Les nombreuses études menées à travers le monde convergent toutes vers l'idée que les stéatopathies métaboliques doivent être considérées comme un enjeu majeur de santé publique. En effet, les données les plus récentes font état d'une progression fulgurante du nombre de personnes atteintes ou susceptibles de développer une NAFLD. Cette pathologie, fortement liée à l'épidémie d'obésité et de diabète engendrée par les mutations de notre société, pourrait devenir, d'ici quelques années, en l'absence de prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce, une des principales causes de cirrhose derrière les hépatites virales et l'alcoolisme chronique. La place occupée par le médecin généraliste dans le suivi médical de sa patientèle lui offre l'opportunité d'un dépistage précoce de cette maladie. En effet, celui-ci est régulièrement en contact avec des patients présentant un syndrome métabolique ou un excès pondéral, susceptibles de développer une stéatose hépatique. Toutefois, la majorité d'entre eux ne présente pas de symptômes spécifiques avant l'apparition de complications hépatiques, ce qui constitue la difficulté du diagnostic clinique.

Dès lors, en raison du grand nombre potentiel de patients atteints de cette maladie, il est devenu nécessaire de recourir à une alternative à la biopsie hépatique, examen invasif et difficilement réalisable de manière systématique, pour dépister la stéatose et la fibrose hépatique. Le Fibroscan, outre son caractère indolore et facile d'utilisation, se révèle être un examen efficace et fiable dans le dépistage et le suivi de la NAFLD. Par ailleurs, de nombreuses études ont démontré l'efficacité des règles hygiéno-diététiques et de l'activité physique sur la régression de la fibrose hépatique. Ces mesures peuvent permettre une perte de poids significative et durable dans le temps.

Malgré de nombreuses découvertes sur l'histoire naturelle de la NAFLD depuis la description originelle faite par Ludwig il y a plus de 30 ans, aucun traitement spécifique n'est encore disponible à ce jour. Néanmoins, la recherche de nouveaux médicaments est actuellement très active et des molécules telles que l'élafibranor sont en cours d'essais thérapeutiques de phase 3. A l'avenir, il sera nécessaire que le médecin généraliste soit au cœur de la prise en charge des patients et travaille avec les hépatologues en leur adressant ceux susceptibles de présenter une NAFLD. Le Fibroscan pourrait devenir alors l'examen de 1^{ère} intention dans le dépistage de la fibrose hépatique. L'information des médecins généralistes grâce à la communication des spécialistes est indispensable et doit être améliorée dans le parcours de soins primaires.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Ludwig J, Viggiano T, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease Mayo Clin Proc. 1980 Jul;55(7):434-8.
2. Ratziu V et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010 Aug;53(2):372-84.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84.
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1387-95.
5. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. 2011 Jan;140(1):124-31.
6. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018 Jan;67(1):123-133.
7. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):524-530.
8. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009;55(6):607-13.
9. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2001 Sep;121(3):710-23.
10. Marchesini G, Brizi M, Marsell-Labate AM, et al. Association of non alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med. 1999 Nov; 107(5):450-5.
11. Chon YE, Kim KJ, Jung KS, et al. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Measured by Controlled Attenuation Parameter. Yonsei Med J. 2016 Jul;57(4):885-92.

12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1356-62.
13. Kwok R, Choi KC, Wong GL et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1359-68.
14. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 May;7(8):456-65.
15. Younossi ZM, Golabi P, Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801.
16. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):936-44.
17. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001 Jul;121(1):91-100.
18. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab*. 2003 Nov;29:526-32.
19. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396.
20. Obépi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012. Disponible sur : <http://www. Roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>.
21. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;28 Suppl 4:81-7.
22. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):150-6.

23. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7;20(25):8102-8109.
24. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2018 Oct;28(10):1270-84.
25. Amarapurka DN, Amarapurkar AD, Patel ND, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2006 Jan-Mar;5(1):30-3.
26. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286-92.
27. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013 Oct;33(9):1398-405.
28. Targher G, Bertolini L, Rodella S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 Aug; 30(8):2119-21.
29. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402.
30. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1898-906.
31. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of Liver Biopsy in France : Results of a Prospective Nationwide Survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):477-81.
32. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001 Feb 15;344(7):495-500.
33. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1486-1501.
34. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.

35. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.
36. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibrotest®-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006 Feb;6:6.
37. Tropet AL, Laine F, de Ledinghen V, et al. Non invasive tests of liver fibrosis in NAFLD. *J Hepatol*. 2007 Apr;46:S287-S288.
38. Boursier J, De Ledinghen V, Leroy V, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;6(66):1158-65.
39. Joseph AE, Saverymuttu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with US in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991 Jan;43(1):26-31.
40. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the non-invasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):32-40.
41. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, associates with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-97.
42. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1212-8.
43. Condat B, Remy AJ, Jouannaud V, et al. Groupe d'étude de l'ANGH. Le recours aux soins pour cirrhose dans les services d'hépatogastroentérologie des centres hospitaliers généraux français, 2012. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(24-25):450-6.
44. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ*. 2010 Mar 11;340:c912.

45. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547-54.
46. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):643-54.
47. Shili-Masmoudi S, Wong GL, Hiriart JB, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019 Nov 20.
48. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015 Dec;62(6):1723-30.
49. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):110-7.
50. Pais R, Fartoux L, Goumard C, et al. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov;46(9):856-63.
51. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2009 Feb;20(2):353-7.
52. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007 Oct 8;97(7):1005-8.
53. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002 Jun;35(6):1485-93.
54. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):460-8.
55. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 2011 May 15;128(10):2436-43.
56. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct; 44(4):865-73.

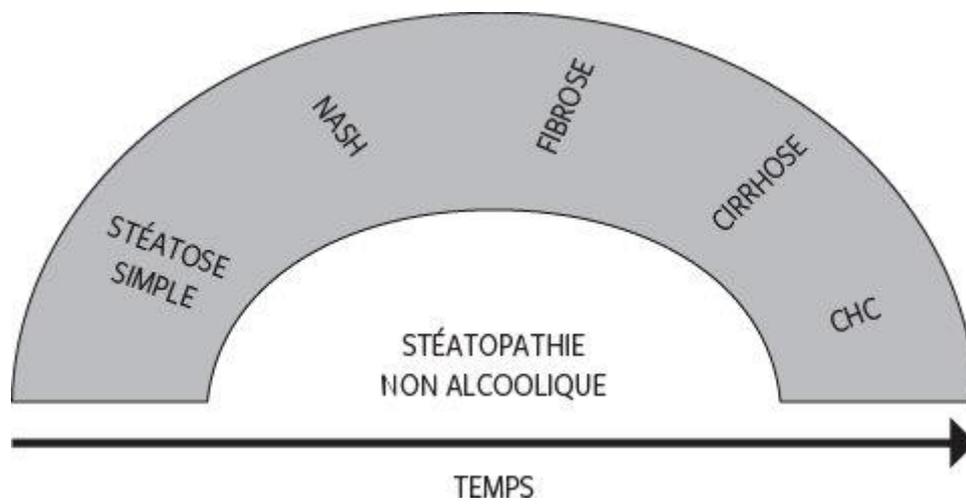
57. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):234-8.
58. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1249-53.
59. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Mar;17(4):748-55.
60. Wong RJ, Guilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55.
61. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, et al. Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation*. 2017 Aug;101(8):1867-74.
62. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):909-16.
63. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, et al. Dietary habits and nutrient intake in nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2007 Jan;23(1):46-52.
64. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014 Aug;33(4):678-83.
65. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367–378.
66. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121-9
67. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121–129.

68. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Sep; 99(3):1193-204.
69. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Sep;99(3):1193-204.
70. Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000-2003. *J Sci Med Sport*. 2004 Apr;7(1 Suppl):6-19.
71. Molloy, JW, Calcagno, CJ, Williams, CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2012 Feb;55(2):429-436.
72. Birerdinc, A, Stepanova, M, Pawloski, L, Younossi, ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):76-82.
73. Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):201-9.
74. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001 Sep;358(9285):893-4.
75. Duseja A, Das A, Dhiman RK, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol*. 2007 Oct-Dec;6(4):222-6.
76. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013 Jan;1(1):57-64.
77. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology* 2008 Jul;135(1):100-10.
78. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2297-307.

79. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1176-84.
80. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 6;165(6):305-15.
81. Sanyal, A.J, Chalasani, N, Kowdley, KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May;362(18):1675-85.
82. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 Nov 4;341:c5702.
83. Klein EA., Thompson IM Jr Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011 Oct 12;306(14):1549-56.
84. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and-delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1147-1159.
85. Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1398-405.
86. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):377-88.
87. Weiner RA. Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):274-9.
88. Garg H, Aggarwal S, Shalimar, et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Jan;14(1):81-91.
89. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, et al. Surgically-Induced Weight Loss Significantly Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome. *Ann Surg*. 2005 Oct;242(4):610-620.

90. De Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan® using a new probe for obese patients. *Liver Int.* 2010 Aug;30(7):1043-8.
91. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol.* 2010 Oct;20(10):2390-6.
92. Sporea I, Jurchiș A, Șirli R, Bota S, Sendroiu M. Can transient elastography be a reliable method for assessing liver fibrosis in non alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Med Ultrason.* 2013 Jun;15(2):106-10.
93. Umut Emre Aykut, Umit Akyuz, Atakan Yesil, et al. A comparison of FibroMeter™ NAFLD Score, NAFLD fibrosis score, and transient elastography as noninvasive diagnostic tools for hepatic fibrosis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2014;49(11):1343-48.
94. Boursier J, Konate A, Guilluy M, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;20(7):693-701.
95. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun;28(2):281-286.
96. Younossi ZM, Blissett D, Bilissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016 Nov;64(5):1577-1586.
97. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):917-23.
98. Spahr L, Goossens N. La stéatopathie non alcoolique. *Rev Med Suisse.* 2017; volume 13. 215-216.
99. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2018;76:99-128.

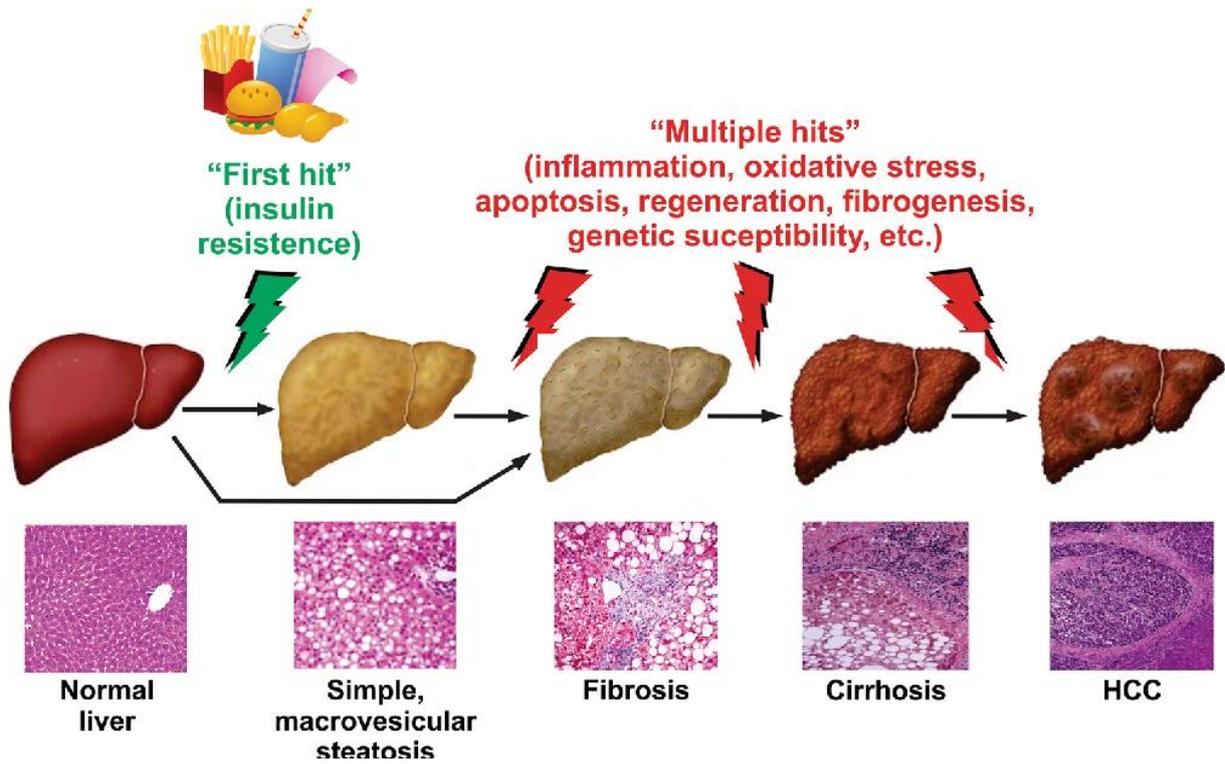
VII. ANNEXES



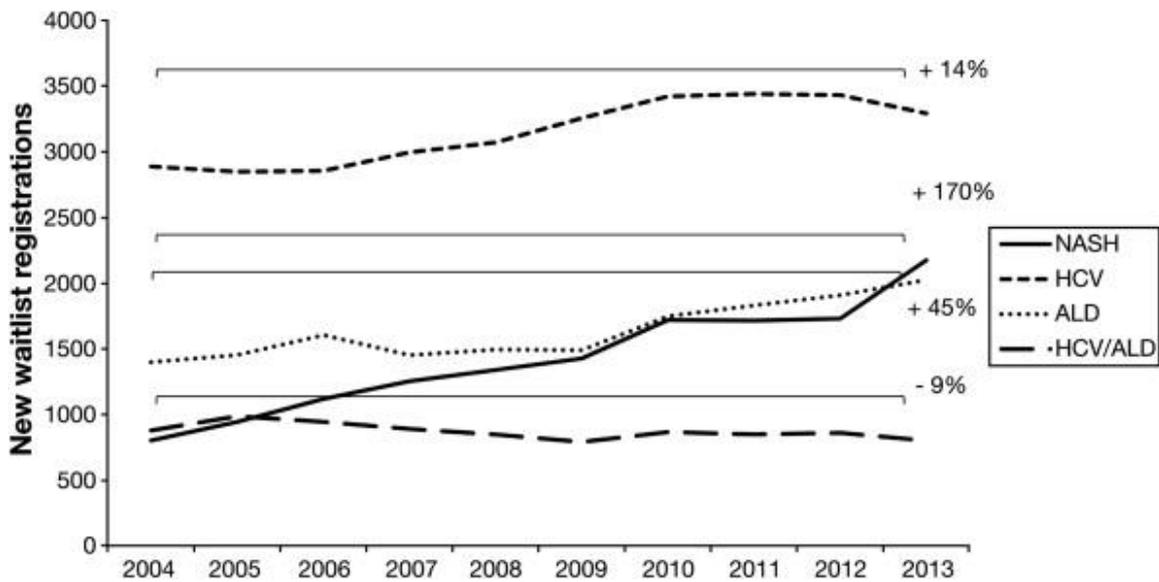
Annexe n°1 : Spectre des lésions hépatiques (98).



Annexe n°2 : Epidémiologie de la NAFLD dans le monde.



Annexe n°3 : Physiopathologie de la NASH (99).



Annexe n°4 : Evolution des étiologies responsables d’inscription sur la liste de transplantation hépatique (60).

VIII. ABRÉVIATIONS

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AUROC : Aire sous la courbe ROC

CAP : Paramètre d'Atténuation Contrôlé (Controlled Attenuation Parameter)

EASL : European Association for the Study of the Liver

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

LSM : Liver Stiffness Measurement

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic Steatohépatitis

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

TG : Triglycérides

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction

La NAFLD est une maladie silencieuse actuellement sous-diagnostiquée et touche de plus en plus de personnes dans le monde. Elle est étroitement associée au syndrome métabolique et l'épidémie d'obésité alimente la prévalence de la NAFLD qui risque alors de devenir la première cause de transplantation hépatique dans les années à venir. L'implication des médecins généralistes, pivots du parcours de soins, est primordiale pour permettre le diagnostic précoce de cette maladie.

Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, sur 200 patients au centre hospitalier de Martigues de 2018 à 2019 afin d'évaluer l'implication des médecins généralistes du bassin martégal au dépistage de la NAFLD et de définir un parcours de soins efficace pour permettre d'identifier les patients à risque. L'objectif secondaire était de contrôler le Fibroscan un an plus tard, après application des règles hygiéno-diététiques et d'évaluer leur efficacité sur la stéatose et la fibrose hépatique. Enfin, l'objectif tertiaire était d'analyser les facteurs de risque cliniques et biologiques de stéatose et fibrose hépatique avancée.

Résultats

Malgré la réunion d'information, seul 23,2 % des patients de notre étude ont été adressés par des médecins généralistes. Sur les 200 patients de notre étude, le stade de stéatose le plus représenté était le stade 3 pour 76 % des patients. 52 % présentaient une fibrose avancée de stade ≥ 2 . Un âge avancé, la présence d'un diabète de type 2, d'une obésité et d'un syndrome métabolique ainsi qu'un taux élevé de transaminases étaient associés à une fibrose plus importante ($F \geq 2$, $p < 0,05$). En revanche, 46 % des patients ayant un taux d'ALAT normal présentaient une fibrose ≥ 2 . L'application des règles hygiéno-diététiques a permis une réduction du score de stéatose et/ou de fibrose à 1 an pour 46 % des patients.

Conclusion

Il est nécessaire d'améliorer la formation des médecins généralistes sur cette maladie afin d'augmenter le dépistage des patients atteints de NAFLD avant l'évolution vers une NASH. Bien qu'il n'y ait à ce jour aucun traitement spécifique, la pierre angulaire du traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques et la lutte contre la sédentarité qui sont des mesures à appliquer dès le diagnostic de la maladie.

Mots-clés : NAFLD, Fibroscan, médecine générale, syndrome métabolique, NASH.