



HAL
open science

**Évaluation de la prévalence de la stéatose hépatique et
de la stéatohépatite non alcoolique chez les patients
asymptomatiques dysmétaboliques hospitalisés dans le
service de diabétologie CHU Saint Pierre de novembre
2018 à mai 2019**

Coralie Daubord

► **To cite this version:**

Coralie Daubord. Évaluation de la prévalence de la stéatose hépatique et de la stéatohépatite non alcoolique chez les patients asymptomatiques dysmétaboliques hospitalisés dans le service de diabétologie CHU Saint Pierre de novembre 2018 à mai 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03350493

HAL Id: dumas-03350493

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03350493v1>

Submitted on 21 Sep 2021

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

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

**UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION
UFR SANTÉ**

Année : 2020-2021

N° : (transmis par le bureau des

thèses)

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Évaluation de la prévalence de la stéatose hépatique et de la
stéatohépatite non alcoolique chez les patients asymptomatiques
dysmétaboliques hospitalisés dans le service de diabétologie CHU
Saint Pierre de novembre 2018 à mai 2019.**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 26 avril 2021 à 19H00

A Saint Pierre La Réunion

Par Coralie Daubord

JURY

Président :

Monsieur le Professeur QUILLIOT Didier

Assesseurs :

Madame le Docteur KWIATEK Sandy

**Madame le Docteur FLAUS-FURMANIUK
Anna**

Directeur de Thèse :

Madame le Professeure NOBECOURT Estelle

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	6
DEFINITIONS	6
PREVALENCE DES NAFLD	6
HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE.....	7
MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	8
FACTEURS DE RISQUE.....	9
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	10
SURVEILLANCE.....	16
TRAITEMENT	16
II. Evaluation de la prévalence de la stéatose hépatique et de la stéatohépatite non alcoolique chez les patients asymptomatiques dysmétaboliques hospitalisés dans le service de diabétologie CHU Saint Pierre de novembre 2018 à mai 2019.	20
INTRODUCTION.....	20
MATERIEL ET METHODE.....	21
RESULTATS.....	25
Analyse de la population entière.....	25
Prévalence de la NAFLD et de la fibrose avancée dans les différentes populations	27
Comparaison des caractéristiques des groupes non NAFLD/NAFLD.....	27
Comparaison des caractéristiques des groupes NAFL/SS et NASH+F3.....	31
DISCUSSION.....	35
Description de population et prévalences	35
Stratégie de dépistage de la fibrose avancée.....	38
CONCLUSION	42
III. PERSPECTIVES	42
IV. CONCLUSION	44

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Seuils inférieurs et supérieurs non consensuels des scores NFS et FIB-4 et de l'élastographie impulsionnelle type Fibroscan selon différentes sources	13
Tableau 2 : Proposition de suivi des patients avec NAFLD selon les recommandations de l'AFEF et l'EASL,EASD, EASO.	16
Tableau 3: Comparaison de l'efficacité thérapeutique des traitements insulino-sensibilisateurs dans le traitement de la NAFLD	18
Tableau 4 : Effets bénéfiques et néfastes des autres traitements étudiés dans la NAFLD	19
Tableau 5 : Caractéristiques de la population entière avec effectifs des données manquantes	25
Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des groupes non NAFLD et NAFLD	28
Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des groupes NAFL avec surveillance simple (NAFL/SS) et NAFL avec fibrose avancée (NAFL+F3) définie sur les scores	31
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des groupes NAFL avec surveillance simple (NAFL/SS) et NAFL avec fibrose avancée (NAFL+F3) définie par le Fibroscan.....	34
Figure 1 : Prévalence de NAFLD au niveau mondial	6
Figure 2 : Causes et conséquences de l'insulino-résistance au cœur du mécanisme stéatosique du foie.	8
Figure 3 : Flow chart proposé par EASL, EASD, EASO à visée diagnostique pour évaluer et surveiller la sévérité de la maladie.	14
Figure 4 : Algorithme diagnostique de la stéatose hépatique et de la fibrose avancée proposée par l'ADA lors de leur 79 ^{ème} congrès en Nov 2019,	14
Figure 5 : Proposition de diagramme diagnostique et suivi de la fibrose avancée chez les patients avec suspicion de stéatose hépatique.	43

Tables des sigles et des abréviations

ADA : *American Diabetes Association*

AG : Acide Gras

AGL : Acide Gras Libre

AGPI : Acide Gras Poly-insaturé

ARFI : *Acoustic Radiation Force Impulse*

CCG : Court-Circuit Gastrique

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

DT2 : Diabète de Type 2

EASD : *European Association for the Study of Diabetes*

EASL : *European Association for the Study of the Liver*

EASO : *European Association for the Study of Obesity*

ELF : *Enhanced Liver Fibrosis*

FIB-4 : *Fibrosis 4 calculator*

FLI : *Fatty Liver Index*

GGT : Gamma-GT

HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : *InterQuartile Range*

IRM-PDFP : Imagerie par Résonance Magnétique - Proton Density Fat Fraction

MG : Masse Grasse

MM : Masse Maigre

MRC : Maladie Rénale Chronique

MRE : *Magnetic resonance elastography*

NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*

NAFL : *Non Alcoholic Fatty Liver*

NASH : *Non Alcoholic Steatohepatitis*

NFS : *NAFLD Fibrosis Score*

PBH : Ponction-Biopsie hépatique

pSWE : *Point shear wave elastography*

RTH : Rapport TT/TH

SMet : Syndrome Métabolique

TG : Triglycéride

TH : Tour de Hanche

TNF-alpha : *Tumor Necrosis Factor-alpha*

TT : Tour de Taille

VCTE : *vibration controlled transient elastography*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

2D-SWE : *2D-shear wave elastography*

I. INTRODUCTION

La stéatose hépatique métabolique ou Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) est aujourd'hui la première cause des affections hépatiques chroniques dans un contexte d'épidémie mondiale d'obésité et de maladies dysmétaboliques (1,2). Aujourd'hui, le mécanisme physiopathologique n'est pas encore entièrement élucidé mais l'insulino-résistance semble être au cœur du processus, faisant des maladies métaboliques les principaux facteurs de risque de NAFLD (3,4).

Sur l'île de la Réunion, département français au cœur de l'Océan Indien, les maladies métaboliques sont un problème de santé publique plus marqué encore qu'en métropole (5). Dans la littérature scientifique, il n'y a pas de données concernant la NAFLD dans cette population et il semble intéressant, au vu de la prévalence des facteurs prédisposants, d'en évaluer les caractéristiques.

DÉFINITIONS

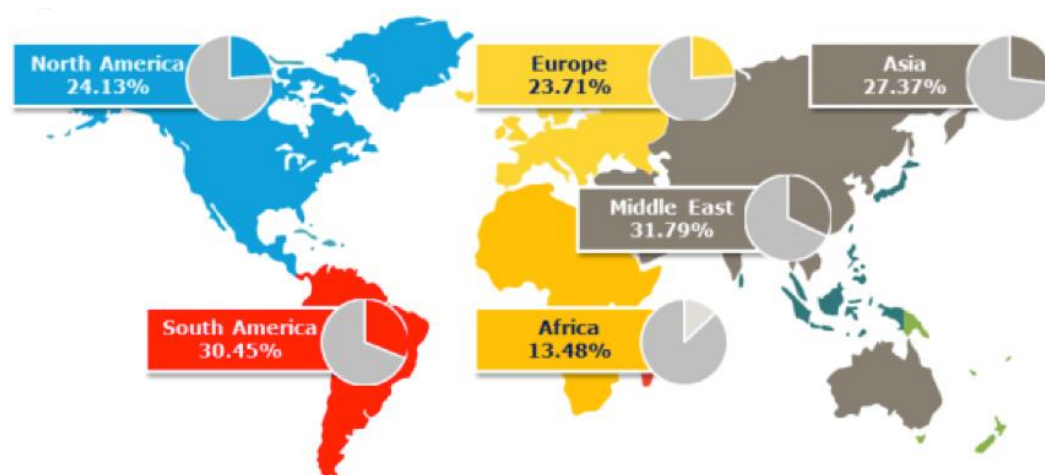
La NAFLD regroupe un ensemble d'anomalies hépatiques dans lesquels on distingue deux grandes entités : la stéatose hépatique non alcoolique ou Non Alcoholic Fatty Liver (NAFL) et la stéatohépatite non alcoolique ou Non alcoholic Steatohepatitis (NASH). La stéatose hépatique est définie par une accumulation de lipides au sein de vacuoles touchant plus de 5% des hépatocytes en histologie et plus de 5,6% en quantification par spectroscopie ou IRM. La NASH se définit par une stéatose hépatique associée à la présence d'un infiltrat inflammatoire lobulaire (présence de macrophage, lymphocytes, ...) et des signes de souffrance cellulaire à type de ballonnisation (4).

PRÉVALENCE DES NAFLD (figure 1)

La NAFLD est l'hépatopathie la plus fréquente dans les pays occidentaux affectant environ 25% de la population mondiale en 2018.

En Europe, entre 20 et 30% des cas de NAFLD sont rapportés dont 3% de NASH. Ces chiffres sont en constante augmentation ces dernières années en relation avec une augmentation de la prévalence des facteurs de risque composant le syndrome métabolique (SMet) (1).

Figure 1 : Prévalence de NAFLD au niveau mondial (1)



HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

De la stéatose à la fibrose. Chez les patients avec NAFLD, la stéatose est présente dans 80% des cas et est associée à un bon pronostic hépatique. La stéatohépatite ou NASH est présente dans 20% des cas et est associée à un risque d'évolution vers une fibrose jusqu'à la cirrhose. Ce processus est un processus dynamique qui peut évoluer d'un stade à un autre jusqu'au stade de cirrhose où la régression ne semble plus possible (6). Des analyses de biopsies séquentielles de cohorte de patients avec NAFLD montrent une progression du stade de fibrose d'environ un niveau tous les 10 ans (7).

De la fibrose aux complications. Au stade de stéatose et de NASH hors cirrhose, les complications sont principalement cardiovasculaires avec un risque augmenté de 55%. Il s'agit de la cause de décès la plus commune chez les patients avec NAFLD hors cirrhose (1,8,9).

Les patients avec NAFLD et spécialement dans les cas de NASH ont un risque augmenté de décès en lien avec la pathologie hépatique (10). Plus le stade de fibrose est avancé, plus le risque de décès lié à l'hépatopathie est augmenté et devient la cause principale au détriment des causes cardiovasculaires (11).

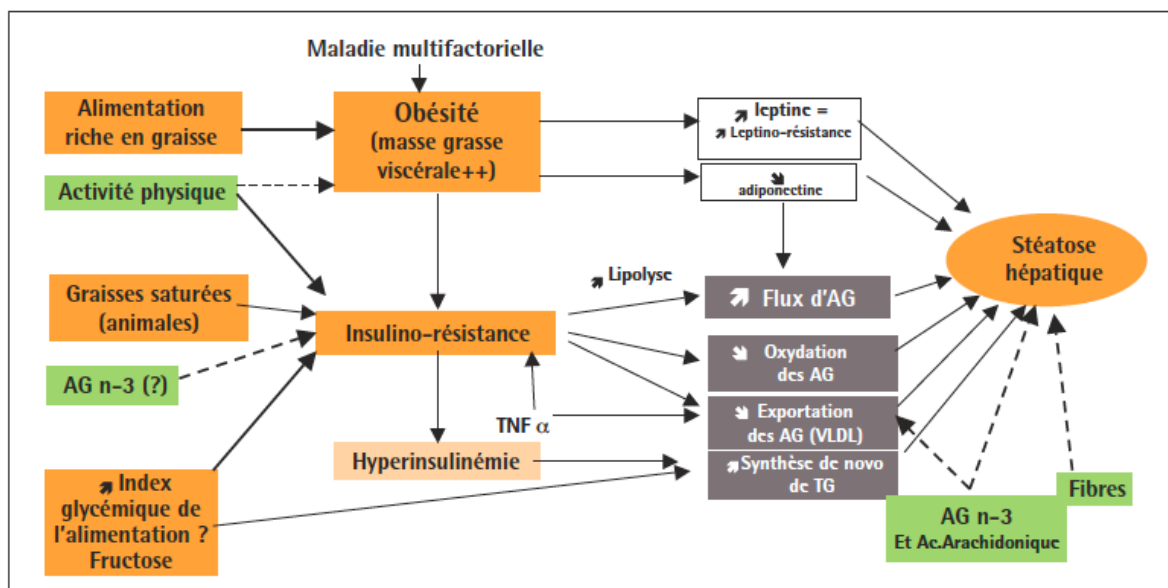
Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) fait partie des complications hépatiques fréquemment rencontrées dans la NAFLD. A l'échelle mondiale, il s'agit de la 3^{ème} cause de décès par cancer hépatique (1). La particularité dans la NAFLD est qu'un CHC peut survenir même en dehors du stade de cirrhose. Il concernerait un quart à un tiers des CHC (4).

Les autres complications extra-hépatiques décrites sont la maladie rénale chronique (MRC), le cancer colorectal, l'hypothyroïdie, l'ostéoporose (12-17).

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES (figure 2)

La NAFLD est l'expression au niveau hépatique d'un statut métabolique perturbé associant insulino-résistance et inflammation systémique. L'obésité et surtout la masse grasse viscérale en sont les principales responsables. La stéatose hépatique correspond à une accumulation de lipides sous forme de triglycérides (TG) dans les hépatocytes. Elle peut en théorie résulter d'une augmentation du flux d'acides gras libres (AGL) vers le foie, d'un excès de synthèse de novo intra-hépatique, d'un défaut d'oxydation intra-hépatique ou d'un défaut de sécrétion en lipoprotéine (VLDL) (3).

Figure 2 : Causes et conséquences de l'insulino-résistance au cœur du mécanisme stéatosique du foie (3).



Chez le patient obèse, un flux d'AGL augmenté arrive au niveau du foie par excès d'apport alimentaire, augmentation du volume du tissu adipeux et de la lipolyse du fait de la baisse de l'activité anti-lipolytique de l'insuline dans un contexte d'insulino-résistance. Rapidement, la voie de la bêta-oxydation de ces AGL va être saturée et le substrat va être stocké sous forme de TG.

Une diminution de l'exportation sous forme de VLDL est également observée du fait

d'une baisse de synthèse d'Apo B-100 dont l'expression n'est plus stimulée par l'insuline dans ce contexte d'insulino-résistance et inhibée par des facteurs pro-inflammatoires (TNF-alpha) sécrétés en grande quantité par le tissu adipeux.

La voie de la lipogénèse de novo intra-hépatique est stimulée par des apports riches en glucides à haut index glycémique, en fructose, en alcool et également par l'hyper-insulinémie qui résulte de l'insulino-résistance, cette voie restant sensible à l'insuline.

De plus, dans le foie, l'insuline est en compétition directe avec les AGL qui, en excès, remportent le combat face à l'insuline et stimulent la production de glucose hépatique via la néoglucogénèse alors que l'insuline devrait l'inhiber. Cette production de glucose devient circulante et participe donc à l'hyperglycémie et à l'hyper-insulinémie réactionnelle. L'hyper-insulinémie augmente la synthèse de novo de lipides par le foie en augmentant l'expression de SREBP1c responsable de la production des enzymes permettant cette synthèse. Les AGPI, eux, inhiberaient l'expression de ChREBP dans l'hépatocyte ce qui diminuerait la synthèse des protéines de la lipogénèse.

La lipotoxicité directe des AGL en excès sur les différents tissus cibles autres que le foie favorise l'insulino-résistance et donc la stéatose hépatique (3,14).

Au décours de la survenue de la stéatose hépatique, l'apparition d'une inflammation et d'une nécrose cellulaire responsable de la NASH s'explique par la lipotoxicité directe des AGL par peroxydation provoquant un stress oxydant et par la synthèse de cytokine par le tissu adipeux ou intra-hépatique (notamment TNF-alpha) (3,6).

FACTEURS DE RISQUE

Au vu des mécanismes physiopathologiques évoqués, les facteurs de risque de NAFLD dont l'association est la plus forte sont le syndrome métabolique (Smet), l'obésité et le diabète de type 2.

Syndrome métabolique (SMet). La prévalence de SMet chez des patients NAFLD est de 34% en Asie, 62% en Europe, 33% aux États-Unis (1). Plusieurs études ont démontré que plus le patient présente de critères du SMet, plus le risque de fibrose avancée est grand. Sa présence augmente le risque de décès toutes causes confondues (1). Ceci implique que tous les patients avec syndrome métabolique doivent bénéficier d'un dépistage de NAFLD et tous les patients avec diagnostic de NAFLD doivent bénéficier d'une recherche de syndrome métabolique (9).

Obésité. Le surpoids et l'obésité définis par un IMC ≥ 25 kg/m² mais aussi un tour de taille augmenté (critère du syndrome métabolique) et une adiposité viscérale élevée sont positivement associés à la NAFLD décrit chez 30 à 100% des patients avec NAFLD selon les études. Il augmente par 4 le risque de NAFLD indépendamment des autres facteurs de risque et est corrélé à un plus haut risque de sévérité de la maladie particulièrement chez les patients âgés accélérant la progression vers une fibrose avancée (4,15).

Diabète de type 2 (DT2). Une récente revue systématique de 80 études menées dans 20 pays différents concernant près de 50000 patients diabétiques de type 2 retrouve une prévalence globale de 55,5% de NAFLD dans cette population ; la prévalence la plus élevée étant en Europe avec 68%. La prévalence de NASH est de 37,4% dont 17% de fibrose avancée (16). La NAFLD est également associée aux patients présentant un prédiabète (17).

D'autres facteurs de risque de NAFLD ont été décrits dans la littérature comme un mode de vie sédentaire, une consommation excessive de glucides, de protéines animale, de lipides (3,18,19), le polymorphisme génétique (6,20–22), le microbiome intestinal (6,23–25).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE (figure 3 et 4)

La définition des facteurs de risque en lien avec la NAFLD nous permet dès lors de cibler une population pour laquelle un dépistage doit être organisé. Associé au terrain dysmétabolique, la découverte fortuite d'une élévation des transaminases avec une spécificité sur les ALAT ($< 5N$) est un argument supplémentaire conduisant à la recherche de stéatose hépatique (9). Ce diagnostic est un diagnostic d'élimination et implique d'éliminer les autres causes de stéatose hépatique telles que la consommation excessive d'alcool (≥ 30 g/j chez l'homme et ≥ 20 g/j chez la femme), les causes iatrogènes (corticothérapie, méthotrexate, tamoxifène...), la nutrition parentérale au long cours, les autres hépatopathies chroniques plus rares (maladie de Wilson, hypobétalipoprotéïnémie, ...) (4).

La définition de la NAFLD et de ses différents stades évolutifs est histologique. De ce fait, la biopsie hépatique est le seul examen permettant le diagnostic de NAFLD et le seul qui peut de manière fiable faire la distinction entre stéatose et NASH. Cependant, au vu du caractère invasif, cet outil diagnostique ne peut être réalisé à grande échelle et des méthodes non invasives ont vu le jour pour dépister la

stéatose hépatique et la fibrose hépatique avec évaluation de sa sévérité.

Recherche d'une stéatose hépatique. D'après les dernières recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* et *European Association for the Study of Obesity (EASO)*, l'échographie abdominale est l'imagerie de première intention. Moins performante que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique, technique de référence ou plus récemment, l'*IRM-Proton Density Fat Fraction* ou IRM métabolique (IRM-PDFF) qui permet de graduer la stéatose et d'avoir une vue d'ensemble du foie, elle reste plus disponible, moins coûteuse et robuste. Le score Fatty Liver Index (FLI), le SteatoTest® et le NAFLD liver fat score sont des scores clinico-biologiques dont la validité est modérée mais qui peuvent servir d'alternative en cas d'accès à l'imagerie difficile. Ces scores sont associés à l'insulino-résistance et sont prédictifs de façon fiable de la présence de stéatose (9,26,27).

Recherche d'une NASH. Le dépistage de la NASH est important pour définir le pronostic et indique un risque accru d'évolution vers la fibrose jusqu'à la cirrhose et possiblement un CHC. Les transaminases (ASAT et ALAT) sont augmentées dans un contexte de maladie chronique du foie en lien avec l'apoptose cellulaire. Dans la NASH, l'élévation se fait préférentiellement sur les ALAT mais souvent de façon modérée < 5N. Cela reste tout de même peu sensible et peu spécifique. Il est alors recommandé par les sociétés européennes de rechercher une NAFLD chez tous les patients avec des transaminases élevées persistantes car c'est la principale cause de cytolyse chronique du foie mais l'absence d'anomalie des transaminases n'exclue pas une NAFLD même sévère (9,26).

Recherche de la fibrose avancée (F3, F4). Les deux scores les plus validés et étudiés dans différentes populations sont le score *Fibrosis 4 calculator (FIB-4)* et le score *NAFLD Fibrosis Score (NFS)*. La Valeur Prédictive Négative (VPN) permet d'exclure une fibrose avancée F3/F4 avec plus de 90% d'exactitude. La Valeur Prédictive Positive (VPP) est moins performante avec seulement 67% des patients positifs présentant une fibrose avancée. Il n'y a, de plus, pas de consensus sur les seuils permettant l'interprétation de ces scores clinico-biologiques ([Tableau 1](#)). D'autres scores existent moins étudiés et pour la plupart brevetés mais qui semblent tout aussi valides (*Enhanced Liver Fibrosis* ou ELF et Fibrotest®) (9,28). L'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) dans leurs recommandations de juillet 2020, émet tout de même une réserve sur l'utilisation du score NFS chez

les patients diabétiques, la composante « hyperglycémie/diabète » ayant un poids trop important en surestimant le nombre de fibrose avancée (29).

Le Fibroscan (EchoSens, Paris, France) est le premier appareil commercialisé permettant de mesurer l'élastométrie hépatique. Aussi appelé élastographie impulsionnelle ou *vibration controlled transient elastography (VCTE)*, il permet, à l'aide d'une sonde, de générer une onde qui se propage dans le foie et d'en mesurer la vitesse de propagation directement corrélée à la rigidité du foie et donc à son degré de fibrose. Le seuil inférieur exclut la fibrose avancée avec une excellente VPN entre 89 et 98% selon les études. Cependant, seulement deux tiers des patients avec une valeur supérieure au seuil supérieur ont effectivement une fibrose avancée correspondant à une VPP entre 52 et 65% selon les études utilisant la biopsie pour confirmer le diagnostic (26,30,31). Là encore, il n'y a pas de consensus sur les seuils permettant l'interprétation de ces scores clinico-biologiques ([Tableau 1](#)). Le principal inconvénient de ces techniques est l'incertitude des résultats observés chez les patients obèses. Une sonde XL a été développée afin de réduire le taux d'échec et doit être utilisée spécifiquement pour ces patients (9).

D'autres techniques d'élastométrie, couplées pour certaines à une sonde d'échographie, sont aussi performantes et sont citées dans le diagramme diagnostique de l'*American Diabetes Association (ADA)* au même titre que le Fibroscan ([Figure 4](#)). Il existe le *Point shear wave elastography (pSWE)* ou *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)*, *2D shear wave elastography (2D-SWE)* et *Magnetic resonance elastography (MRE)* ou élastographie par résonance magnétique. Leur utilisation en pratique courante est cependant très limitée car certaines sont chères et difficilement disponibles. Leur efficacité diagnostique de la fibrose avancée semble bonne sur les quelques études réalisées (32,33,26,34,35).

En pratique, l'EASL, l'EASO et EASD recommandent l'utilisation des transaminases, des scores de fibrose type NFS et FIB-4 en première intention puis l'élastographie impulsionnelle si risque intermédiaire ou élevé pour confirmer la suspicion de fibrose avancée. ([Figure 3](#)). L'identification de la fibrose avancée ou la cirrhose est moins précise avec ces méthodes prises séparément et la VPP augmente à 80-85% lorsqu'elles sont en association. Ils peuvent également servir dans le suivi des patients avec fibrose avancée déjà diagnostiquée.

L'AFEF recommande également dans le second temps l'utilisation des marqueurs sanguins spécialisés de type ELF[®], Fibrotest[®], Fibromètre[®] au même titre que

l'élastométrie (29). La ponction-biopsie hépatique n'est envisagée que si le résultat est susceptible de modifier sa prise en charge : doute sur une autre cause de stéatose hépatique, sur une cirrhose, essai thérapeutique (9,29).

Tableau 1 : Seuils inférieurs et supérieurs non consensuels des scores NFS et FIB-4 et de l'élastographie impulsionnelle type Fibroscan selon différentes sources (ADA : American Diabetes Association, AASLD : American Association of the Study of Liver Diseases)

scores	EASL (4)	European J GE Hepato(15)	ADA (36)	AASLD (28)	World J Gastroente rol (31)
NFS	<-1,455 >0,676	<-1,455 >0,676	<-1,455 >0,672	<-1,455 >0,676	<-1,455 >0,676
FIB-4	<1,3 >2,67	<1,3 >2,67	<1,3 >3,25	<1,45 >3,25	<1,3 >3,25
Fibroscan (kPa)	<7,9 > 9,6	<7,9 >12	<7 >9,9	<7,9 >9,9	<7,9 >9,6

Figure 3 : Flow chart proposé par EASL, EASD, EASO à visée diagnostique pour évaluer et surveiller la sévérité de la maladie. ¹Fatty Liver Index, Steatotest, NAFLD Fat score ² ALAT, ASAT, γ GT. ³Toute augmentation des ALAT, ASAT ou γ GT. ⁴NFS, FIB-4, tests commerciaux (Fibrotest, FibroMètre, ELF). ⁵Risque faible : indicative d'une fibrose absente ou d'une fibrose minime ; Risque modéré/élevé : indicatif d'une fibrose significative ou d'une cirrhose, ⁶ mesures de l'élastométrie impulsionnelle (9)

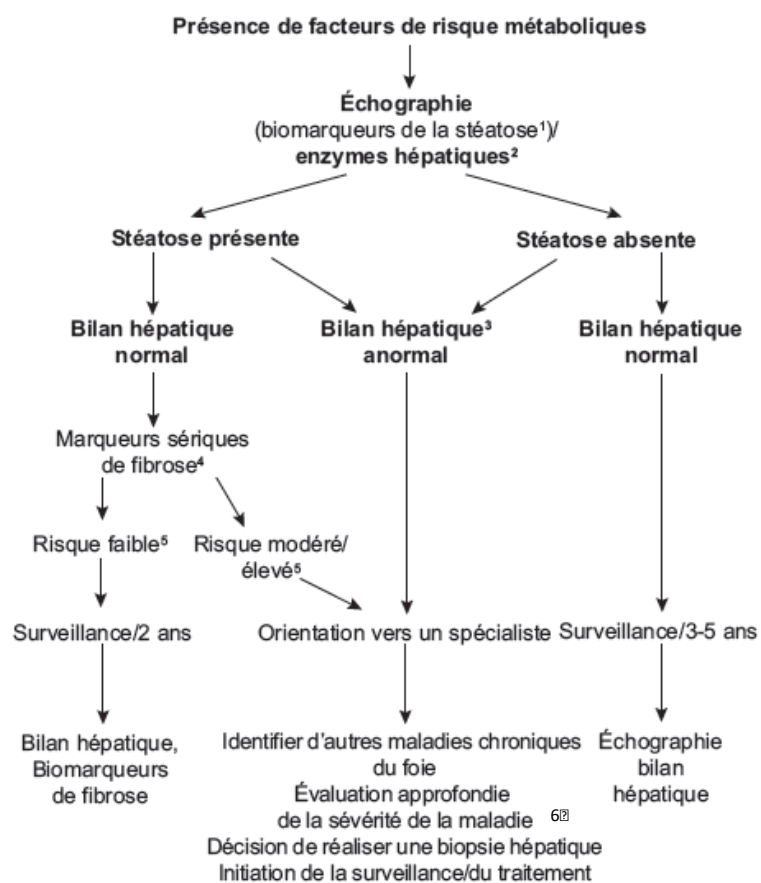
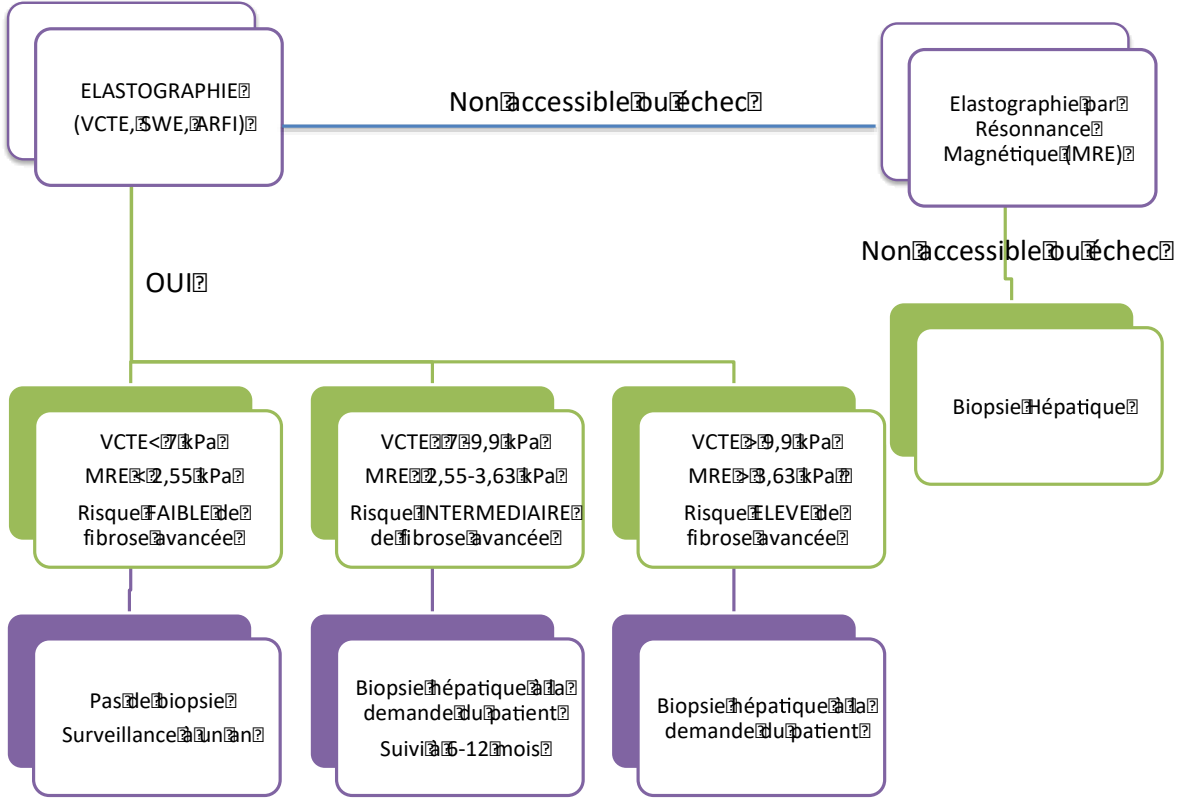
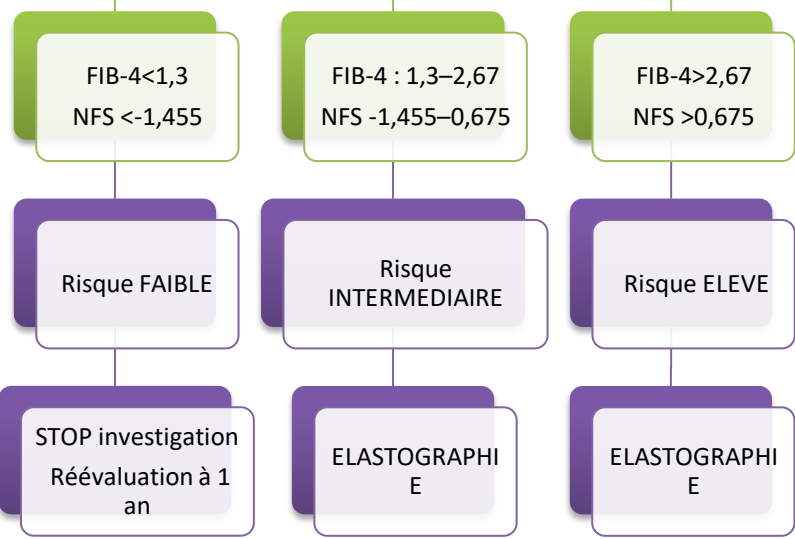


Figure 4 : Algorithme diagnostique de la stéatose hépatique et de la fibrose avancée proposée par l'ADA lors de leur 79^{ème} congrès en Nov 2019, VCTE : vibration controlled transient elastography, SWE : shear wave elastographie, ARFI : acoustic radiation force impulse, Magnetic resonance elastography, MRE (36)

NAFLD suspectée
(risque métabolique, augmentation des transaminases, stéatose vue sur imagerie, pas de maladie chronique hépatique connue)

EXCLUSION de la fibrose avancée



SURVEILLANCE

Bien qu'il n'existe pas de règles pour un suivi optimal des patients avec NAFLD, il est nécessaire de mettre en place des recommandations pratiques pour éviter des examens inutiles dont le coût financier et en temps de travail peuvent être considérables au vu du nombre de patients concernés. De façon générale, la stéatose évolue lentement mais la fibrose lorsqu'elle est présente évolue rapidement dans 20% des cas (37,38). La surveillance selon le stade de la maladie est résumée dans le *Tableau 2* (4,9).

Tableau 2 : Proposition de suivi des patients avec NAFLD selon les recommandations de l'AFEF et l'EASL, EASD, EASO. Les facteurs de risque de progression sont : âge > 50 ans, la présence d'un diabète type 2, SMet, augmentation des ALAT, forme active de NASH avec activité nécrotico-inflammatoire importante (29).

Stade de fibrose évalué par les tests non-invasifs	Facteur de risque de progression de la fibrose hépatique	Rythme de surveillance
F0-F2	NON OUI	Tous les 3 ans Tous les 2 ans
F3		Annuel
F4		Semestriel

TRAITEMENT

L'objectif thérapeutique est de limiter la progression de la fibrose jusqu'à la cirrhose, irréversible et de limiter la survenue de complications hépatiques (CHC) et la mortalité. L'angle d'approche thérapeutique le plus pertinent au vu du terrain concerné par la NAFLD est bien évidemment axé sur la diététique et les habitudes de vie. C'est ce qui est le plus décrit dans les études et qui semble avoir le plus d'efficacité à ce jour car améliore la NAFLD quel que soit le stade de la maladie mais aussi tous les facteurs de risque qui y sont associés.

Prise en charge diététique. Plusieurs études retrouvent des effets bénéfiques de la perte de poids chez des patients avec stéatose ou stéatohépatite sur des critères histologiques ou radiologiques (39). La méta-analyse de Musso et al., suggère une

perte de poids d'au moins 7 % pour observer une amélioration histologique (40). A l'inverse, un amaigrissement brutal peut entraîner une aggravation des lésions histologiques décrites chez 24% des patients en obésité morbide soumis à un régime basse calorie dans l'étude d'Andersen et al. (41). Ainsi, les sociétés savantes européennes recommandent un objectif de perte de poids entre 7 et 10 % chez les patients obèses ou en surpoids en ne dépassant pas 1.5 kg par semaine (9).

La prise en charge diététique la plus adaptée chez les patients semble celle des régimes peu restrictifs personnalisés. Il est alors recommandé par les sociétés européennes une diminution des apports caloriques de 500 à 1000 kcal (9). Concernant la composition en macronutriment, il est recommandé d'avoir une restriction énergétique et une exclusion des composants favorisant la NAFLD (produits alimentaires transformés, boissons et aliments riches en fructose) associées à un régime de type méditerranéen. En effet, riche en acides gras mono et polyinsaturés ainsi qu'en polyphénol, de nombreuses études ont démontré son bénéfice dans la NAFLD, notamment sur le poids, la graisse viscérale, les marqueurs hépatiques et la perméabilité intestinale (42–44).

La consommation d'alcool chez les patients avec NAFLD n'est pas proscrite tant qu'elle reste inférieure au seuil quotidien recommandé de 30 g chez l'homme et 20 g chez la femme. Ces doses sont insuffisantes pour induire une stéatose et plusieurs études suggèrent même la présence d'un effet protecteur contre le développement de la NAFLD contrairement à une abstinence totale (9,45,46).

Activité physique. Même en l'absence d'effet sur le poids, l'activité physique a une place importante dans la prise en charge de la NAFLD et notamment sur l'insulino-résistance. Il est recommandé par EASL-EASD-EASO de pratiquer une activité en aérobie d'intensité modérée environ 150 à 200 min par semaine réparties en 3 à 5 séances (marche rapide, vélo d'appartement). L'exercice contre résistance peut également être efficace avec des effets sur les facteurs de risque métaboliques (9,47–49).

Chirurgie bariatrique. Chez les patients ne répondant pas à une prise en charge diététique seule, la chirurgie bariatrique est une alternative dans le traitement de la NAFLD qui a démontré toute son efficacité. Parce qu'elle est très efficace sur la perte de poids, la chirurgie bariatrique permet une résolution de la NASH à hauteur de 85% à un an et confirmé e 5 ans après dans les études menées par Lassailly et al. (50,51). Parmi les différentes interventions possibles, le court-circuit gastrique

(CCG) semble offrir une perte de poids et une rémission du diabète de type 2 plus importantes que la *sleeve gastrectomy* probablement du fait d'un effet métabolique indépendant de la perte de poids plus marqué avec le CCG (52). Ainsi, dans la NAFLD, cette méthode semble être la méthode de choix même si aucune recommandation officielle n'est établie (9,53). Se pose alors la question de la prise en charge des patients avec un IMC < 35kg/m² associé à une NAFLD avec fibrose sévère qui reste une impasse thérapeutique. On évoque ici l'extension de l'indication de la chirurgie bariatrique à ces profils métaboliques sévères n'atteignant pas les critères d'IMC. Une étude multicentrique nationale est en cours chez ces patients (53).

Traitement médical. En cas de forme progressive de NASH ou à risque de progression, un traitement médical peut être proposé (*Tableaux 3 et 4*). Or, aucun traitement n'a actuellement été approuvé dans le traitement de la NASH mais des études de phase 3 sont en cours (ISGLT2, analogue GLP1). Aussi, aucun traitement spécifique ne peut être fermement recommandé et tout traitement sera prescrit hors AMM (9).

Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité thérapeutique des traitements insulino-sensibilisateurs dans le traitement de la NAFLD (54).

Medications	Insulin Resistance	Body Weight	Body Fat	AST/ALT	Liver Histology
Biguanides (Metformin) [11–16]	Decreased	Decreased	Decreased	Inconclusive	Inconclusive
Thiazolidinediones [17–21]	Decreased	Increased	Increased	Decreased	Decreased
GLP-1r agonists [22–27]	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased
DPP-4 inhibitors [28–32]	Decreased	No Effect	No Effect	Decreased/No Effect	No Effect
SGLT2 inhibitors [33–35]	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Inconclusive

Tableau 4 : Effets bénéfiques et néfastes des autres traitements étudiés dans la NAFLD (9,55,56).

Molécule	Effet bénéfique	Effets indésirables
Vitamine E (800UI/jour)	Anti-oxydant Amélioration histo (ballonisation et stéatose)	Mortalité globale AVC hémorragique Cancer prostate
Ac. ursodésoxycholique	Baisse ASAT/ALAT	Pas amélioration histo
Ac. Obéticholique (ph IIb)	Baisse IR Améliore histo (NASH et fibrose)	Prurit Augmentation LDLc
AGPI n-3	Baisse lipides dans le sang et le foie	Pas amélioration histo Peu d'étude
Statines/Ezétimibe	Baisse ASAT/ALAT, pas d'hépatotoxicité	Peu d'étude
Pentoxifylline/Orlistat		Peu d'étude

Des molécules anti-inflammatoires, anti-fibrosantes ou insulinosensibilisantes comme les doubles agonistes de PPAR alpha et gamma, un antagoniste des récepteurs des chimiokines CCR2 et CCR5, les Ac monoclonaux (anti- LOXL2 et anti-lysyl oxidase like) font l'objet d'études en cours de réalisation (9).

Transplantation hépatique. La transplantation hépatique pour cause de NAFLD est devenue la 2^{ème} indication aux États-Unis avec une augmentation du nombre de patients NASH en attente de greffe de 170% entre 2004 et 2013 contre 45% chez les patients avec hépatopathie alcoolique et 14% avec hépatite C. En Europe, le tableau est le même avec 12% de patient NASH transplanté hépatique en 2013 contre 4% en 1995 (1).

II. Évaluation de la prévalence de la stéatose hépatique et de la stéatohépatite non alcoolique chez les patients asymptomatiques dysmétaboliques hospitalisés dans le service de diabétologie CHU Saint Pierre de novembre 2018 à mai 2019.

INTRODUCTION

La stéatose hépatique ou Non alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) est aujourd'hui la première cause mondiale des affections hépatiques chroniques. Plus de 25% de la population mondiale est concernée principalement dans les pays développés mais également dans les pays en voie de développement (1). Dans les années 1980, l'équipe de Ludwig et al. est une des premières à définir et différencier la NAFLD de l'hépatopathie alcoolique sur des données histologiques. Le lien avec l'obésité et ses maladies associées était alors déjà fortement suspecté (57).

Aujourd'hui, les maladies métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique ont été largement décrites comme étant les principaux facteurs de risque de NAFLD. Elle est l'expression hépatique d'un statut métabolique perturbé associant insulino-résistance et inflammation systémique (1–3,16,58). Il en résulte alors une apoptose cellulaire et la formation de tissus fibrotiques non fonctionnels pouvant conduire le patient à de la fibrose avec des degrés de sévérités croissants jusqu'à la cirrhose. On parle de stéatose hépatique puis de stéatohépatite ou *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH). A ce stade, un sur-risque de maladie cardiovasculaire, de carcinome hépato-cellulaire (CHC) et de mortalité a été décrit.

A l'échelle mondiale, les NAFLD sont la 3ème cause de décès par cancer avec une prévalence de CHC chez les patients avec NAFLD de 14% dans une étude épidémiologique de 2015 étudiant près de 5000 patients américains pendant 5 ans (1,4,11).

Dans un contexte d'épidémie mondiale des maladies métaboliques, l'impact sur la santé à l'échelle individuelle et collective est colossal. Il est primordial de proposer un dépistage systématique dans les populations à risque et de savoir évaluer le stade évolutif de la NAFLD en utilisant des outils disponibles à grande échelle. Ces

derniers font l'objet de nombreuses études. Plusieurs démarches diagnostiques de la NAFLD associant des scores clinico-biologiques (FLI, FIB-4, NFS, ...) à l'imagerie (échographie, élastométrie,...) ont donné lieu à des recommandations mondiales et européennes (9,36).

Sur l'île de la Réunion, département français au cœur de l'Océan Indien, les maladies métaboliques sont un problème de santé publique plus marqué encore qu'en France métropolitaine. Après l'âge de 30 ans, la prévalence du diabète de type 2 s'élève à 10,2% soit près de deux fois plus qu'en France métropolitaine estimée à 5,2 % en 2019 selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. La population concernée touche toutes les tranches d'âge avec 2,5% de diabète chez les sujets de 18 à 29 ans et avec 34 % chez les hommes et 40 % chez les femmes de 60 à 69 ans. La prévalence est en constante augmentation et il en va de même de l'obésité. Avec près de 27% de la population en surpoids, les chiffres sont similaires qu'en France métropolitaine avec tout de même une prédisposition plus importante chez les femmes et un nombre d'hospitalisations pour obésité de plus en plus croissant (59). L'hypothèse la plus probable expliquant ce phénomène serait l'association entre un génotype prédisposant ancien et la modernisation rapide du mode de vie sur l'île allant vers la sédentarisation et la surconsommation de produits à densité énergétique élevée (5,60–62).

Dans cette population particulièrement touchée par les troubles dysmétaboliques, aucune donnée épidémiologique n'a été trouvée dans la littérature concernant la NAFLD.

L'objectif de ce travail était dans un premier temps d'évaluer la prévalence de la NAFLD et des différents stades évolutifs dans une population réunionnaise atteinte de maladie métabolique puis dans un deuxième temps d'évaluer les caractéristiques des patients avec suspicion de NAFLD et fibrose avancée.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Critères d'inclusion et d'exclusion

Dans cette étude observationnelle descriptive, nous avons analysé de manière rétrospective les dossiers de patients dysmétaboliques admis en hospitalisation de jour ou de semaine dans le service de diabétologie au CHU Sud Réunion à Saint Pierre de novembre 2018 à mai 2019.

Les critères d'inclusion des patients étaient : âge de 18 à 80 ans hospitalisés pour

prise en charge d'une obésité, d'un prédiabète ou d'un diabète de type 2, d'un syndrome métabolique, d'une hypertriglycémie. La définition du surpoids ou de l'obésité était respectivement un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ et $>30 \text{ kg/m}^2$. Le prédiabète était défini soit par une hyperglycémie à jeun $\geq 1,10 \text{ g/l}$ soit par une intolérance au glucose sur une Hyperglycémie Provoquée Orale (HGPO) avec glycémie au temps T120 comprise entre $1,40 \text{ g/l}$ et $1,99 \text{ g/l}$. Le syndrome métabolique (Smet) était défini si les patients présentaient 3 critères sur les 5 suivants :

- Tour de taille élevé ethno-centré : $\geq 94 \text{ cm}$ (Europe) pour les hommes, $\geq 80 \text{ cm}$ (Europe) pour les femmes,
- Triglycérides élevés : $> 1,5 \text{ g/l}$ ou traitement hypolipémiant,
- HDL-cholestérol bas : $< 0,40 \text{ g/l}$ chez l'homme, $< 0,50 \text{ g/l}$ chez la femme,
- Pression artérielle élevée : $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ou traitement anti-hypertenseur,
- Glycémie à jeun élevée : $\geq 1,1 \text{ g/l}$ ou traitement anti-diabétique.

L'hypertriglycémie était définie par des triglycérides plasmatiques $> 1,5 \text{ g/l}$.

Étaient exclus les femmes enceintes, les patients avec diabète de type 1, avec diabète sur Pancréatite Chronique Calcifiante (PCC), les patients admis pour plaie du pied diabétique, les patients dénutris, les patients avec antécédents d'une autre hépatopathie chronique (Hépatite B, C, à VIH, à CMV, à EBV, hémochromatose, maladie de Wilson, hépatopathie auto-immune, hépatopathie alcoolique, iatrogénie) et les patients en incapacité de donner leur consentement oral.

Un consentement oral était obtenu auprès des patients après avoir fourni des explications claires et complètes sur les objectifs de ce travail.

Paramètres analysés

Dans le cadre des soins courants, tous ces patients ont bénéficié d'une évaluation nutritionnelle avec :

- prise de poids,
- mesure de la taille,
- mesures de tour de taille (TT),
- tour de hanche (TH) avec un mètre-ruban,
- analyse de la composition corporelle en masse maigre (MM) et en masse grasse (MG) à l'aide d'un bioimpédancemètre de type TANITA®, la MG est analysée selon les règles d'interprétation fournies par le fabricant de l'appareil de mesure en fonction de l'âge et du sexe (annexe II). Elle est pathologique si $>35\%$ chez la

femme et si >25% chez l'homme,

- un bilan biologique complet à jeun (NFS et plaquettes, ionogramme, analyse de la fonction rénale, ASAT/ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et directe bilan lipidique, glycémie à jeun+HGPO si non diabétique connu, HbA1c, albumine, ferritine, acide urique, bilan phosphocalcique et 25-OH Vitamine D, TSH, CRP).

- réalisation d'un Fibroscan après un jeûne d'au moins 2h par le même opérateur. Elle nécessitait 10 mesures réalisées au même endroit avec une médiane $\leq 7,1$ kPa et un IQR $< 30\%$ chez des patients à jeun depuis au moins 2 heures pour obtenir une mesure fiable et interprétable. La sonde M était utilisée pour les patients non obèses et la sonde XL pour les patients obèses selon les recommandations européennes (4,63).

- une échographie abdominale réalisée soit pendant l'hospitalisation soit en externe.

- détermination de l'activité quotidienne à l'aide du test d'auto-évaluation RICCI GAGNON qui classe le patient en inactif, actif ou très actif (annexe I). Il s'agit d'un score d'évaluation de l'activité quotidienne dont l'utilisation est recommandée chez l'adulte par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail, ANSES.

- l'appartenance ethnique était obtenue par interrogation directe des patients sur l'origine de chacun des parents.

- la consommation d'alcool hebdomadaire était déterminée en nombre de verre et de type d'alcool consommé, par interrogation directe du patient. Une consommation supérieure à 100 g d'alcool par semaine était considérée comme une consommation excessive, norme définie par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les conduites Addictives (MILD et CA) et l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA).

- calcul des scores clinico-biologiques utilisés dans la NAFLD, le score FLI utilisé dans le diagnostic de la stéatose, le score NFS et FIB-4 pour suspecter la présence d'une fibrose avancée dont les formules sont disponibles gratuitement sur internet.

- le Rapport Tour de Taille sur Tour de Hanche $> 0,9$ chez l'homme (RTH H) et à $0,8$ chez la femme (RTH F) serait directement corrélé à un risque de syndrome métabolique et cardiovasculaire (64–66).

Composition des groupes

Nous avons déterminé la composition des groupes selon les caractéristiques

suivantes : le groupe avec suspicion de stéatose hépatique (NAFLD) comprenait des patients dont l'échographie abdominale était en faveur d'une stéatose et/ou des transaminases hépatiques augmentées (ASAT>32UI/l, ALAT>33UI/l) et/ou un score FLI en faveur d'une stéatose hépatique (> 60), tous les patients ayant déjà un terrain à risque de NAFLD du fait de troubles métaboliques (critère d'inclusion).

Le groupe non NAFLD ne contenait aucun de ces trois critères.

Le groupe NASH+ F3 correspondant à la présence d'une stéatohépatite avec fibrose avancée F3 avait plusieurs définitions. Dans le [tableau 7](#), la présence d'une stéatose hépatique devait s'associer à un score NFS >-1,455 et/ou un score FIB-4>1,3, seuils à risque intermédiaire ou élevé de fibrose avancée. Dans le [tableau 8](#), la présence d'une stéatose hépatique s'associait à une élastométrie > 7,9 kPa, seuil à risque intermédiaire ou élevé d'avoir une fibrose avancée F3 selon les sociétés européennes et qui nécessite une surveillance rapprochée plus ou moins une biopsie hépatique pour confirmer le diagnostic si doute (4,9). Le groupe avec stéatose hépatique sous surveillance simple (NAFL/SS) est défini par la présence d'une stéatose mais soit un score NFS ou FIB-4 inférieur aux seuils en faveur d'une fibrose avancée ([tableau 7](#)) soit d'un Fibroscan ® non en faveur d'un risque de fibrose avancée F3 <=7,9 kPa et qui selon les recommandations de l'ADA et les sociétés européennes nécessitent une surveillance simple sans envisager de biopsie hépatique ([tableau 8](#)). Nous avons fait le choix initial de tenir compte uniquement du fibroscan pour dépister la fibrose avancée. Après revue de la littérature, les scores semblaient être à réaliser en premier ce qui a justifié la réalisation du [tableau 7](#).

Nous avons comparé deux à deux les caractéristiques des groupes Non NAFLD et NAFLD ([tableau 6](#)) puis des groupes NAFL/SS et NASH+F3 ([tableau 7](#) et [8](#)), puis du [tableau 7](#) avec le [tableau 8](#).

Analyses statistiques

Les données qualitatives des tableaux étaient définies en pourcentage et en fréquence et les données quantitatives en médianes et interquartiles. La valeur p^1 est une comparaison de variables qualitatives deux à deux avec le test de χ^2 ou le test exact de Fisher. La comparaison de variables quantitatives était réalisée à l'aide du test de Mann et Whitney. La valeur p^2 était une analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe et le poids quand cela était pertinent. La valeur p était considérée

significative si inférieure à 0,05. Du fait de la multiplicité des tests, la méthode de correction False Discovery a été appliquée. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R software.

RÉSULTATS

Analyse de la population entière

L'effectif de la population entière était de 145 patients avec une prédominance féminine nette à 70,3%. Cet échantillon présentait un IMC moyen de 34,4 kg/m² (IQ : 28.1-41.2) en faveur d'une obésité de grade 1 dont un tiers (32,1%) avec un IMC > 40kg/m² en faveur d'une obésité de grade 3. Plus de 90% (N=131) de notre population était en surpoids ou obèse, 65,5% de la population (N=95) était diabétique ou prédiabétique, 57,2% avaient un syndrome métabolique (N=83) (*Tableau 5*). Un peu plus de la moitié de la population était d'origine créole (50,8%).

Tableau 5 : Caractéristiques de la population entière avec effectifs des données manquantes

Caractéristiques	Population entière (N=145)	Données manquantes (effectif)
Homme	43 (29.7%)	-
Femme	102 (70.3%)	-
Age (an)	47 (33-55)	-
Poids (kg)	92 (75.8-97.4)	5
IMC (kg/m ²)	34.4 (28.1-41.2)	5
inférieur à 25	14 (10%)	
entre 25 et 30	34 (24.3%)	
entre 30 et 35	25 (17.9%)	
entre 35 et 40	22 (15.7%)	
Supérieur à 40	45 (32.1%)	
TT (cm)	106 (95.3-120.8)	7

Tableau 5 : suite

TH (cm)	120 (103-133)	57
RTH H >0,9	20 (90.9%)	21
RTH F >0,8	62 (93.9%)	36
MG (%)	36.7 (23.9-53.3)	9
MM (%)	55.3 (48.4-62.6)	9
Diabète	79 (54.5%)	-
Prédiabète	16 (11%)	6
HbA1c moyen	6.7 (5.7-8.5)	22
Smet	83 (57.2%)	-
Autres FDRCV (*)	130 (90.9%)	2
MCV (**)	21 (14.5%)	-
Inactivité physique	69 (49.3%)	5
OH>100 g/sem	5 (3.5%)	2
Ethnie		
Créole	92 (50.8%)	
Kaf	7 (3.9%)	
Malbar	21 (11.6%)	
Zarab	6 (3.3%)	
Chinois	6 (3.3%)	
Zorey	26 (14.3%)	
Malgache	5 (2.8%)	
Maurice	7 (3.9%)	
Komor	0 (0%)	
Yab	2 (1.1%)	

Tableau 5 : suite

	0 (0%)
Afrique SubSah	0 (0%)
Méthis	3 (1.7%)
Mahorais	6 (3.3%)
Non connus	

(*)Autres FDRCV : HTA et/ou dyslipidémie et/ou tabagisme actif et/ou antécédent familiaux de maladie cardiovasculaire (<55ans chez l'homme et <60 ans chez la femme)

(**)MCV : maladie cardiovasculaire : coronaropathie et/ou AOMI et/ou AVC ischémique et/ou sténose carotidienne et/ou FEVG<60%

Prévalence de la NAFLD et de la fibrose avancée dans les différentes populations

Concernant la NAFLD dans notre échantillon, elle concernait presque 80 % de la population tous stades confondus, 83,9% des patients en surpoids ou obèses, presque 78% des patients diabétiques ou prédiabétiques et 85,5% des patients avec syndrome métabolique (*Tableau 6*).

Avec la définition de fibrose avancée utilisant les scores clinico-biologiques (*tableau 7*), 50,5% des patients avec NAFLD étaient au stade de stéatose ou stéatohépatite avec fibrose jusqu'au stade F2, nécessitant une surveillance simple selon l'ADA et l'EASL, EASD, EASO. 49,5% étaient au stade de NASH avec fibrose avancée (F3 et F4) correspondant à une prévalence dans l'échantillon total de 39,3%, sur la population obèse de 42,8%, sur la population diabétique de 43,2%, sur la population avec syndrome métabolique de 53%.

Dans le *tableau 8* utilisant le fibroscan comme outil de dépistage de la fibrose avancée, 73% des patients avec NAFLD étaient au stade de stéatose ou stéatohépatite avec fibrose jusqu'au stade F2. 18% étaient au stade de NASH avec fibrose avancée (F3 et F4) correspondant à une prévalence dans l'échantillon total de 14,5%, sur la population obèse de 16%, sur la population diabétique de 13,7%, sur la population avec syndrome métabolique de 16,7%.

Comparaison des caractéristiques des groupes non NAFLD/NAFLD

Le poids médian ainsi que l'IMC médian étaient significativement plus élevés dans le groupe NAFLD avec respectivement 99,2 kg (IQ : 83.0-115.1) versus 73,4 kg (IQ :

67.1-79.1) et 36,8kg/m² (IQ : 31.6-43.3) versus 27,1kg/m² (IQ : 24.1-29.1, p₁<0,001, p₂ = 0,003) (*tableau 6*). De même, on retrouvait une différence significative selon l'IMC avec 32,1% de personnes de poids normal et 53,6% de patients en surpoids dans le groupe non NAFLD versus 4,5% et 16,9% dans le groupe NAFLD (p₁<0,001). Il n'y avait aucun patient avec un IMC > 40 kg/m² dans le groupe Non NAFLD. Le TT médian était également significativement plus élevé après ajustement sur le poids dans le groupe NAFLD que dans le groupe non NAFLD.

L'analyse de la composition corporelle retrouvait un pourcentage de MG médiane significativement plus élevée dans le groupe NAFLD (44% (IQ : 30.5-55.5) versus 20,5% (IQ :14.9-28.2), p₂=0,003). Le compartiment graisseux correspondait à un pourcentage au-dessus de la norme pour le sexe et l'âge proposée dans le guide d'interprétation du TANITA® (annexe I).

Il n'y avait pas de différence significative sur la présence du diabète. Il y avait plus de syndromes métaboliques dans le groupe NAFLD (61,7% versus 40 %) avec une différence qui devient significative après ajustement sur l'âge et le sexe (p=0,006).

Concernant le bilan lipidique, nous retrouvons une différence significative sur le dosage plasmatique de triglycérides médians, mais qui reste inférieurs à 1,5g/l, taux recommandé par The European Society of Cardiology (ESC) dans les 2 groupes. Le taux de HDLc, marqueur de l'insulino-résistance lorsqu'il est bas, est significativement plus bas même après ajustement dans le groupe NAFLD.

De plus, l'inactivité physique était plus marquée dans le groupe NAFLD avec 57,1% versus 17,9% pour le groupe non NAFLD (p₂=0,02).

La différence du nombre de patients après chirurgie bariatrique dans le groupe non NAFLD ou dans le groupe NAFLD devient significative après ajustement sur le poids avec un p₂=0,003.

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des groupes non NAFLD et NAFLD

Caractéristiques	Groupe non NAFLD N=30	Groupe NAFLD N=115	p-value ¹	p-value ²
Sexe			0.09	0.09
Homme	14 (46.7%)	29 (25.2%)		
Femme	16 (53.3%)	86 (74.8%)		

Tableau 6 : suite

Age (an)	51.5 (37.3-59.8)	45 (32-54)	0.08	0.08
Poids (kg)	73.4 (67.1-79.1)	99.2 (83.0-115.1)	<0.001	0.003
IMC (kg/m²)	27.1 (24.1-29.1)	36.8 (31.6-43.3)	<0.001	0.003
IMC par classe			<0.001	0.003
inférieur à 25	9 (32.1%)	5 (4.5 %)	<0.001	0.006
entre 25 et 30	15 (53.6%)	19 (16.9%)	<0.001	0.003
entre 30 et 35	3 (10.7%)	22 (19.6%)	0.64	0.34
entre 35 et 40	1 (3.6%)	21 (18.8%)	0.17	0.19
Supérieur à 40	0 (0%)	45 (40.2%)	<0.001	0.99
TT (cm)	92.0 (83.8-95.0)	111.0 (100.3-123.0)	<0.001	0.02*
TH (cm)	99.0 (93.8-107.8)	125 (113-135)	<0.001	0.87*
RTH H>0,9	5 (83.3%)	15 (93.8%)	0.72	0.75*
RTH F>0,8	8 (80.0%)	54 (96.4%)	0.23	0.29*
MG (%)	20.5 (14.9-28.2)	44.0 (30.5-55.5)	<0.001	0.003
MM (%)	51.3 (46.9-55.6)	57.0 (48.8-66.9)	0.01	0.003
Diabète	19 (63.3%)	60 (52.2%)	0.61	0.75
Hyperglycémie à jeun	1 (9.1%)	5 (9.4%)	1	0.80
Intolérance au glucose	1 (3.4%)	9 (8.0%)	0.88	0.79
HbA1c moyen	6.7 (5.5-9.2)	6.7 (5.8-8.4)	1	0.75
Traitement AGLP1	4 (13.8%)	22 (19.3%)	0.79	0.38
Autres FDRCV (*)	25 (86.2%)	105 (92.1%)	0.53	0.12
SMet	12 (40.0%)	71 (61.7%)	0.09	0.006
MCV (**)	7 (23.3%)	14 (12.2%)	0.28	0.84

Tableau 6 : suite

Tg (g/l)	0.8 (0.7-1.0)	1.3 (0.9-1.9)	<0.001	0.003*
HDLc (g/l)	0.5 (0.5-0.6)	0.4 (0.4-0.5)	<0.001	0.003*
LDLc (g/l)	0.9 (0.8-1.2)	0.9 (0.8-1.2)	1	0.22*
ASAT > 32 (UI/l)	0 (0%)	16 (14.3%)	0.06	0.05
ALAT > 33 (UI/l)	0 (0%)	20 (17.9%)	0.03	0.003
FLI >60 (****)	0 (0%)	95 (89.6%)	<0.001	0.003
NFS >-1,455	15 (50.0%)	57 (50.9%)	1	0.12
FIB- 4 > 1,3	5 (16.7%)	10 (8.7%)	0.53	0.43
Fibroscan > 7,9 (kPa)	4 (13.8%)	21 (20.0%)	0.79	0.60
Stéatose echog.	0 (0%)	65 (77.4%)	<0.001	0.99
Inactivité physique	5 (17.9%)	64 (57.1%)	<0.001	0.02*
OH>100 g/sem	2 (6.9%)	3 (2.6%)	0.50	0.79
Après chirurgie bariatrique	9 (30.0%)	16 (13.9%)	0.16	0.003*
Ethnie			1	
Créole	19 (51.4%)	73 (50.1%)	1	
Kaf	1 (2.7%)	6 (4.2%)	1	
Malbar	3 (8.1%)	18 (12.5%)	0.79	
Zarab	1 (2.7%)	5 (3.5%)	1	
Chinois	1 (2.7%)	5 (3.5%)	1	
Zorey	5 (13.5%)	21 (14.6%)	1	
Malgache	2 (5.4%)	3 (2.1%)	0.50	
Maurice	1 (2.7%)	6 (4.2%)	1	
Komor	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	
Yab	1 (2.7%)	1 (0.7%)	0.61	
Afrique SubSah	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	
Méthis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	

Tableau 6 : suite

NC	2 (5.4%)	4 (2.7%)	0.79
Mahorais	1 (2.7%)	2 (1.4%)	0.73

Note : quantitative variable = médian (Interquartile range)

Qualitative variable = n (%)

¹ P-valeur corrigée permettant de prendre en compte la multiplicité des tests

² P-valeur ajustée (sur âge, sexe et poids*) et corrigée permettant de prendre en compte la multiplicité des tests

Comparaison des caractéristiques des groupes NAFL/SS et NASH+F3

Le [tableau 7](#) compare les groupes en utilisant les scores clinico-biologiques pour dépister la fibrose avancée. Ils sont majoritairement en surpoids ou obèse. Il y a de manière significative plus de diabète et de syndrome métabolique dans le groupe NASH+F3. Il n'y avait pas de différence de poids ou d'IMC médian entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative d'inactivité physique ni après chirurgie bariatrique même si l'on retrouvait 2 fois plus de patients post-chirurgie bariatrique dans le groupe NAFL/SS que dans le groupe NASH+F3. Enfin, le nombre de fibroscan > 7,9kPa n'est pas significativement plus important dans le groupe NASH+F3.

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des groupes NAFL avec surveillance simple (NAFL/SS) et NAFL avec fibrose avancée (NAFL+F3) définie sur les scores

Caractéristiques	Groupe NAFL/SS N=58	Groupe NASH+F3 N=57	P- value ¹
Sexe			0.12
Homme	9 (15.5%)	20 (35.1%)	
Femme	49 (84.5%)	37 (64.9%)	
Age (an)	42 [31-49]	50 [35-58]	0.06
Poids (kg)	99.1 [83.0-114.2]	99.2 [83.0-128.5]	0.81
IMC (kg/m²)	36.4 [32.1-41.8]	37.6 [29.9-44.9]	0.77
IMC en classe			0.50
inférieur à 25	2 (3.6%)	3 (5.3%)	
entre 25 et 30	7 (12.7%)	12 (21.1%)	

Tableau 7 : suite

entre 30 et 35	15 (27.3%)	7 (12.3%)	
entre 35 et 40	12 (21.8%)	9 (15.8%)	
Supérieur à 40	19 (34.5%)	26 (45.6%)	
TT (cm)	111.5 [100.0-121.0]	110.5 [101.8-133.3]	0.65
TH (cm)	122.5 [113.3-132.8]	126.5 [113.8-141.8]	0.50
RTH H(>0,9)	5 (100%)	10 (90.9%)	1
RTH F(>0,8)	32 (96.9%)	22 (95.7%)	1
MG (%)	43.4 [30.8-54.1]	44.9 [29.6-61.2]	0.81
MM (%)	55.8 [48.1-65.3]	57.4 [49.9-68.6]	0.65
Diabète	19 (32.8%)	41 (71.9%)	0.01
Hyperglycémie à jeun	0 (0%)	2 (1.8%)	0.49
Intolérance au glucose	9 (15.8%)	0 (0%)	0.03
HbA1c moyen	5.8 [5.6-7.9]	7.2 [5.9-8.7]	0.04
Traitement AGLP1	9 (15.8%)	13 (22.8%)	0.77
Autres FDRCV (*)	53 (92.9%)	52 (91.2%)	1
Smet	27 (46.6%)	44 (77.2%)	0.01
MCV (**)	3 (0.05%)	11 (19.3%)	0.09
Tg (g/l)	1.2 [0.9-1.7]	1.3 [0.9-1.9]	1
HDLc (g/l)	0.4 [0.4-0.5]	0.4 [0.4-0.5]	0.94
LDLc (g/l)	0.94 [0.79-1.18]	0.97 [0.74-1.25]	1
ASAT > 32 (UI/l)	11 (20.0%)	5 (8.8%)	0.39
ALAT > 33 (UI/l)	13 (23.6%)	7 (12.3%)	0.41

Tableau 7 : suite

FLI >60	46 (90.2%)	49 (89.1%)	1
NFS >-1,455	0 (0%)	57 (100%)	-
FIB-4 > 1,3	0	10 (17.5%)	-
Fibroscan > 7,9 (kPa)	8 (14.0%)	13 (27.1%)	0.41
Stéatose échog.	32 (74.4%)	33 (80.5%)	0.84
Inactivité physique	32 (58.2%)	32 (56.1%)	1
OH>100g/sem	0 (0%)	3 (5.3%)	0.50
Après chirurgie bariatrique	11 (18.9%)	5 (8.8%)	0.50

Note : quantitative variable = médian (Interquartile range), Qualitative variable = n (%)

¹ P-valeur corrigée permettant de prendre en compte la multiplicité des tests

Le *tableau 8* reprend les données des groupes définis à l'aide du Fibroscan pour dépister la fibrose avancée. 10 patients ont été exclus car n'avaient pas de Fibroscan. Ils sont tous en surpoids ou obèses. Une différence de poids médian et d'IMC médian entre les groupes NAFL/SS et NASH+F3 a été retrouvée avec un poids médian respectivement de 95,7kg (IQ : 81.9 -112.8) versus 111,7 kg (IQ : 93.0-148.6, $p_1=0,06$, $P_2=0,07$) et un IMC médian respectivement de 35,4 (IQ : 30.4-40.9) versus 41 kg/m² (IQ : 35.4-55.4) même si la différence n'était pas statistiquement significative ($p^2=0,07$). Il en est de même pour les IMC > 40kg/m² (30,9 % versus 61,9, $p=0,06$). Dans ce sens, le TT et le TH étaient significativement plus élevés dans le groupe NASH+F3 mais non retrouvés après ajustement sur le poids.

Il n'y avait pas de différence significative de diabète ni de syndrome métabolique entre les 2 groupes.

Le score FIB-4 et NFS n'étaient pas différents d'un groupe à l'autre. Il n'y avait pas non plus de différence significative de patients en post-chirurgie bariatrique même après ajustement sur le poids.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des groupes NAFL avec surveillance simple (NAFL/SS) et NAFL avec fibrose avancée (NAFL+F3) définie par le Fibroscan

Caractéristiques	Groupe NAFL/SS N= 84	Groupe NASH+F3 N=21	P- value ¹	P- value ²
Sexe			0.51	0.5
Homme	19 (22.6%)	8 (38.1%)		
Femme	65 (77.4%)	13 (61.9%)		
Âge (an)	47.0 (33.8-55.0)	38.0 (31.0-49.0)	0.43	0.4
Poids (kg)	95.7 (81.9 - 112.8)	111.7 (93.0-148.6)	0.06	0.07
IMC (kg/m²)	35.4 (30.4-40.9)	41.0 (35.4-55.4)	0.06	0.07
IMC en classe			0.41	0.13
inférieur à 25	5 (6.2%)	0 (0%)	0.96	1.0
entre 25 et 30	15 (18.5%)	3 (14.3%)	0.96	1.0
entre 30 et 35	19 (23.5%)	2 (9.5%)	0.51	0.23
entre 35 et 40	17 (20.9%)	3 (14.3%)	0.96	1.0
Supérieur à 40	25 (30.9%)	13 (61.9%)	0.06	0.13
TT (cm)	109.0 (100.0-119.0)	121.5 (106.8-148.0)	0.04	0.77*
TH (cm)	120.5 (108.8-129.3)	143.0 (128.8-151.3)	0.02	0.13*
RTH H(>0,9)	10 (100%)	3 (75%)	0.58	1.0*
RTH F(>0,8)	41 (97.7%)	8 (100%)	1	1.0*
MG (%)	39.8 (27.1-52.6)	54.0 (40.9-74.4)	0.08	0.07
MM (%)	55.1 (47.6-63.1)	61.6 (54.4-69.5)	0.08	0.63
Diabète	43 (51.1%)	10 (47.6%)	1	1.0
Hyperglycémie à jeun	3 (7.7%)	1 (9.1%)	1	1.0
Intolérance au glucose	7 (8.5%)	2 (9.5%)	1	1.0

Tableau 8 : suite

HbA1c moyen	6.4 (5.7-8.3)	6.7 (5.8-8.4)	0.96	1.0
Traitement AGLP1	17 (20.5%)	3 (14.3%)	0.96	0.78
Autres FDRCV (*)	78 (93.9%)	19 (90.5%)	0.96	1.0
Smet	48 (57.1%)	14 (66.7%)	0.85	0.68
MCV (**)	11 (13.1%)	2 (9.5%)	1	1.0
Tg (g/l)	1.2 (0.9-1.8)	1.3 (0.9-1.9)	0.96	1.0*
HDLc (g/l)	0.4 (0.4-0.5)	0.4 (0.3-0.4)	0.08	0.13*
LDLc (g/l)	0.9 (0.8-1.2)	0.9 (0.8-1.3)	1.0	1.0*
ASAT > 32 (UI/l)	10 (12.2%)	6 (28.6%)	0.31	0.07
ALAT > 33 (UI/l)	12 (14.6%)	7 (33.3%)	0.23	0.13
FLI >60	67 (87.0%)	20 (100%)	0.35	0.15
NFS >-1,455	35 (42.7%)	13 (61.9%)	0.43	0.13
FIB- 4 > 1,3	7 (8.5%)	3 (14.3%)	0.79	0.16
Fibroscan > 7,9 (kPa)	0 (0%)	21 (100%)	0.004	1.0
Stéatose échog.	45 (77.6%)	14 (77.8%)	1	1.0
Inactivité physique	46 (56.8%)	13 (61.9%)	1	1.0*
OH>100g/sem	1 (1.2%)	2 (9.5%)	0.32	0.13
Après chirurgie bariatrique	13(15.5%)	2 (9.5%)	0.96	0.78*

Note : quantitative variable = médian (Interquartile range), Qualitative variable = n (%)

¹ P-valeur corrigée permettant de prendre en compte la multiplicité des tests

² P-valeur ajustée (sur âge, sexe et poids*) et corrigée permettant de prendre en compte la multiplicité des tests

DISCUSSION

Description de population et prévalences

Dans ce travail, nous sommes en présence d'une population dysmétabolique avec plus de la moitié des patients présentant un syndrome métabolique, plus de la moitié un diabète de type 2 et un IMC médian correspondant à une obésité. La nette prédominance féminine dans cette étude fait écho à une prévalence des maladies

métaboliques plus importante chez les femmes à la Réunion que ce soit pour le diabète de type 2 ou pour l'obésité. En effet, 10.1 % de femmes versus 8.5% d'hommes dans la population réunionnaise sont concernées par un diabète de type 2 et 14% versus 8 % par une surcharge pondérale. Une autre caractéristique intéressante de cet échantillon de population est l'âge relativement jeune avec une moyenne de 47 ans. Il s'agit également d'une particularité réunionnaise dont le taux d'obésité est supérieur au taux métropolitain avant 45 ans (12% versus 8 %) et dont l'entrée dans le diabète est plus précoce (5% entre 35-44 ans) (5,62).

Dans notre population en surpoids ou obèse (IMC >25kg/m², N=131), la prévalence de la NAFLD est de 83,9% et celle de la NASH avec fibrose avancée de 42,8% ou 16% selon la définition utilisée. Parmi les patients avec un IMC >40kg/m², 100% avaient une NAFLD, 57,8% une fibrose avancée selon la définition utilisant les scores, près de 29% sur la définition utilisant le Fibroscan. Dans les études antérieures, la prévalence de la NAFLD dans la population obèse a été estimée entre 60 et presque 80% (67). Nabi O. et al. décrit une prévalence de 79,7% dans une population française obèse dont 2,5% avec une fibrose avancée (68). Brooks V Udelsman et al. a retrouvé dans une population de plus de 2500 patients en pré-chirurgie bariatrique avec un IMC moyen supérieur à 40 kg/m², une prévalence de NAFLD de 61,7% dont 7,5% avec fibrose avancée (69). Dans notre échantillon principalement obèse, la prévalence de la NAFLD semble légèrement supérieure à celle de la France métropolitaine et très nettement supérieure en ce qui concerne les patients avec obésité morbide. De même, la prévalence de fibrose avancée est nettement plus élevée que la moyenne nationale. Ceci peut s'expliquer par la présence de plus de 30 % de notre échantillon avec une obésité de grade 3 mais là encore les chiffres sont plus élevés que les études antérieures sur les populations en obésité morbide. La présence d'un diabète et/ou d'un syndrome métabolique associé, facteurs de risque de NAFLD accélérant la progression vers la NASH, peut également expliquer ces chiffres plus élevés (16,58,67). Le risque d'hépatopathie chronique avancée augmente avec le nombre de facteurs de risque métaboliques (29).

L'obésité et ses paramètres la définissant sont les facteurs de risque principaux de NAFLD. Dans notre population réunionnaise, l'IMC médian, le poids médian, le TT et le pourcentage de MG sont significativement plus élevés dans le groupe NAFLD. De

plus, un IMC > 40kg/m² est non seulement un facteur de risque de NAFLD mais également de NASH avec fibrose avancée même si ces résultats sont à la limite de la significativité. Dans ce sens, le pourcentage d'inactivité physique est significativement plus élevé même après ajustement sur le sexe, l'âge et le poids dans le groupe NAFLD en faisant un facteur de risque à part entière déjà décrit dans des études antérieures (18,19). A contrario, un IMC < 30 kg/m² est significativement plus fréquent chez les patients non NAFLD. Plus encore que l'obésité globale ou l'adiposité abdominale, c'est l'adiposité viscérale qui semble intéressante à évaluer du fait du lien direct avec la survenue de maladies métaboliques et la NAFLD n'y fait pas exception. La quantité de graisse viscérale est directement corrélée au risque de NAFLD (70,71). L'intégration de cette mesure dans le parcours de soin des patients dysmétaboliques semble tout à fait indiquée notamment à l'aide de technique comme l'absorptiométrie biphotonique (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA).

Dans l'étude de revues systématique de Younossi et al. regroupant 80 études dans 20 pays différents soit près de 50000 patients diabétiques, la prévalence mondiale de la NAFLD était de 55,5% dont 17% de fibrose avancée (9 études avec biopsies). C'est au niveau européen que l'on trouve la prévalence de NAFLD la plus élevée à 68% dans la population diabétique (16). Dans l'étude française de Nabi et al., la prévalence de la NAFLD dans la population diabétique de type 2 était de 61,1% et de la fibrose avancée de 7,6% (68). Dans notre population réunionnaise diabétique, 78% avait une NAFLD et 43,2% ou 13 % une fibrose avancée. Là encore les chiffres sont au-dessus de la prévalence mondiale et nationale pour la NAFLD et nationale pour la fibrose avancée.

Une association forte entre la NAFLD et le SMet a été démontrée à l'échelle mondiale dans une revue systématique de plusieurs études avec une prévalence de SMet chez des patients NAFLD de 34% en Asie, 62% en Europe, 33% aux États-Unis (1). Une prévalence en France de fibrose avancée était évaluée à 3,5% dans une population avec syndrome métabolique (67). Dans notre échantillon, près de 62% des patients avec NAFLD avaient un SMet correspondant aux données européennes. Nous avons cependant une prévalence de fibrose avancée de 52% ou 17% selon la définition au sein des patients avec syndrome métabolique ce qui est là encore beaucoup plus élevé que la moyenne nationale probablement du fait que la

plupart des patients possédaient plusieurs critères du syndrome métabolique. En effet, plusieurs études ont démontré que plus le patient présentait de critères définissant le syndrome métabolique, plus le risque de fibrose avancée était important (1).

Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas objectivé plus de diabète dans le groupe NAFLD en comparaison avec le groupe non NAFLD. Ceci peut peut-être s'expliquer par la présence dans notre population d'autres facteurs de risque de NAFLD comme l'obésité.

Il est intéressant de noter également la différence du nombre de patients après chirurgie bariatrique significativement plus important dans le groupe sans NAFLD après ajustement sur le poids. De même, il y avait moins de patients post-chirurgie bariatrique dans le groupe avec fibrose F3 quelle que soit la définition utilisée même si la différence n'était pas significative probablement du fait de petits effectifs. Ces chiffres sont concordants avec les études antérieures qui démontrent l'efficacité de la chirurgie bariatrique sur la NAFLD quel que soit le stade de la maladie. En effet, la perte de poids est le traitement de référence de première intention de la NAFLD. L'amélioration du profil histologique hépatique peut s'observer après une perte de poids d'au moins 10% (72). Cependant, un nombre restreint de patients atteint cet objectif et le maintient dans le temps avec une prise en charge médicale seule (53). La faible efficacité de cette stratégie thérapeutique a conduit à trouver des alternatives dont fait partie la chirurgie bariatrique permettant une perte de poids significative et durable. Elle permet une résolution de la NASH à hauteur de 85% à un an et confirmés 5 ans après dans les études menées par Lassailly et al. que ce soit avec le CCG ou l'anneau gastrique (50,51).

De plus, la prise d'un analogue du GLP1 ne semble pas influencer la présence d'une NAFLD dans notre cohorte. Des études avaient en effet démontré son efficacité sur l'amélioration histologique du foie chez les patients avec NAFLD même si l'indication reste celle de la prise en charge d'un diabète (54). Ceci peut probablement s'expliquer par le faible effectif de patients sous analogue du GLP1 dans notre population.

Stratégie de dépistage de la fibrose avancée

En ce qui concerne les comparaisons des groupes NAFL/SS et NASH+F3, nous avons initialement décidé d'utiliser le Fibroscan comme outil de dépistage de la

fibrose avancée (*tableau 8*). En effet, l'ayant à notre disposition, nous avons considéré, dans un premier temps, la mesure directe de l'élasticité du tissu hépatique chez des patients ayant une suspicion de stéatose comme étant plus fiable que les scores, reflet indirect de l'état hépatique. Dans les études antérieures qui comparent ces deux outils utilisés séparément sur des populations avec fibrose avancée confirmées histologiquement, l'élastographie impulsionnelle présentait de meilleurs résultats en termes d'Aire sous la courbe (AUC) que les scores clinico-biologiques seuls mais une spécificité un peu moindre (26,73). Avec cette définition, la prévalence de la fibrose avancée dans notre cohorte réunionnaise de 14,5% était nettement plus importante que les chiffres déjà publiés sur le sujet. De plus, en comparant nos deux groupes, il n'y avait pas plus de score NFS ou FIB-4 en faveur d'un risque intermédiaire ou élevé de fibrose avancée dans le groupe NASH+F3 comme il était attendu (pour le score NFS > 1,455, 42.7% dans le groupe NAFL/SS versus 61.9% dans le groupe NASH+F3 ; pour le FIB-4 > 1,3, 8.5% versus 14.3%).

Devant cette incohérence, nous avons repris les données de la littérature comparant les deux méthodes non invasives utilisées séparément puis en association. Les résultats sur la spécificité et la sensibilité étaient nettement en faveur d'une utilisation en association, la spécificité et la VPP sur chaque outil utilisé seul étant faible augmentant ainsi le risque de faux positifs. Dans une étude de Petta et al. étudiant 741 patients ayant bénéficié d'une confirmation histologique de l'état hépatique, la comparaison des scores NFS, FIB-4, élastographie et des techniques associées étaient nettement en faveur de l'association scores et élastographie avec une meilleure sensibilité et spécificité (73). Une autre étude de près de 150 patients a comparé chaque méthode de dépistage seule et en association ainsi qu'une approche en 2 étapes, NFS puis élastographie si NFS en faveur d'un risque intermédiaire ou élevé de fibrose avancée. Les résultats étaient en faveur de la méthode en 2 étapes qui réduisait considérablement le nombre de patients qui nécessitaient une biopsie tout en étant prédictif de la fibrose avancée avec une bonne spécificité et sensibilité (74). Dans les diagrammes diagnostiques de l'ADA et des sociétés européennes, il est conseillé d'utiliser les scores clinico-biologiques en première intention du fait de leur meilleure spécificité puis s'ils sont en faveur d'un risque intermédiaire ou élevé, l'élastographie est nécessaire pour confirmer la suspicion (9,36). L'AFEF affirme que si le résultat d'une méthode non invasive de dépistage de la fibrose est bas (scores ou élastographie) cela suffit pour affirmer

l'absence de fibrose avancée du fait d'une VPN élevée. A l'inverse, si le résultat de ces mesures est en faveur d'un risque intermédiaire ou élevé, il doit être confirmé par une autre méthode non_invasive. Cette association permettrait d'augmenter la VPP jusqu'à 80 à 85% (29).

Nous avons alors défini le risque de fibrose avancée selon les scores clinico-biologiques (*tableau 7*) en suivant la démarche diagnostique proposée par les sociétés savantes. La prévalence de NASH+F3 utilisant les scores seuls était de près de 40% de notre échantillon et parmi ces patients, 13 avaient un Fibroscan pathologique soit une prévalence de la fibrose avancée réduite à 11,3 % dans l'ensemble de notre population avec stéatose hépatique. Ces chiffres restent bien au-dessus des valeurs nationales, européennes et mondiales faisant de la population réunionnaise dysmétabolique une population bien plus à risque de fibrose avancée. Toutefois, ceci peut, en partie, avoir été surestimé par l'utilisation du score NFS dans toute notre population dont plus de la moitié était diabétique. Or, l'AFEF dans ses dernières recommandations de juillet 2020, ne conseille pas l'utilisation de ce score dans les populations diabétiques, la composante diabète/hyperglycémie à jeun ayant un poids important dans la formule et surévaluant le risque de fibrose avancée (29). Il pourrait être intéressant de comparer la performance de ces 2 scores séparément dans notre population.

Une autre information méritant d'être soulignée en comparant ces deux groupes est le fait qu'il n'y avait pas plus de Fibroscan en faveur d'une fibrose avancée dans le groupe NASH+F3 et que 14% des patients avec stéatose avaient des scores normaux mais un Fibroscan en faveur d'un risque intermédiaire (5 patients sur 8) ou élevé (3 patients sur 8) de fibrose avancée. Ce qui signifie, selon les recommandations, que ces patients n'auraient pas dû bénéficier de l'élastographie impulsionnelle qui était cependant pathologique. Ces patients faux_-négatifs sont le reflet du manque de sensibilité des scores clinico-biologiques. ^À A partir de là, pour confirmer la reproductibilité des données antérieures sur la performance de ces outils de dépistage dans notre population, il serait nécessaire d'obtenir le profil histologique de tous les patients à l'aide de ponction-biopsie ce qui pourrait faire l'objet d'une autre étude. Cela peut également s'expliquer par la présence éventuelle d'autres hépatopathies chroniques non connues initialement s'associant à la stéatose induisant une fibrose observée à l'élastographie non en lien avec la NAFLD.

De plus, une autre notion qui nous a posés difficultés dans ce travail est la notion de seuil. En effet, il n'existe pas de consensus sur les seuils utilisés définissant, pour les scores comme l'élastographie hépatique, le risque intermédiaire et élevé de fibrose avancée (*Tableau 1*). Dans notre étude, nous avons utilisé les seuils utilisés par les sociétés européennes et françaises du risque intermédiaire pour définir la fibrose avancée. En faisant cela, nous avons inclus les patients appartenant à la « zone grise » c'est-à-dire, ceux dont les scores et/ou l'élastographie hépatique appartiennent à la zone de risque intermédiaire ne permettant pas d'affirmer ou d'infirmier le risque de fibrose avancée. Il s'agit, selon les sociétés françaises et européennes, d'un résultat d'élastographie impulsionnelle compris entre 7,9 kPa et 9,6 kPa, d'un score NFS compris entre -1,455 et 0,676 et d'un score FIB-4 compris entre 1,3 et 2,67. Dans les études antérieures, ces seuils ne sont jamais identiques ce qui rend la comparaison de leurs résultats aux nôtres difficiles.

Dans les diagrammes diagnostiques proposés par les sociétés expertes, les résultats de scores appartenant à la zone intermédiaire sont traités de la même façon que ceux appartenant à la zone de risque élevé. En ce qui concerne l'élastographie, un résultat en faveur d'un risque intermédiaire doit être contrôlé à 6-12 mois voire envisager une ponction-biopsie hépatique (PBH).

Ce qui nous amène à discuter de la place de la PBH dans cette démarche de dépistage. En effet, il s'agit de la seule méthode permettant un diagnostic de la NAFLD quel que soit le stade d'évolution. Les méthodes non_invasives sont à utiliser en première intention afin de réduire au maximum le nombre de PBH, geste invasif et non sans risque. Mais les sociétés expertes n'ont pas tout à fait le même discours sur les indications. L'ADA propose de discuter sa réalisation dans les cas de risque élevé +/- intermédiaire de fibrose avancée déterminé par les méthodes non invasives (36). Les sociétés européennes préconisent une confirmation histologique si suspicion de fibrose avancée ou d'une cirrhose avec les méthodes non_invasives selon le contexte clinique (9). L'AFEF restreint l'utilisation de la PBH à la cirrhose, au doute étiologique et aux essais cliniques (29). Dans notre travail, nous n'avons pas de confirmation histologique de ces cas_là ce qui serait intéressant à observer à visée exploratoire.

Les points forts de l'étude sont le fait que ce soit la première étude épidémiologique

concernant la NAFLD et ces stades évolutifs permettant de comparer la prévalence de la maladie aux données nationales, européennes et mondiales dans la population réunionnaise particulièrement dysmétabolique. De plus, tous les patients avaient bénéficié de la réalisation d'une élastographie par le même opérateur, dans les mêmes conditions.

Les limites de cette étude sont qu'il s'agit d'une étude rétrospective et que la cohorte ne soit pas représentative de la population générale car atteinte de troubles métaboliques. De plus, il y a un biais de sélection du fait d'un recrutement réalisé dans le secteur hospitalier sélectionnant potentiellement des patients plus compliqués sur le plan médical. Toutefois, les patients recrutés étaient pour la plupart soit en cours de parcours pré-chirurgie bariatrique ou de module d'éducation thérapeutique pour les patients diabétiques, hospitalisation qui s'adresse à des patients stables sur le plan somatique. Il serait intéressant d'étendre ces recherches sur un échantillon de la population générale. Enfin, le diagnostic de la NAFLD et des différents stades évolutifs était uniquement réalisé à l'aide de mesures non invasives. Les patients ne bénéficiaient pas de ponction-biopsie hépatique ne permettant pas la confirmation histologique de la maladie.

CONCLUSION

En conclusion, la prévalence de la NAFLD et de la fibrose avancée est dans l'ensemble plus élevée que la prévalence nationale voire européenne ou mondiale que ce soit dans la population obèse, diabétique ou avec un syndrome métabolique. Les patients avec NAFLD sont plus obèses et plus sédentaires. Une obésité morbide (IMC >40kg/m²) semblent être plus à risque de NAFLD et de NASH avec fibrose avancée et ceux avec un IMC <30kg/m² moins à risque de NAFLD.

La population réunionnaise avec les spécificités de son profil métabolique doit faire l'objet de toutes les attentions quant au dépistage de cette maladie et au suivi du fait du risque important d'évolution vers les stades sévères et les complications.

III. PERSPECTIVES

Notre travail a mis en évidence une prévalence importante de la NAFLD et notamment de la fibrose avancée dans la population réunionnaise dysmétabolique. A partir de là et afin d'améliorer la prise en charge de ces patients, nous nous sommes interrogés sur une démarche de dépistage de la NAFLD qui puisse

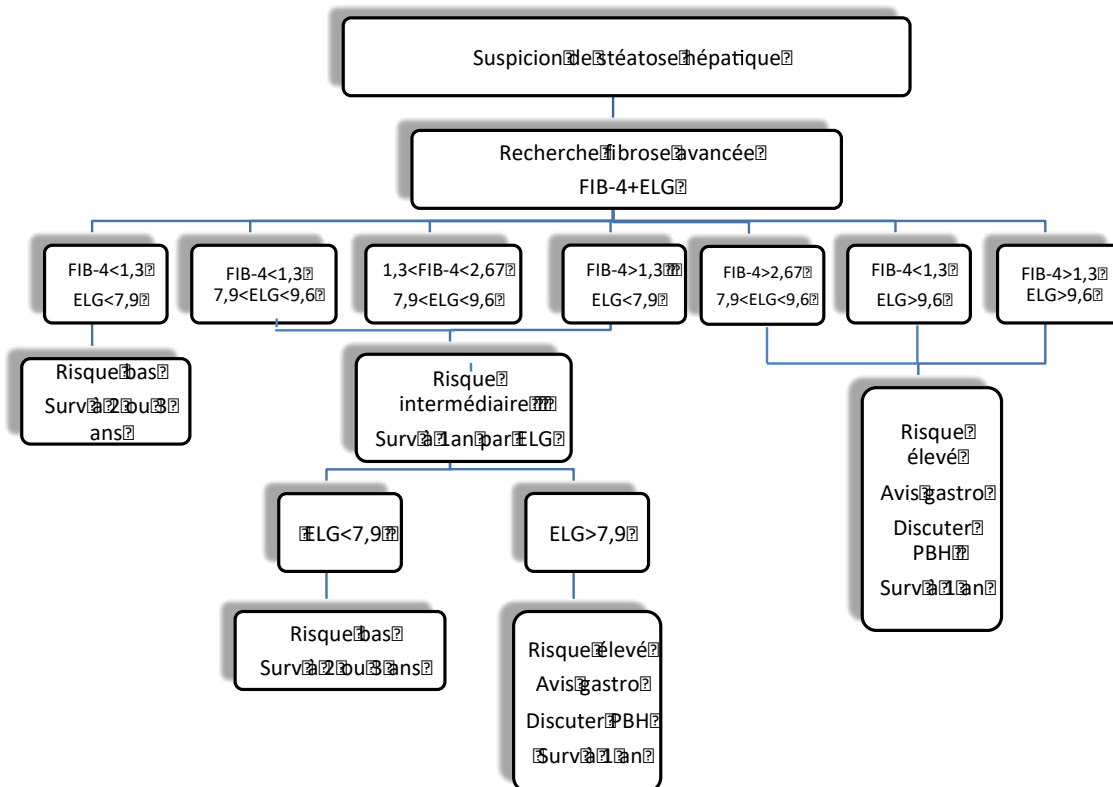
s'intégrer dans notre parcours de soin en ayant une sélection optimale des patients avec suspicion de fibrose avancée pour pouvoir les adresser pour la suite de la prise en charge à nos collègues gastro-entérologues. Le but est de dépister les patients le plus tôt possible dans l'évolution naturelle de la NAFLD afin de mettre en place un suivi adapté et d'éviter ou de diagnostiquer précocement les complications.

En premier lieu, nous avons décidé de ne pas utiliser le score NFS dans notre population dysmétabolique au vu du nombre de patients diabétiques importants à la Réunion dont certains non connus au moment de l'hospitalisation, le dépistage ayant lieu dans le même temps hospitalier que celui de la NAFLD. Il est donc plus judicieux de privilégier le FIB-4.

Ayant à disposition facilement l'élastographie impulsionnelle et devant son caractère peu invasif, nous avons décidé de l'utiliser dans le même temps hospitalier en association au score FIB-4. Cela limitera le nombre de consultations et le manque d'observance dont le risque augmente avec la multiplicité des rendez-vous. Or, il n'y a pas de diagramme diagnostique recommandé expliquant la conduite à tenir lorsque ces outils sont utilisés en association. Nous avons donc travaillé sur la réalisation de ce diagramme afin de définir une conduite à tenir claire et précise dans chaque situation. Ces dernières sont résumées dans la *figure 5*.

La place de la PBH sera à discuter avec nos collègues gastro-entérologues selon le contexte clinique du patient. Il semble y avoir, en effet, peu d'intérêt à aller jusqu'à la biopsie chez des patients avec fibrose avancée (hors cirrhose) ayant un projet de chirurgie bariatrique qui améliorera de toute façon son profil hépatique. Mais il pourrait être intéressant, dans un contexte exploratoire, de la réaliser à la fois chez les patients à risque élevé et intermédiaire de fibrose avancée afin d'évaluer la performance des méthodes non_invasives utilisées en association dans notre population.

Figure 5 : Proposition de diagramme diagnostique et suivi de la fibrose avancée chez les patients avec suspicion de stéatose hépatique. ELG : élastographie impulsionnelle (kPa), surv : surveillance, PBH : ponction-biospie hépatique



IV. CONCLUSION

Dans un contexte d'épidémie mondiale de maladie métabolique, la NAFLD est un véritable problème de santé publique. C'est l'hépatopathie la plus fréquente au niveau mondial. La population réunionnaise présente une prédisposition pour les maladies métaboliques particulièrement importante et la NAFLD ne fait pas exception. La prévalence de cette hépatopathie chronique et surtout de la fibrose avancée associée est nettement supérieure aux valeurs nationales voire européennes et mondiales dans la population dysmétabolique réunionnaise. Il est donc essentiel d'évaluer leur profil hépatique au cours du parcours de soin à l'aide de méthodes non_invasives pour mettre en place une prise en charge et une surveillance adaptée et ainsi éviter l'évolution vers les complications.

ANNEXE I :

Test de RICCI GAGNON d'auto-évaluation de l'activité physique quotidienne (sources : onaps.fr)

TEST D'AUTO EVALUATION

(D'après J. Ricci et L. Gagnon, université de Montréal, modifié par F. Laureyns et JM. Séné)

Le questionnaire d'auto-évaluation permet de déterminer votre profil : inactif, actif ou très actif ?

Calculez en additionnant le nombre de points (1 à 5) correspondant à la case cochée à chaque question.

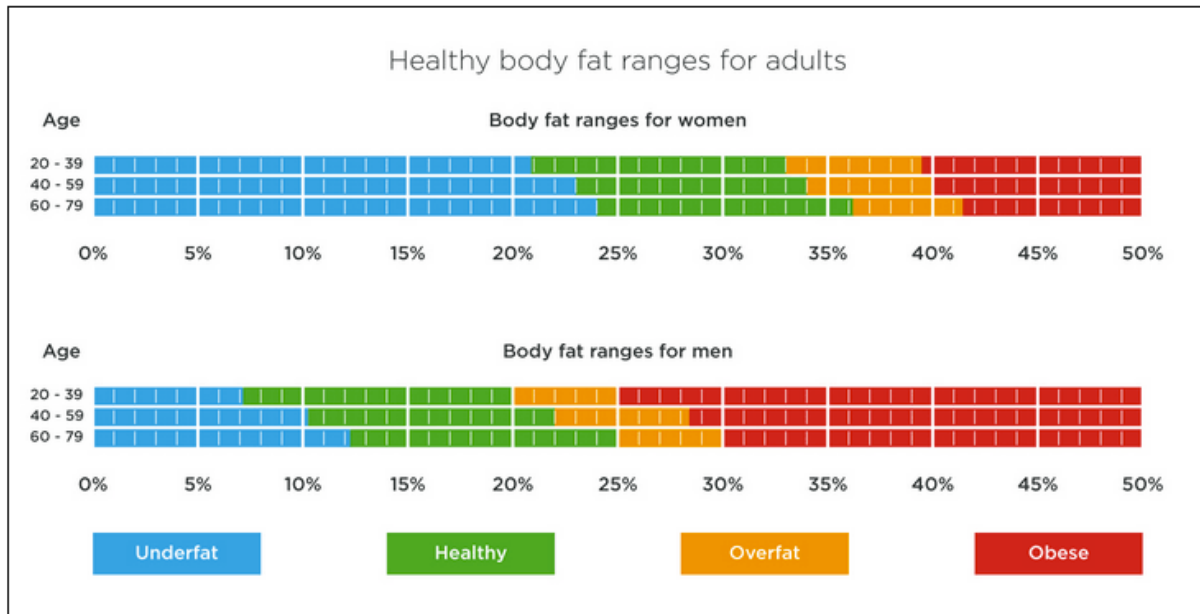
	POINTS					SCORES
	1	2	3	4	5	
(A) COMPORTEMENTS SEDENTAIRES						
Combien de temps passez-vous en position assise par jour (loisirs, télé, ordinateur, travail, etc.) ?	+ de 5 h	4 à 5 h	3 à 4 h	2 à 3 h	Moins de 2 h	
Total (A)						
(B) ACTIVITES PHYSIQUES DE LOISIR (DONT SPORTS)						
Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ?	Non				Oui	
A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	1 à 2 fois / mois	1 fois/ semaine	2 fois/ semaine	3 fois/ semaine	4 fois/ semaine	
Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	Moins de 15 min	16 à 30 min	31 à 45 min	46 à 60 min	Plus de 60 min	
Habituellement comment percevez-vous votre effort ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile.	1	2	3	4	5	
Total (B)						
(C) ACTIVITES PHYSIQUES QUOTIDIENNES						
Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	Légère	Modérée	Moyenne	Intense	Très intense	
En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménages, etc. ?	Moins de 2 h	3 à 4 h	5 à 6 h	7 à 9 h	Plus de 10 h	
Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	Moins de 15 min	16 à 30 min	31 à 45 min	46 à 60 min	Plus de 60 min	
Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	Moins de 2	3 à 5	6 à 10	11 à 15	Plus de 16	
Total (C)						
Total (A)+(B)+(C)						

RESULTATS

Moins de 18 : Inactif
Entre 18 et 35 : Actif
Plus de 35 : Très actif

ANNEXE II :

Guide d'interprétation de la MG en fonction du sexe et de l'âge pour un bio-impédancemètre de type TANITA®. (source : <https://tanita.fr/aide-et-guides/comprendre-vos-mesures>)



BIBLIOGRAPHIE

1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: *Hepatology*. *Hepatology*. juin 2019;69(6):2672-82.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: *HEPATOLOGY*, Vol. XX, No. X 2016. *Hepatology*. juill 2016;64(1):73-84.
3. Quilliot D, Bohme P, Ziegler O. La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement. *PostU 2011-FMC Hépatogastroentérologie Paris*. :35-46.
4. Boursier J. NASH (recommandations EASL). *PostU 2019-Paris FMC Hépatogastroentérologie*. :8.
5. Favier F, Jausse I, Moullec NL, Debussche X, Boyer M-C, Schwager J-C, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract*. mars 2005;67(3):234-42.
6. Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *Presse Médicale*. déc 2019;48(12):1468-83.
7. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2063-72.
8. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2013;10(6):330-44.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study, of Diabetes (EASD) et European Association for the Study of Obesity (EASO). Recommandations de Pratique Clinique de EASL – EASD-EASO sur la prise en charge de la stéatopathie métabolique. *J Hepatol*. 2016;64:16.
10. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. févr 2018;2(2):199-210.
11. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis: Dulai et al. *Hepatology*. mai 2017;65(5):1557-65.
12. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn W-K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease: *Hepatology*. *Hepatology*. mars 2014;59(3):1174-97.
13. Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Mechanisms in endocrinology: Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. août 2013;169(2):R27-37.
14. Engin A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: Engin AB, Engin A, éditeurs. *Obesity and Lipotoxicity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 25 sept 2020]. p. 443-67. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 960).
15. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 2018;30(10):1103-15.
16. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. oct 2019;71(4):793-801.

17. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. sept 2012;56(3):943-51.
18. Ait Boudaoud A, Rives-Lange C, Perregaux JF, Radu A, Messenger-Josipowicz D, Barsamian C, et al. Interventions nutritionnelles dans la prise en charge de la stéatose et la stéatohépatite non alcoolique. *Presse Médicale*. déc 2019;48(12):1496-501.
19. Alferink LJ, Kieffe-de Jong JC, Erler NS, Veldt BJ, Schoufour JD, de Kneegt RJ, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut*. juin 2019;68(6):1088-98.
20. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. févr 2018;68(2):268-79.
21. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A Protein-Truncating *HSD17B13* Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 22 mars 2018;378(12):1096-106.
22. Kozlitina J. Genetic Risk Factors and Disease Modifiers of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. mars 2020;49(1):25-44.
23. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2019;50(2):144-58.
24. Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. *Clin Gastroenterol Hepatol*. janv 2019;17(2):296-306.
25. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med* [Internet]. févr 2019 [cité 24 sept 2020];11(2).
26. Wong VW-S, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL-H, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2018;15(8):461-78.
27. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2014;40(10):1209-22.
28. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases: *Hepatology*, Vol. XX, No. X, 2017. *Hepatology*. janv 2018;67(1):328-57.
29. Boursier J, De Ledinghen V. Recommandations pour le diagnostic et le suivi des maladies chroniques du foie, Association Française pour l'Étude du Foie. juill 2020;45-65.
30. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. avr 2019;156(5):1264-1281.e4.
31. Zhou J-H, Cai J-J, She Z-G, Li H-L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 21 mars 2019;25(11):1307-26.
32. Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatol Baltim Md*. mars 2013;57(3):1182-91.

33. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy: Cassinotto et al. *Hepatology*. juin 2016;63(6):1817-27.
34. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Roentgenol*. janv 2020;214(1):W20-6.
35. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mars 2019;17(4):630-637.e8.
36. Younossi Z. NASH, The overlooked Complication of Type 2 Diabetes, Webcast présenté à; 2019 juin; 79^{ème} congrès scientifique de l'ADA.
37. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2015;13(4):643-654.e1-9; quiz e39-40.
38. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *J Clin Exp Hepatol*. juin 2020;10(3):245-54.
39. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 sept 2019;179(9):1262.
40. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. avr 2012;55(4):885-904.
41. Andersen T, Gluud C, Franzmann M-B, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. mars 1991;12(2):224-9.
42. Biolato M, Manca F, Marrone G, Cefalo C, Racco S, Miggiano GA, et al. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 28 janv 2019;25(4):509-20.
43. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 mai 2018;24(19):2083-94.
44. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. juill 2017;37(7):936-49.
45. Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. janv 2014;34(1):129-35.
46. Mitchell T, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Ching H, et al. Type and Pattern of Alcohol Consumption is Associated With Liver Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1484-93.
47. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-

- analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat: Exercise for visceral fat. *Obes Rev.* janv 2012;13(1):68-91.
48. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* mars 2017;68:119-32.
49. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* juill 2012;57(1):157-66.
50. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L-C, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* oct 2020;159(4):1290-1301.e5.
51. Lassailly G, Caiazzo R, Gnemmi V, et. Regression of Fibrosis after Disappearance of Nash in Morbidly Obese Patients: A Prospective Bariatric Surgery Cohort with Sequential Liver Biopsies. *Hepatology.* 2018;(68).
52. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 5-Year Controlled Longitudinal Study. *Ann Surg.* nov 2014;260(5):893-9.
53. NtandjaWandji LC, Baud G, Lassailly G. Quelle place pour la chirurgie bariatrique dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ? *Presse Médicale.* déc 2019;48(12):1502-6.
54. Cholankeril R, Patel V, Perumpail B, Yoo E, Iqbal U, Sallam S, et al. Anti-Diabetic Medications for the Pharmacologic Management of NAFLD. *Diseases.* 3 oct 2018;6(4):93.
55. Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis: *HEPATOLOGY*, Vol. XX, No. X, 2015. *Hepatology.* nov 2015;62(5):1417-32.
56. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 6 mai 2010;362(18):1675-85.
57. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* juill 1980;55(7):434-8.
58. Younossi ZM, Henry L, Bush H, Mishra A. Clinical and Economic Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* févr 2018;22(1):1-10.
59. Petit M, Nilor J.P, Rapport d'information de l'Assemblée Nationale [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/om/l15b2502_rapport-information#_Toc256000014
60. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, Fosse-Edorh S. Evolution de la prévalence et de l'incidence du diabète en France entre 2010 et 2017. *Les Rencontres de santé publique France*; 2019.
61. Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>

62. ARS OI (Agence de santé océan Indien) : Balicchi J, Cire OI (Cellule d'intervention en région océan Indien de Santé publique France) : Balleydier E, et al., ORS OI (Observatoire régional de la santé océan Indien) : Bardot M, et al. Situation sanitaire Réunion et Mayotte. janv 2017;
63. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. 4 avr 2013;34(02):169-84.
64. Almeida NS, Rocha R, Cotrim HP, Daltro C. Anthropometric indicators of visceral adiposity as predictors of non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Hepatol*. 27 oct 2018;10(10):695-701.
65. Benites-Zapata VA, Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High waist-to-hip ratio levels are associated with insulin resistance markers in normal-weight women. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. janv 2019;13(1):636-42.
66. Bosomworth J N. Obésité centrale malgré un poids normal, les dangers particuliers de la taille toxique. *Can Fam Physician*. juin 2019;(65 (6)).
67. Vallet-Pichard A, Parlati L, Pol S. Épidémiologie de la stéato-hépatite non alcoolique. Étendue du problème et son impact sur la santé publique. *Presse Médicale*. déc 2019;48(12):1459-67.
68. Nabi O., Lacombe K, Boursier J. Posters (Abstracts 301–2389). *Hepatology*. oct 2018;68(S1):184-1353.
69. Udelsman BV, Corey KE, Lindvall C, Gee DW, Meireles OR, Hutter MM, et al. Risk factors and prevalence of liver disease in review of 2557 routine liver biopsies performed during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. juin 2019;15(6):843-9.
70. Shida T, Akiyama K, Oh S, Sawai A, Isobe T, Okamoto Y, et al. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. avr 2018;53(4):535-47.
71. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 28 juill 2014;20(28):9330-7.
72. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):367-378.e5.
73. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. mai 2015;35(5):1566-73.
74. Chan W-K, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis. *Hepatol Int*. oct 2015;9(4):594-602.

Évaluation de la prévalence de la stéatose hépatique et de la stéatohépatite non alcoolique chez les patients asymptomatiques dysmétaboliques hospitalisés dans le service d'endocrinologie CHU Saint Pierre de novembre 2018 à mai 2019.

Résumé

Introduction :

La NAFLD est aujourd'hui un problème de santé publique mondial dans un contexte de croissance des maladies métaboliques, surtout à La Réunion. Elle est l'expression hépatique de ces troubles. L'objectif était d'évaluer la prévalence de la NAFLD et de ses stades évolutifs chez des patients dysmétaboliques à la Réunion puis d'observer les caractéristiques des patients suspects de NAFLD et de fibrose avancée.

Méthode :

Une analyse rétrospective de patients dysmétaboliques admis au CHU de St PIERRE a été réalisée. Ils ont bénéficié d'un bilan clinico-biologique, d'une échographie abdominale et d'un Fibroscan pour pouvoir les répartir dans les groupes non NAFLD, NAFLD, NASH associée à une fibrose avancée (NASH+F3) et NAFL sans fibrose avancée (NAFL/SS). La fibrose avancée était définie à l'aide des scores clinico-biologiques ou du Fibroscan.

Résultats :

145 patients ont été inclus. La prévalence de la NAFLD dans la population obèse était de 83,9% et celle de la fibrose avancée de 42,8 ou 16% selon la définition. Dans la population diabétique, 78% avait une NAFLD et 43% ou 13 % une fibrose avancée. Dans la population avec syndrome métabolique, 85,5% avait une NAFLD et 52% ou 16,7% une fibrose avancée. Elles sont toutes plus élevées que la prévalence nationale pour la NAFLD et la fibrose avancée quelle que soit la définition.

L'obésité de grade 3, la MG, le TT, le syndrome métabolique et l'inactivité physique sont significativement plus importants dans le groupe NAFLD.

Conclusion :

Dans un contexte de maladies métaboliques très présentes à la Réunion, la NAFLD ne fait pas exception avec une prévalence nettement plus élevée. Un dépistage systématique est indispensable dans le parcours de soin de ces patients.

Discipline : Endocrinologie-diabétologie-Nutrition

Mots-Clés : NAFLD, NASH, fibrose avancée, maladie métabolique, ile de la Réunion

Evaluation of NAFL and NASH's prevalence in asymptomatic patients with metabolic diseases hospitalised in the department of endocrinology CHU Saint Pierre in November 2018 to May 2019.

Abstract

Background :

Today, NAFLD is a major public health problem into the world in the context of increased metabolic disease prevalence above all in Reunion Island. It is the hepatic expression of these diseases. The aim of this work was to determine the prevalence of NAFLD and its stages in patients with metabolic diseases in Reunion Island and to observe characteristics of patients suspects of NAFLD et advanced fibrosis.

Method :

A retrospective analysis of patients with metabolic diseases hospitalized in CHU of Saint Pierre was realized. They benefited from clinico-biologic assessment, abdominal ultrasound and Fibroscan to divide them between groups NAFLD, without NAFLD, NASH with advanced fibrosis (NASH+F3) and NAFL without advanced fibrosis (NAFL/SS). Advanced fibrosis was defined with clinico-biologic scores or Fibroscan.

Results :

145 patients were included. NAFLD's prevalence in obese population from Reunion Island was to 83,9% and this of NASH with advanced fibrosis to 42,8% or 16% according to the definition. In diabetic patients, 78% had NAFLD and 43% or 13% advanced fibrosis. In population with metabolic syndrome, 85,5% had a NAFLD and 52% or 16,7% advanced fibrosis. All of these prevalences were higher than national prevalence for NAFLD and advanced fibrosis whatever the definition.

Morbid obesity, fat mass, waist circumference, metabolic syndrome and sedentarity were significantly most important in NAFLD group.

Conclusion :

In context of metabolic diseases very present in Reunion Island, NAFLD doesn't constitute an exception with a prevalence significantly higher . A systematic screening is essential in care pathway of these patients.

Discipline : Endocrinology – diabetology - nutrition

Keywords : NAFLD, NASH, advanced fibrosis, metabolic diseases, Reunion Island