

Facteurs prédictifs d'une fibrose significative dans la maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique

Predictive factors of significant fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Asma Mensi, Nesrine Krifa, Emna Bel Haj Mabrouk, Trad Nouha, Ayadi Shema, Radhouene Debbeche

Université Tunis- Manar, faculté de médecine de Tunis, service de gastro-entérologie Hôpital Charles Nicolle

RÉSUMÉ

Introduction: Le degré de fibrose est le principal facteur prédictif de morbidité et de mortalité hépatiques et extra-hépatiques au cours de la maladie de foie stéatosique associée au dysfonctionnement métabolique (MASLD). Cette fibrose devient significative lorsqu'elle atteint un stade supérieur ou égal à F2, une condition désignée par le terme « At-risk MASH ».

Objectif: Identifier les facteurs contribuant à la progression de la fibrose chez les patients atteints de MASLD.

Méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective au service d'Hépatogastroentérologie de l'Hôpital Charles Nicolle en Tunisie entre 2016 et 2022, incluant 202 patients présentant une stéatose hépatique confirmée par échographie abdominale avec au moins un facteur de risque cardiométabolique. L'évaluation de la fibrose était réalisée par Fibroscan®. Une fibrose significative était définie par une fibrose hépatique \geq F2. L'association entre les différentes variables étudiées et la fibrose significative a été évaluée à l'aide du test du Chi-deux et du test exact de Fisher.

Résultats: Un total de 202 patients atteints de MASLD a été inclus. L'âge moyen était de $56,14 \pm 10,98$ ans, avec un sex-ratio homme/femme de 0,43. La mesure moyenne de l'élasticité hépatique était de $7,36 \pm 7,18$ kPa. La répartition des stades de fibrose était comme suit: F0-F1=79,7 %, F2=5,4 %, F3=5 % et F4=9,9 %. En analyse univariée, plusieurs paramètres étaient significativement associés à la fibrose significative (\geq F2) : l'âge avancé ($p=0,028$), le diabète de type 2 ($p=0,03$), l'hypertension artérielle ($p=0,037$), l'élévation des taux d'ASAT ($p < 0,001$), d'ALAT ($p < 0,001$), de GGT ($p < 0,001$) et de glycémie à jeun ($p=0,047$). Une diminution du taux de plaquettes ($p < 0,001$), du temps de prothrombine ($p=0,001$) et du taux d'albumine ($p=0,039$) était également associée à une fibrose significative.

En analyse multivariée, l'âge > 52 ans, l'élévation des GGT (> 41 U/L), l'hypoalbuminémie (< 39 g/L) et une glycémie à jeun > 2 g/L étaient des facteurs prédictifs indépendants de fibrose significative.

Conclusion: Ces résultats montrent que l'âge avancé, l'élévation des GGT, l'hypoalbuminémie et une glycémie à jeun élevée sont associés à la fibrose significative chez les patients atteints de MASLD.

Mots clés: MASLD, fibrose hépatique, facteurs prédictifs

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), now recognized as one of the leading causes of chronic liver disease, affects more than 25% of the global population. The degree of fibrosis is the primary predictor of hepatic and extra-hepatic morbidity and mortality, becoming significant when fibrosis reaches or exceeds stage F2, a condition referred to as "At-risk MASH."

Aim: To investigate factors contributing to fibrosis progression in patients with MASLD.

Methods: We carried out a retrospective study in the Hepato-Gastroenterology Department at Charles Nicolle Hospital in Tunisia from 2016 to 2022, including 202 patients with hepatic steatosis confirmed by abdominal ultrasound with at least one cardiometabolic risk factor. Fibrosis assessment was performed using FibroScan®. Significant fibrosis was defined as hepatic fibrosis \geq F2. The association between various studied variables and significant fibrosis was assessed using the Chi-square test and Fisher's exact test.

Results: A total of 202 patients with MASLD were included. Their average age was 56.14 ± 10.98 years, with a male-to-female ratio of 0.43. The average liver stiffness measurement was 7.36 ± 7.18 kPa. The distribution of fibrosis stages was: F0-F1=79.7%, F2=5.4%, F3=5%, and F4=9.9%. In univariate analysis, several parameters were significantly associated with significant fibrosis (\geq F2): older age ($p=0.028$), type 2 diabetes ($p=0.03$), hypertension ($p=0.037$), elevated levels of AST ($p<0.001$), ALT ($p<0.001$), GGT ($p<0.001$), and fasting glucose ($p=0.047$). Lower platelet count ($p<0.001$), prothrombin time ($p=0.001$), and albumin levels ($p=0.039$) were also significantly associated with significant fibrosis. In multivariate analysis, age >52 years, elevated GGT levels (>41 U/L), hypoalbuminemia (<39 g/L), and fasting glucose >2 g/L were independent predictive factors of significant fibrosis.

Conclusion: Based on these findings, advanced age, elevated GGT, hypoalbuminemia, and increased fasting glucose levels were associated with significant fibrosis in patients with MASLD.

Key words: MASLD, Liver fibrosis, predictive factors

Correspondance

Asma Mensi

Université Tunis- Manar, faculté de médecine de Tunis, service de gastro-entérologie Hôpital Charles Nicolle

Email: asma.mensi@yahoo.fr

INTRODUCTION

La stéatopathie métabolique, actuellement désignée sous le terme de maladie du foie stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD ou Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), est devenue la principale cause de maladie hépatique chronique. Sa prévalence, qui était estimée à 25 % de la population mondiale en 2016, dépasse désormais 30 %, avec une incidence en constante augmentation [1,2]. Cette progression est étroitement liée à l'augmentation de l'obésité et des comorbidités métaboliques, notamment l'insulino-résistance, la dyslipidémie, l'obésité androïde et l'hypertension artérielle [3–5]. Outre ses implications médicales, cette hépatopathie a un impact économique majeur. En effet, elle peut devenir la première indication de transplantation hépatique (TH) dans les pays occidentaux dans les années à venir [6].

La stéatopathie métabolique se caractérise par une accumulation excessive de graisse intra-hépatocytaire (>5 %). Cette entité regroupe un continuum de lésions histologiques allant de la stéatose simple à la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), ainsi qu'à la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) [1,2]. Le pronostic de la MASLD est principalement lié au degré de fibrose hépatique [2,7]. La morbi-mortalité, qu'elle soit hépatique ou extra-hépatique, devient significative lorsque la fibrose atteint ou dépasse le stade F2, une condition désignée sous le terme de At-risk MASH [8].

Vu l'impact pronostique majeur de la fibrose hépatique, il est indispensable d'identifier les facteurs de risque associés à la progression de cette fibrose chez les patients atteints de stéatopathie métabolique. Ceci permet de sélectionner les patients nécessitant une évaluation plus invasive, un suivi rapproché, une intervention précoce ou une prise en charge thérapeutique spécialisée.

Dans ce contexte, nous avons réalisé cette étude dont l'objectif principal était d'identifier les facteurs prédictifs de fibrose significative chez les patients atteints de stéatopathie métabolique.

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique et descriptive sur une période de 6 ans allant de 2016 à 2022 au service d'hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Charles Nicolle.

MÉTHODES

Tous les patients présentant une stéatose hépatique pendant la période de l'étude ont été inclus.

La terminologie "Maladie Hépatique Stéatosique Associée à un Trouble Métabolique (MASLD)", introduite en juin 2023, a été adoptée, définie par la présence de stéatose hépatique associée à au moins un facteur de risque cardiometabolique et à l'absence de consommation nocive d'alcool [9].

Les participants ont été inclus s'ils étaient âgés de 18 ans ou plus, avaient effectué un bilan biologique complet incluant des analyses hépatiques et métaboliques, avaient bénéficié d'une évaluation non invasive de la

fibrose hépatique par Fibroscan® dans un délai de 3 mois, et présentaient une stéatose hépatique confirmée par une échographie abdominale avec au moins un facteur de risque cardio métabolique.

Les patients atteints de maladies hépatiques coexistantes susceptibles de fausser l'estimation de la fibrose, telles que les maladies hépatiques auto-immunes, l'hémochromatose ou les hépatites virales chroniques B ou C, n'ont pas été inclus dans l'étude afin d'éviter une surestimation de la fibrose hépatique et des biais d'interprétation. En pratique, tout patient présentant une stéatose hépatique bénéficie, lors de la première consultation, d'un bilan systématique comprenant la sérologie des hépatites B (Ag Hbs, Ac anti Hbs et Ac anti hbc) et C (Ac anti VHC), ainsi qu'un bilan auto-immun incluant la recherche des anticorps antinucléaires et anti-tissus (les anticorps anti-muscles lisses, les anticorps anti-LKM1 et les anticorps antimitocondries).

Les critères d'exclusion incluaient les patients adressés pour mesure de l'élasticité hépatique par d'autres établissements de santé sans dossiers médicaux accessibles, ceux avec un examen manquant (bilan biologique ou Fibroscan®), et ceux avec des résultats d'élastométrie impulsionnelle invalides en raison de critères de mauvaise qualité, de conditions affectant l'élasticité hépatique (cholestase extra-hépatique, cytolysse >5 fois la limite supérieure normale, maladies vasculaires hépatiques) ou de défis anatomiques (situsinversus).

Recueil des données

Les patients présentant une stéatose hépatique ont été identifiés à partir du registre de Fibroscan®. Par la suite, ont été sélectionnés ceux ayant effectué, durant la même période, un bilan biologique et une échographie abdominale, et qui, sur la base des données cliniques, biologiques et d'imagerie, répondaient aux critères de MASLD.

Pour chaque patient, nous avons recueilli :

- **Données démographiques** : Âge, genre.
- **Mesures anthropométriques** :

- Poids, taille, tour de taille.

- Le tour de taille est considéré élevé s'il est égal ou supérieur à 94 centimètres chez l'homme et 80 centimètres chez la femme.

- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) a été calculé et interprété selon les valeurs établies par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) (Annexe 2) [10].

- **Antécédents pathologiques** :

- Diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, cardiopathie (Insuffisance cardiaque, valvulopathies, troubles de rythme), néphropathie chronique, syndrome d'apnée de sommeil, psoriasis, hypothyroïdie, syndrome des ovaires polykystiques, cancers (autres que CHC), lithiase vésiculaire, polypes coliques, syndrome de l'intestin irritable, psoriasis, accident vasculaire cérébral, psychose, autres hépatopathies chroniques...

- **Habitudes de vie** : Alcoolisme, tabagisme.

La consommation du tabac a été estimée en Paquets-Années (PA). La consommation d'alcool a été estimée en

grammes par jour et répartie en consommation absente, non significative et significative : Une consommation journalière était considérée significative quand elle dépassait les 30g chez les hommes et les 20g chez les femmes, et ces derniers patients ont été exclus.

- **Circonstances de découverte de la stéatose hépatique :**

Fortuite, douleurs ou pesanteur de l'hypochondre droit, perturbation du bilan hépatique, décompensation inaugurale d'une cirrhose (Ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive).

- **Données biologiques :**

Les paramètres biologiques suivants ont été recueillis:

- * La numérotation de la formule sanguine:

Hémoglobine (Hb), Globules blancs (GB), Plaquettes (PLQ).

- * Le taux de prothrombine (TP), international normalized ratio (INR).

- * Le bilan hépatique: Alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), bilirubine totale (BT), phosphatases alcalines (PAL), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), le taux d'albumine sérique. La limite supérieure de la normale (LSN) du taux d'ASAT était fixée à 34 UI/L et celle du taux d'ALAT à 55 UI/L selon les normes de notre laboratoire.

- * Un bilan lipidique complet: Cholestérol total, Triglycérides, High-Density Lipoprotein (HDL) cholestérol.

- * Une Glycémie veineuse: Une glycémie à jeun inférieure à 5,6 mmol/L (ou 1 g/L) est considérée comme normale. Une glycémie à jeun comprise entre 5,6 mmol/L (1g/L) et 7,0 mmol/L (ou 1,26 g/L) est considérée comme un état de pré-diabète. Une glycémie à jeun égale ou supérieure à 7,0 mmol/L (ou 1,26 g/L) est en faveur de diabète [11].

- * Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c): Une HbA1c inférieure à 5,7 % est normale, un taux entre 5,7% et 6,4% est en faveur d'un pré diabète. L'interprétation de l'HbA1c chez les diabétiques était basée sur les dernières recommandations de la Société Francophone du Diabète (SFD) 2023 [12].

- * Bilan thyroïdien: TSH, FT4.

- * Une créatininémie.

- * À partir des antécédents médicaux et des données biologiques, un syndrome métabolique (SM) a été recherché. Ce syndrome est défini par [13]:

- **Un tour de taille > 94 cm (hommes) ou > 80 cm (femmes)** avec au moins deux critères parmi les suivants:

- La présence d'un prédiabète (HbA1c comprise entre 39 et 47 mmol/mol (5,7-6,4 %), une glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/L (100-125 mg/dl) ou une glycémie à 2 heures après un test de tolérance au glucose oral (OGTT) entre 7,8 et 11 mmol/L (140-199 mg/dl), ou de diabète de type 2 (HbA1c \geq 48 mmol/mol (\geq 6,5 %), une glycémie à jeun \geq 7,0 mmol/L (\geq 126 mg/dl), une glycémie à 2 heures après un OGTT \geq 11,1 mmol/L (\geq 200 mg/dl)) ou la prise d'un traitement spécifique au diabète de type 2 [9].

- Un HDL-Cholestérol < 1,0 mmol/L (0,4 g/l) chez les hommes, < 1,3 mmol/L (0,5 g/l) chez les femmes ou un traitement médical pour un faible taux de HDL-C.

- Un taux des triglycérides sanguins > 1,7 mmol/L

(150 mg/dl) ou un traitement médical d'une hypertriglycéridémie.

- Une pression artérielle > 130/85 mmHg ou un traitement antihypertenseur.

Evaluation non invasive de la fibrose hépatique

- Nous avons évalué la fibrose hépatique à l'aide de l'élastométrie impulsionnelle par Fibroscan®. Bien que l'élastographie par résonance magnétique (Elasto-IRM) soit considérée comme la méthode non invasive de référence pour estimer la fibrose hépatique, notamment dans les cas complexes, elle se distingue par une précision et une reproductibilité supérieures. L'Elasto-IRM est indépendante des facteurs pouvant altérer les résultats du Fibroscan®, tels que l'obésité, l'ascite ou certaines anomalies anatomiques, et permet de cartographier la rigidité de l'ensemble du foie, réduisant ainsi les erreurs liées à l'hétérogénéité de la fibrose. Cependant, malgré sa fiabilité, l'Elasto-IRM reste limitée à des contextes spécifiques, comme les discordances diagnostiques ou la recherche scientifique, en raison de sa faible disponibilité et de son coût élevé. Ces contraintes justifient l'utilisation du Fibroscan® dans notre cohorte, une méthode non invasive, largement accessible et adaptée à la pratique clinique quotidienne[14].

- Le Fibroscan® est une méthode non invasive pour évaluer la fibrose hépatique, utilisant la technique d'élastométrie impulsionnelle (EI). Cet examen mesure l'élasticité hépatique en évaluant la vitesse de propagation d'une onde d'élasticité à basse fréquence à travers le tissu [15,16].

- Une vitesse de propagation plus élevée est en faveur d'une fibrose plus avancée.

- Au cours de cet examen, le patient est allongé sur le dos, le bras droit est placé sous la tête pour libérer l'hypochondre droit. On applique un gel sur la peau. La sonde est placée perpendiculairement à la surface cutanée, entre le 9ème et le 12ème espace intercostal, en regard du lobe droit du foie[15].

- Les valeurs d'élasticité hépatique (EH) sont exprimées en kilopascals (kPa) et correspondent à la médiane de 10 mesures valides. Ces valeurs sont comprises entre 2 et 75 kPa[16,17].

- La validité des mesures d'EH dépend de l'IQR (L'Interquartile range) et du taux de succès. L'IQR reflète la variabilité des mesures valides effectuées et doit être inférieur à 30% de la médiane d'élasticité. Le taux de succès représente le pourcentage des mesures valides par rapport au nombre total des mesures effectuées et doit être supérieur à 60%. La réalisation de dix mesures valides est nécessaire[16–18].

- Des critères de fiabilité doivent être vérifiés, tels que l'absence de cholestase extra-hépatique, l'absence d'insuffisance cardiaque droite, un taux de transaminases inférieur à 5 fois la normale et un jeûne d'au moins 2 heures [15].

- Les différents seuils utilisés pour classer le stade de fibrose hépatique étaient basés sur les seuils prédéfinis par les études précédentes et les recommandations du fabricant [18,19].

Les résultats du fibroscan® ont été classés comme suit (Tableau 1) :

Tableau 1. Classification des stades de fibrose hépatique en fonction des valeurs de l'élastométrie impulsionnelle

Valeur d'élastométrie impulsionnelle	stade de fibrose	Interprétation
EH < 8,2 kPa	F0-F1	Pas de fibrose
EH entre 8,2 et 9,6 kPa	F2	Fibrose significative
EH entre 9,7 kPa et 13,6 kPa	F3	Fibrose avancée
EH > 13,6 kPa	F4	Cirrhose

Etude statistique

- Les données ont été saisies et analysées au moyen du Logiciel Statistical Package for Social Sciences SPSS version 26.0.

- Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart type (déviations standards).

- Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences simples et fréquences relatives (pourcentages).

- Pour la comparaison et la recherche d'éventuelles différences statistiques significatives entre les deux groupes, on a utilisé le test U man Whitney pour les variables quantitatives, et on a mesuré l'association entre les différents items étudiés (variables qualitatives) et la fibrose significative à travers le test Chi deux et le test exact bilatéral de Fisher (tests adaptés aux faibles effectifs) et le odds ratio.

- Nous avons par la suite réalisé sur l'analyse multivariée une régression logistique. Nous avons inclus dans cette dernière les items dont la significativité était <0,05.

- Le seuil des variables prédictives indépendantes de la fibrose significative en analyse multivariée a été déterminé en traçant des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).

- Pour tous les tests, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

Considérations éthiques

- La confidentialité a été respectée tout au long de notre étude.

- Vu le caractère rétrospectif de l'étude, les patients inclus n'ont pas signé un consentement éclairé pour l'utilisation de leurs données personnelles.

RÉSULTATS

Population de l'étude

Au cours de la période de l'étude, s'étendant de janvier 2016 à décembre 2022, 393 patients ont été adressés à notre service d'hépatogastroentérologie pour la mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®.

Parmi eux, 191 ont été exclus en raison de données manquantes rendant leurs dossiers inexploitable. Ainsi, un total de 202 patients atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique a été inclus dans notre étude.

L'âge moyen des patients était de 56,14±10,976 ans avec des extrêmes allant de 20 à 82 ans et une prédilection pour la tranche d'âge entre 60 et 69 ans.

La moyenne d'âge des patients de sexe masculin était de 54 ans avec des extrêmes allant de 30 à 80 ans. Pour les sujets de sexe féminin, l'âge moyen était de 57 ans avec des extrêmes allant de 20 à 82 ans.

Dans notre série, il existait une légère prédominance féminine avec un sex-ratio H/F=0,43.

L'IMC médian des patients était de 30,76 kg/m²±4,7 avec des extrêmes de 20,9 et 48,06 kg/m² ; 68 patients avaient un surpoids et 107 patients étaient obèses. Quarante-sept pour cent des patients avaient un TT élevé.

Dix-sept pour cent (n=34) des patients étaient tabagiques actifs à raison de 20 paquets/année en moyenne. Quinze patients (7,4 %) étaient consommateurs occasionnels d'alcool.

En ce qui concerne les antécédents pathologiques, 47 % des patients (n=95) étaient diabétiques. La durée moyenne d'évolution du diabète type II était de 7,4 ans. Parmi les 95 patients diabétiques, 60% (n=57) avaient un diabète mal équilibré. Parmi les 202 patients inclus dans l'étude, 70,3% des patients (n=142) avaient un syndrome métabolique.

La prévalence des différentes comorbidités est détaillée dans le tableau 2.

Tableau 2. Antécédents pathologiques des patients

Antécédant médical	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Diabète	95	47%
Hypertension artérielle	84	42%
Dyslipidémie	117	58%
Syndrome métabolique	142	70,3%
Antécédents cardiologiques	26	12,9%
Accidents vasculaires cérébrales	5	2,47%
Néphropathie chronique	10	4,95%
Lithiases vésiculaires	33	16,3%
Hypothyroïdie	26	12,9%
Syndrome d'apnée du sommeil	2	0,99%
Syndromes des ovaires polykystiques	1	0,49%
Cancers hors CHC	8	3,96%

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

La découverte de la stéatose hépatique était fortuite chez la majorité des patients (n= 115 patients soit 56,7 %). Le diagnostic positif de cette hépatopathie était basé sur les données de l'échographie abdominale chez 91,58% (n=185) des patients, sur la fonction CAP du fibroscan® chez 15 patients et sur la biopsie hépatique chez 2 patients. La valeur moyenne de CAP chez les patients était de 297 dB/m avec des extrêmes de 277 et 369 dB/m. A la numération de la formule sanguine, nous avons noté une thrombopénie chez 4,9% des patients. Nous avons également retrouvé des perturbations du bilan hépatique à type de cytolyse chez 6,9% des patients (n=14) et à type de cholestase chez 3,4% des patients (n=7). Une élévation isolée des GGT était notée chez 95 patients soit 46,8%. Les différents paramètres biologiques des patients sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3. Données biologiques des patients

Paramètre	Valeurs moyennes	Valeurs extrêmes	Valeurs normales
Plaquettes (E/mm3)	281049	64000-243000	150000-450000
Taux de Prothrombine (%)	97,68	66-100	70- 100
ASAT(UI/L)	30,32	6-372	5- 34
ALAT(UI/L)	35,96	6- 339	5-55
GGT(UI/L)	56,99	7- 493	5-30
PAL(UI/L)	100	43-412	50- 130
Bilirubine Totale (µmol/L)	11,83	3,2- 72	<20
Glycémie(mmol/L)	5,9	4,6-18,9	4,1 -5,9
Cholestérol Total(mmol/L)	4,83	2,02 -8,2	3,1 -5,2
Triglycérides(mmol/L)	1,69	0,61 -8,08	0,65- 2,26
HDLc (g/L)	0,439	0,159-0,952	>0,4
Créatinine (µmol/L)	72,773	8-1052	62- 115
Albumine(g/L)	42,53	30-51	35-52

ASAT :Aspartate Aminotransférase ; ALAT : Alanine Aminotransférase ; GGT : Gamma-Glutamyl transférase ; PAL : Phosphatase Alcaline ; HDL c : High-Density Lipoproteincholesterol

La valeur moyenne de l'EH était de 7,355 ±7,184 Kpa avec des valeurs extrêmes allant de 2,5 à 65,2 Kpa. La moyenne du ratio IQR/médiane était de 18,31±6,72 % et celle du taux de réussite était de 95,24±7,79 %.

La majorité des patients soit 80,7% (n=163), avaient une fibrose hépatique F0-F1 (Figure 1). Trente-neuf patients (15,8%) avaient au moins une fibrose significative ≥ F2.

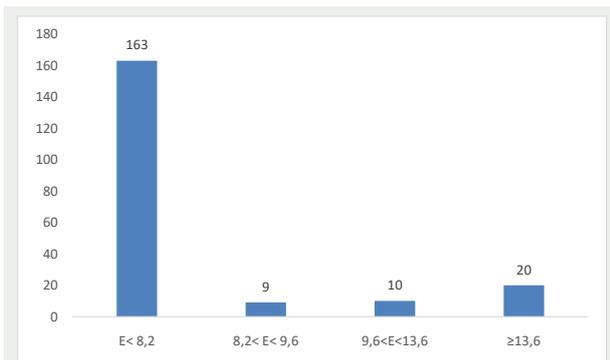


Figure 1. Répartition des patients selon le stade de fibrose hépatique.

Analyse univariée

Les patients ont été divisés en 2 groupes : un groupe avec au moins une fibrose significative (≥F2) et un groupe sans fibrose significative (F0-F1).

Les caractéristiques cliniques et paracliniques de chacun des 2 groupes ont été étudiées (tableau 4).

L'âge moyen des patients sans fibrose significative était significativement plus élevé chez les patients avec fibrose significative (p=0,028). De même, la présence de diabète de type II était significativement associée à la fibrose hépatique (un diabète était présent chez 44,8 % des patients sans fibrose et 64,1 % des patients avec fibrose, p=0,03). L'HTA était également significativement associée à la fibrose (38 % des patients sans fibrose et 56,4 % des patients avec fibrose étaient hypertendus, p=0,037).

Les taux d'ASAT, d'ALAT, de GGT, de TP, d'albumine étaient significativement associés à la fibrose hépatique (Tableau 4).

Tableau 4. Facteurs prédictifs de la présence de fibrose significative en analyse univariée

Paramètres	Absence de fibrose significative (n=163)	Présence de fibrose significative (n=39)	P
Age (ans)	55,38	59,31	0,028
Sexe			0,763
	Masculin 50 (30,7%)	11 (28,2%)	
	Féminin 113 (69,3%)	28 (71,8%)	
Poids (Kg)	80,26	82,03	0,989
Valeur de l'IMC (Kg/m2)	30,53	31,74	0,192
Tour de taille	<80 femme 23 (14,1%) / <94 homme	4 (10,3%)	0,525
	≥ 80 femme / ≥ 94 homme	140 (85,9%) 35 (89,7%)	
Consommation du tabac (PA)	Non 133 (81,6%)	32 (82,1%)	0,686
	Oui 27 (16,6%)	7 (17,9%)	
Consommation d'alcool (g/j)	Non 150 (92%)	36 (92,3%)	0,885
	Oui 12 (7,4%)	3 (7,7%)	
Diabète type II	Non 90 (55,2%)	14 (35,9%)	0,03
	Oui 73 (44,8%)	25 (64,1%)	
HTA	Non 101 (62%)	17 (43,6%)	0,037
	Oui 62 (38%)	22 (56,4%)	
Dyslipidémie	Non 66 (40,5%)	19 (48,7%)	0,35
	Oui 97 (59,5%)	20 (51,3%)	
Syndrome métabolique	Non 51 (31,3%)	9 (29,7%)	0,313
	Oui 112 (68,7%)	30 (76,9%)	
ASAT (UI/L)	26,2	47,5	<0,001
ALAT (UI/L)	32,6	49,8	<0,001
Plaquettes (E/mm3)	297515,3	212230,8	<0,001
TP (%)	98,3	95,1	0,001
PAL (UI/L)	97,0	112,7	0,059
GGT(UI/L)	46,1	102,6	<0,001
Albumine (g/L)	42,9	41,1	0,039
Créat (µmol/L)	73,8	68,3	0,678
Cholestérolémie (mmol/L)	4,90	4,59	0,142
HDL cholesterol (mmol/L)	0,442	0,433	0,588
Triglycéridémie (mmol/L)	1,71	1,63	0,673
Glycémie à jeun (g/L)	2,11	2,4	0,047

Analyse multivariée

En analyse multivariée, l'âge, le taux des GGT, le taux d'albumine et la glycémie à jeun étaient des facteurs prédictifs indépendants de fibrose hépatique (Tableau 5).

Tableau 5. Facteurs prédictifs indépendants de fibrose significative en analyse multivariée.

Paramètres	P	OR	Intervalle de confiance		Valeur seuil
			Inférieur	Supérieur	
Age	0,013	1,048	1,010	1,088	52 ans
GGT	0,009	1,009	1,002	1,015	> 41 U/L
Albumine	0,047	0,931	0,868	0,999	< 39 g/L
Glycémie à jeun	0,008	2,147	1,217	3,786	≥ 2 g/L

DISCUSSION

Principaux résultats de l'étude :

Nous avons inclus 202 patients suivis pour une stéatopathie métabolique. Leur moyenne d'âge était de 56,14±10,976 ans avec un sex-ratio H/F=0,43. La valeur moyenne de l'EH était de 7,355±7,184 KPa. Une fibrose significative ($\geq F2$) était présente chez 39 patients.

En analyse univariée, plusieurs paramètres étaient significativement associés à la fibrose significative ($\geq F2$) : l'âge plus avancé ($p=0,028$), la présence de diabète de type II ($p=0,03$) d'hypertension artérielle ($p=0,037$), des taux élevés d'ASAT ($p<0,001$), d'ALAT ($p<0,001$), de GGT ($p<0,001$) et de la glycémie à jeun ($p=0,047$). Des taux bas de plaquettes ($p<0,001$), du temps de prothrombine ($p=0,001$) et de l'albumine ($p=0,039$) étaient également associés de manière significative à la fibrose significative. En analyse multivariée, un âge ≥ 52 ans, des GGT > 41 U/L, une albuminémie < 39 g/L, et une glycémie à jeun ≥ 2 g/L étaient des facteurs prédictifs indépendants de la présence de fibrose significative.

Chez les patients atteints de MASLD, le stade de fibrose est un facteur pronostique déterminant. Ainsi, on note une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les personnes atteintes de fibrose significative et avancée ou de cirrhose [18,19]. En effet, la fibrose hépatique est responsable des deux principales composantes des maladies hépatiques chroniques : l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire. Outre son effet sur le pronostic hépatique, la fibrose est associée à d'autres complications, en particulier les événements cardiovasculaires [20,21], les accidents vasculaires cérébraux ischémiques [22], les complications métaboliques [23] et la mortalité toutes causes confondues (causes hépatiques, cardio vasculaires et cancers extra digestifs [20]). Cela pourrait être expliqué par l'association de la stéatopathie métabolique à une inflammation systémique influençant différents organes et systèmes.

Étant donné l'importance cruciale de la fibrose hépatique sur le pronostic des patients ayant une stéatopathie métabolique, il est essentiel d'identifier les facteurs de risque associés à sa progression chez ces patients.

L'étude des facteurs de progression de la fibrose chez les patients suivis pour stéatopathie métabolique pourrait contribuer à l'amélioration des stratégies de dépistage et de prise en charge des patients à haut risque.

La progression de la fibrose au cours de cette hépatopathie est multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, environnementaux et clinico-biologiques. Les variantes génétiques, notamment celles des gènes PNPLA3, TM6SF2 et MBOAT7, jouent un rôle crucial dans l'aggravation de la fibrose hépatique, chaque variante contribue différemment à l'accumulation de la graisse hépatique et à la progression de la fibrose [24,25].

Sur le plan clinique, la résistance à l'insuline, le prédiabète et le diabète de type 2 sont les principaux facteurs prédictifs de progression de la fibrose hépatique [2,25]. Ces constatations concordent avec nos résultats. En effet, dans notre étude, le diabète type 2 était significativement plus fréquent chez les patients ayant

une fibrose significative ($p=0,03$). D'ailleurs, la glycémie à jeun était un facteur prédictif indépendant de fibrose hépatique. Cependant, la résistance à l'insuline quantifiée par l'évaluation du modèle d'homéostasie (HOMA-IR), n'a pas été étudiée dans notre population.

En ce qui concerne l'obésité viscérale et l'IMC, leur association avec la fibrose significative est controversée [26,27]. Dans notre cohorte, l'IMC et le poids n'étaient pas corrélés à une fibrose significative. Comme les autres facteurs de risque métabolique, l'HTA était considérée comme un facteur de risque de progression de la fibrose, dans certaines études [27–29]. Ces constatations étaient discordantes avec celles l'étude d'Argo et al [30]. Dans notre travail, l'analyse univariée a révélé que l'HTA était significativement associée à la présence de fibrose significative ($p=0,035$).

Quant au genre, il est impliqué dans la progression de la fibrose hépatique. En effet, avant 50 ans, les hommes avaient un risque accru de fibrose. Tandis qu'après 50 ans, avec la perte de l'effet protecteur des œstrogènes contre la fibrose hépatique, le risque de fibrose devient comparable entre les deux sexes. Dans ce contexte, Yang et al [31] ont conclu que les hommes et les femmes ménopausées sont plus susceptibles de développer une fibrose hépatique avancée. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une corrélation entre la fibrose hépatique et le sexe. Ceci pourrait être expliqué par l'inclusion des femmes majoritairement ménopausées. En ce qui concerne l'âge, certaines études ont montré qu'un cut-off >50 ans était considéré comme un facteur de risque de progression de la fibrose chez les patients ayant une stéatopathie métabolique [32–34]. Ces résultats sont cohérents avec notre étude, où nous avons observé que les patients atteints de fibrose hépatique significative étaient plus âgés. En effet, un âge supérieur à 52 ans était un facteur prédictif indépendant de fibrose significative. En revanche, la dyslipidémie n'était pas corrélée à la présence de fibrose $\geq F2$ ni dans notre cohorte ni dans la littérature [33]. Le syndrome métabolique est un facteur de risque de progression de la fibrose bien établi [2,33]. Cependant, dans notre étude, il n'était pas associé à la fibrose hépatique. Cela pourrait être expliqué par la prévalence élevée du syndrome métabolique dans notre population (70,3%).

Sur le plan biologique, nos patients ayant une fibrose hépatique significative présentaient des niveaux plus élevés d'ASAT et d'ALAT. D'ailleurs, la cytolyse persistante a été prouvée comme un facteur indépendant de progression de la fibrose dans plusieurs études à l'égard de celles de Hossain et al [29] et Ciardullo et al [34]. De même, nous avons constaté que la thrombopénie était corrélée à la présence de la fibrose, ceci a été corroboré par l'étude de Park et al [33]. Également, dans notre étude ainsi que dans l'étude de Takahashi et al [35], l'albuminémie était significativement plus élevée dans le groupe sans fibrose significative.

L'association de la fibrose hépatique avec l'hypoalbuminémie et la thrombopénie est expliquée par l'effet de la fibrose hépatique sur le développement de l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale. Concernant le taux des GGT, nous avons constaté

qu'une élévation des GGT était un facteur de risque indépendant de fibrose hépatique significative. Ces données concordent avec celles de Ciardullo et al [34], où le taux des GGT était positivement corrélé à l'apparition de fibrose significative.

Les points forts de notre étude étaient: elle a intéressé un sujet d'actualité avec une pertinence clinique : l'étude a abordé un problème majeur de santé publique, la stéatopathie métabolique (MASLD), qui est en constante progression et a des implications cliniques, pronostiques et économiques importantes. Deuxièmement, nous avons inclus 202 patients et ceci augmentait la puissance statistique de nos résultats. Troisièmement, nous avons réalisé une analyse statistique rigoureuse avec des tests statistiques pertinents (Chi-carré, test exact de Fisher) permettant de renforcer la robustesse des conclusions. Néanmoins, notre travail a certaines limites à savoir, le caractère monocentrique et rétrospectif du recueil des données, la non-disponibilité de la PBF, qui représente le gold standard pour l'évaluation de la fibrose hépatique (pour cette raison on a utilisé le Fibroscan® comme moyen de référence d'évaluation de la fibrose hépatique) et le faible effectif des patients ayant une fibrose significative.

CONCLUSION

En se basant sur ces résultats, l'âge avancé, l'élévation du taux de GGT, l'hypoalbuminémie et une glycémie à jeun élevée étaient des facteurs significativement associés à la fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatopathie métabolique. Ces données soulignent l'importance d'une détection précoce de ces facteurs chez les patients à risque élevé. Une identification rapide permettrait de mettre en œuvre des interventions ciblées, à type de modifications du mode de vie, de traitements spécifiques des comorbidités métaboliques, ou encore de nouvelles approches thérapeutiques antifibrotiques.

RÉFÉRENCES

- Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* 2021;397:2212-24.
- Tacke F, Horn P, Wong VWS, Ratzu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology* 2024;81:492-542.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-835.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335-47.
- Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol* 2023;79:287-95.
- Burra P, Beccetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep* 2020;2:100192.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*

- 2016;64:1388-402.
- Schneider CV, Schneider KM, Raptis A, Huang H, Trautwein C, Loomba R. Prevalence of at-risk MASH, MetALD and alcohol-associated steatotic liver disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59:1271-81.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature.
- WHO Consultation on Obesity (1997 : Geneva S, Organization WH. Obésité : prévention et prise en charge de l' épidémie mondiale : rapport d' une consultation de l' OMS [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2003 [cité 2024 sept 19]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42734>
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract* 2023;29:305-40.
- FRON JB. Diabète de type 2 (DT2) [Internet]. *Reco Médicales* 2020 [cité 2024 mars 18]; Available from: <https://recomedicales.fr/recommandations/diabete-type-2/>
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of Hepatology* 2021;75:659-89.
- Castera L. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007;31:524-30.
- Vergniol J, De Ledinghen V. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009;33:334-44.
- Boursier PJ. 1 CRITÈRES DE QUALITÉ DE LA MESURE DE L'ÉLASTICITÉ HÉPATIQUE.
- Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559-69.
- 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. *Hepatology* 2017;65:1557.
- Shili-Masmoudi S, Wong GLH, Hiriart JB, Liu K, Chermak F, Shu SST, et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2020;40:581-9.
- Romdhane H, Cheikh M, Ennaifer R, Mahmoud Y, Bougassas W, Nejma HB, et al. estimation du risque cardiovasculaire au cours de la stéatose hépatique non alcoolique cardiovascular risk estimation in non alcoholic fatty liver disease. *LA TUNISIE MEDICALE* 2016;94.
- Kim SU, Song D, Heo JH, Yoo J, Kim BK, Park JY, et al. Liver fibrosis assessed with transient elastography is an independent risk factor for ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2017;260:156-62.
- Önnerhag K, Hartman H, Nilsson PM, Lindgren S. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scand J Gastroenterol* 2019;54:328-34.
- Koo BK, Joo SK, Kim D, Bae JM, Park JH, Kim JH, et al. Additive effects of PNPLA3 and TM6SF2 on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1277-85.
- Pelusi S, Petta S, Rosso C, Borroni V, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors, Type 2 Diabetes and Fibrosis Progression: An Observational Study in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016;11:e0163069.
- Petta S, Amato MC, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR, et al. Visceral adiposity index is associated with significant

- fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:238-47.
27. Vongsuvan R, George J, McLeod D, van der Poorten D. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012;57:392-8.
 28. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
 29. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent Predictors of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:1224-1229.e2.
 30. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371-9.
 31. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and Menopause Impact Severity of Fibrosis Among Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2014;59:1406-14.
 32. García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-24.
 33. Park KS, Lee YS, Park HW, Seo SH, Jang BG, Hwang JY, et al. Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Intern Med* 2004;19:19-26.
 34. Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. High Prevalence of Advanced Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography Among U.S. Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:519-25.
 35. Takahashi H, Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, et al. Association of Serum Albumin Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2023;15:2014.