

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

Matthieu BARY

Le 12 octobre 2021

Place du FIB-4 dans la pratique des médecins généralistes

Directeur de thèse : Pr Jean Christophe POUTRAIN

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	Président
Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN	Assesseur
Monsieur le Professeur Bruno CHICOULAA	Assesseur
Madame le Docteur Leila LATROUS	Assesseur





TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul

Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur ARBUS Louis	Professeur SIMON Jacques
Professeur ARLET Philippe	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur BOUTAULT Franck	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur CHAMONTIN Bernard	
Professeur CHAP Hugues	
Professeur CONTÉ Jean	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur GRAND Alain	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur LAGARRIGUE Jacques	
Professeur LANG Thierry	
Professeur LAURENT Guy	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur MAGNAVAL Jean-François	
Professeur MANELFE Claude	
Professeur MASSIP Patrice	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur MOSCOVICI Jacques	
Professeur MURAT	
Professeur RISCHMANN Pascal	
Professeur RIVIERE Daniel	
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUDAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

P.U. - P.H.	
2ème classe	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNEGAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
P.U. Médecine générale	
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Professeur Associé de Médecine Générale	
M. BOYER Pierre	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. Curot Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

DEDICACES AUX MEMBRES DU JURY :

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail en acceptant de l'évaluer.

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE, Professeur des universités, Médecin généraliste, vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse, veuillez trouver aujourd'hui l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean Christophe POUTRAIN, Professeur des universités, Médecin généraliste, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour l'écoute, le soutien et les conseils apportés pendant toute la durée de ce travail. Veuillez trouver aujourd'hui l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno CHICOULAA, Médecin généraliste, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux.

Madame le Docteur Leila LATROUS, Médecin généraliste, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes remerciements les plus respectueux.

DEDICACES PERSONNELLES :

Je tiens à exprimer mes remerciements à ma famille.

A ma mère, sans qui rien n'aurait été possible.

A mes deux petits frères, Alexis et Maxime.

ABREVIATIONS :

- NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease
- DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées
- FIB-4 : Fibrosis-4 Index
- ASAT : Aspartate Aminotransférase
- ALAT : Alanine Aminotransférase
- AFEF : Association Française d'Etude du Foie
- EASL : European Association for the Study of the Liver
- GammaGT : GammaGlutamyl-Transférase
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- TA : Tension Artérielle
- Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- PP : Phosphate de Pyridoxal
- ITT : Intention de Traiter
- IFCC : International Federation of Clinical Chemistry

TABLE DES MATIERES:

INTRODUCTION	8
METHODE	10
A/ Principe de l'étude	10
B/ Population d'étude	11
C/ Critères d'inclusion et d'exclusion des patients	11
D/ Premier recueil de données : données recueillies pour chaque patient à partir du dossier médical	13
1- Désignation et âge du patient.....	13
2- Recueil des données permettant le calcul du FIB-4 et seuils retenus....	13
3- Recherche des facteurs de risque de stéatose hépatique.....	14
4- Autres données recueillies.....	15
E/ Deuxième recueil de données : données recueillies par entretien oral avec le médecin généraliste consulté par les patients	16
F/ Analyse des données recueillies	17
1- Les données recueillies ont été incluses dans un tableur excel.....	17
2- La totalité des patients a été affectée dans l'un des trois groupes de risque de stéatose.....	17
3- Au sein de chaque groupe de risque de stéatose les patients ont été affectées dans l'un des trois sous-groupes d'âge.....	17
RESULTATS	18
A/ Médecins généralistes consultés : nombre de patients inclus pour chaque médecin, date de consultation des patients auprès du médecin généraliste, logiciel utilisé	18
B/ Caractéristiques de la population incluse	19

C/ Résultats concernant le FIB-4 des patients.....	20
D/ Résultats concernant les réponses des médecins généralistes à l'interrogatoire sur le devenir de leurs patients.....	21
DISCUSSION.....	23
A/ Représentativité de la population cible.....	23
B/ Relation entre le risque de stéatose hépatique (et donc de fibrose hépatique) et le pourcentage de positivité au FIB-4.....	24
1- Interprétation des résultats.....	24
2- Prise en compte de l'âge comme facteur de confusion.....	24
3- Prise en compte des médicaments hépatotoxiques comme facteurs de confusion.....	25
4- Prise en compte de la stéatose hépatique comme facteur de confusion.....	26
5- Prise en compte de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) comme potentielle source de biais de classement.....	28
C/ Utilisation du FIB-4 par les médecins généralistes.....	29
1- Devenir des patients avec un bilan hépatique perturbé.....	29
2- Devenir des patients avec un bilan hépatique perturbé mais avec un FIB-4 normal.....	31
3- Devenir des patients avec un FIB-4 positif qui n'avaient initialement pas été (fictivement) envoyés chez le gastroentérologue.....	32
D/ Forces de l'étude.....	34
E/ Faiblesses de l'étude.....	35
1- Manque de données : biais de classement.....	35
2- Biais de classement lié à la mesure des transaminases.....	36
3- Biais de classement lié à l'interrogatoire du médecin.....	38
4- Biais de classement lié à la chronologie du recueil des données.....	38
5- Analyse statistique.....	43
6- Biais lié à la méthodologie employée.....	43

CONCLUSION.....44

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....45

INTRODUCTION :

La stéatose hépatique non alcoolique ou NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) est une pathologie hépatique dont la prévalence s'est fortement accrue ces dernières années pour atteindre actuellement 25% de la population française (1). Cette augmentation de la prévalence est liée à l'accroissement de la prévalence de ses principaux facteurs de risque (2): surpoids et obésité, diabète, syndrome métabolique, hypertriglycémie, dyslipidémie, hypertension artérielle.

En annexe 2, se trouve mon mémoire de DES sur le diagnostic non invasif de fibrose hépatique sévère chez les patients stéatosiques en médecine générale. Il s'agit d'une revue narrative de littérature qui justifie le travail de thèse et précise nombre de points abordés ultérieurement (3).

Chez approximativement 5% des patients, la stéatose évolue au fil des années vers la fibrose hépatique sévère c'est-à-dire la fibrose de grade supérieur ou égal à F3 y compris la cirrhose (grade F4) (3). Le diagnostic de fibrose hépatique sévère ou de cirrhose présente un intérêt clinique et pronostique important. En effet, le degré de fibrose hépatique sévère est un facteur pronostique majeur en cas de stéatose, que ce soit pour la mortalité globale ou celle d'origine hépatique (3). Par ailleurs le diagnostic de fibrose hépatique sévère permet la prise en charge précoce de ses complications et un ajustement de la prise en charge thérapeutique de ses facteurs de risque (3).

Le test de référence de diagnostic de la fibrose hépatique sévère est la ponction biopsie hépatique (4). Cet examen est néanmoins coûteux et invasif.

Le FIB-4 fait partie des tests non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique sévère. Ce test a été initialement validé pour l'hépatite C (5) mais de nombreuses études montrent aussi une bonne validité pour la fibrose hépatique sévère d'origine dysmétabolique (3). Il est calculé à partir de l'âge et de paramètres biologiques simples usuellement recherchés en médecine générale : numération plaquettaire, transaminases (ASAT et ALAT). En effet, une fibrose hépatique sévère entraîne une diminution des plaquettes pouvant aller jusqu'à la thrombopénie et une majoration modérée des transaminase qui est plus marquée pour les ASAT que pour les ALAT, d'où une augmentation du ratio ASAT/ALAT. A partir de ces paramètres cliniques et biologiques, la formule $(FIB-4 = (\text{âge/plaquettes}) \times (ASAT/\sqrt{ALAT}))$ permet de calculer une valeur que l'on positionne par rapport à un seuil. Si cette valeur est au-delà de ce seuil, la probabilité que le patient atteint de stéatose ait une

fibrose hépatique sévère est approximativement de 10% (valeur prédictive positive (3). En dessous de ce seuil, le risque de fibrose hépatique sévère est très faible, avec une valeur prédictive négative de 97 à 99% (3).

Ce test est actuellement peu connu en médecine générale. Il est toutefois au cœur de plusieurs recommandations de société savantes de gastro-entérologie et d'hépatologie, notamment l'AFEF (Association Française d'Etude du Foie) (6) ou l'EASL (European Association for the Study of the Liver) (7). D'abord, il s'agit d'effectuer un premier diagnostic qui est celui d'une probabilité (faible ou élevée) de fibrose hépatique sévère. Les patients avec une probabilité élevée de fibrose hépatique sévère sont adressés au gastro-entérologue qui effectue un diagnostic combiné de fibrose hépatique sévère grâce au fibroscan qui mesure le degré d'élasticité du foie. Le fibroscan n'étant pas remboursé par l'Assurance maladie, son utilisation ne peut se faire que dans le cadre d'une consultation chez le gastroentérologue. Seuls les rares cas douteux font alors l'objet d'une ponction biospie hépatique. Il s'agirait donc pour le médecin généraliste de savoir qui adresser ou non au gastro-entérologue, c'est-à-dire d'effectuer un premier tri des patients et donc d'utiliser le FIB-4 en tant que test de dépistage.

Quelle place le FIB-4 peut-il prendre dans la pratique du médecin généraliste ? Pour répondre à cette question, cette thèse quantitative, qui s'intéresse à douze médecins généralistes du Tarn et de Haute Garonne, a pour objectif principal de mesurer l'impact du FIB-4 dans la décision d'orienter ou non les patients vers un gastro-entérologue pour diagnostiquer la fibrose hépatique sévère.

L'objectif secondaire est de participer à l'évaluation de la validité du FIB-4 en médecine générale. Pour cela, chez les patients des médecins généralistes inclus dans ma thèse, j'ai vérifié s'il y avait une corrélation entre le taux de positivité du FIB-4 et l'importance du risque de fibrose hépatique sévère. Je me suis intéressé à la validité du FIB-4 en médecine générale car les populations des études diagnostiques concernant le FIB-4 étaient systématiquement constituées de patients déjà adressés au gastroentérologues et il ne s'agissait donc pas de la population habituelle en soins premiers. Ceci est prouvé par la forte prévalence de la fibrose hépatique sévère dans les populations des études sélectionnées dans mon mémoire (3), qui allait de 12.1% (Demir 2013) (8) à 38% (Boursier 2016) (9), ce qui est largement au-delà de mon estimation de 5% de patients avec une fibrose hépatique sévère parmi les patients atteints de stéatose consultant en médecine générale (3).

METHODE :

A/ Principe de l'étude :

Une étude épidémiologique descriptive via un travail de thèse quantitative par questionnaire a été réalisée afin de répondre aux objectifs mentionnés précédemment.

D'abord, il a fallu sélectionner des médecins acceptant de participer à l'étude. Pour cela, je me suis appuyé sur des praticiens que je connaissais déjà pour divers raisons : remplacements réguliers, stage effectué en tant qu'interne, collègues de mon directeur de thèse.

Pour obtenir l'accord du praticien, je lui expliquais brièvement le principe de l'étude, la méthode utilisée et les objectifs.

Une fois l'accord obtenu, après un délai d'une semaine et deux mois, l'emploi du temps du praticien me permettait de sélectionner l'ensemble des patients ayant consulté le médecin pour quelque motif que ce soit sur un laps de temps donné. Cet intervalle de temps allait de deux jours à dix jours.

Le recueil de données cliniques et biologiques concernant ces patients était ensuite effectué à partir des dossiers médicaux. La base de donnée contenant les dossiers médicaux était ensuite consultée à une date préalablement fixée avec le médecin ou sur un intervalle de temps variable (en général une semaine) quand ce travail pouvait être réalisé à distance (Weda). Les données étaient alors consignées dans un tableur Excel.

Par la suite, après un laps de temps variable, allant de une journée à quatre semaines, le praticien concerné était interrogé au sujet des patients inclus dans l'étude. Cet interrogatoire durait à chaque fois entre quinze et trente minutes. Les données extraites et sélectionnées étaient alors consignées dans le tableur Excel.

B/ Population d'étude:

Tous les médecins contactés ont donné leur accord pour la participation à l'étude. Quatre médecins généralistes de la Maison de Santé Pluriprofessionnelle de Mont Royal Santé à Montrejeau en Haute Garonne et huit médecins généralistes du Tarn ont accepté de participer à l'étude. A l'exception de deux médecins remplaçants à Montrejeau, tous ces médecins ont un pratique libérale dans leur propre cabinet médical. Dans le Tarn, un médecin était installé à Marssac-sur-Tarn, un à Lescure d'Albigeois, un à Saint Juéry, un à Réalmont, deux au Séquestre et deux à Graulhet.

Le recueil de données s'est effectué sur une période allant de mars 2021 à mai 2021.

C/ Critères d'inclusion et d'exclusion des patients :

Seuls les patients âgés de 18 ans à 74 ans révolus ont été inclus dans l'étude; les patients de 75 ans et plus et les patients de 18 ans ou moins ont été exclus de l'étude, en raison du manque de spécificité du FIB-4 pour ces âges (10-12) en raison de la décroissance physiologique des ALAT avec l'âge (13) (14) ; par contre l'âge n'entraîne pas de diminution significative des plaquettes (15). Les patients résidents d'EHPAD ou vus en visite à domicile n'ont pas non plus été inclus dans l'étude car étant probablement dans un état de fragilité qui rendrait probablement injustifié le dépistage d'une fibrose hépatique.

L'absence de possibilité de calculer le FIB-4 était également un facteur d'exclusion : les patients dont les transaminases (ASAT et ALAT) ou les plaquettes n'avaient pas été dosées depuis moins de deux ans ont donc été éliminés. Les transaminases ou plaquettes datant de plus de 24 mois n'ont donc pas été prises en compte.

Une majoration des transaminases (ASAT ou ALAT) ou des gammaGT supérieure à 5 fois la normale était également un facteur d'exclusion. La présence d'une hépatopathie autre qu'une stéatose liée à une prise abusive d'alcool a également été un facteur d'exclusion de l'étude. Il s'agit de l'hémochromatose ou d'un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45%, des hépatites virales, des hépatites auto-immunes. La présence d'une cholécystite, d'un cancer hépatique primitif ou de métastases hépatiques étaient également des facteurs d'exclusion.

Les patients avec une étiologie extrahépatique de thrombopénie ont été exclus : hémopathies, myélodysplasie, traitement par méthotrexate, chimiothérapie.

La présence d'une infection virale ou bactérienne évolutive était également un facteur d'exclusion, en raison du risque de diminution des plaquettes (16) (17) et de perturbation du bilan hépatique (16) (18) qui peut y être associé.

Les patients avec une cirrhose ou une fibrose sévère déjà diagnostiquée ont aussi été exclus ; les patients déjà adressés au gastroentérologue pour des exploration hépatiques ont aussi été exclus.

D/ Premier recueil de données : données recueillies pour chaque patient à partir du dossier médical:

Ces données ont été recueillies dans la mesure de leur disponibilité et incluses dans un tableur excel. Les données datant de plus de vingt quatre mois n'ont pas été prises en compte.

1/ Désignation et âge du patient :

A des fins d'anonymat, les patients ont été désignés par une abréviation incluant d'abord les deux premières lettres de leur nom de famille puis la première leur prénom. Pour chaque patient, l'âge et le sexe ont été recueillis. Le poids et la taille de chaque patient ont été recueillis.

2/ Recueil des données permettant le calcul du FIB-4 et seuils retenus:

Le FIB-4 était calculé à partir d'une formule automatisée. Pour cela, plusieurs données cliniques et biologiques étaient nécessaires.

-L'âge : il s'agissait toujours de celui reporté au moment de la consultation du dossier médical.

- Les paramètres biologiques permettant de calculer le FIB-4 sont les transaminases (ALAT et ASAT) et le nombre de plaquettes (en G/L). Dans la mesure du possible, ils devaient figurer sur la même prise de sang. La prise de sang la plus récente était sélectionnée. S'il n'y avait pas de prise de sang comportant tous ces éléments à la fois, les valeurs étaient recueillies sur plusieurs biologies séparées, systématiquement les plus récentes.

Ensuite, il s'agissait de savoir si le FIB-4 était supérieur ou non au seuil retenu pour départager la fibrose sévère de l'absence de fibrose sévère. Les seuils retenus étaient ceux de mon mémoire (3) c'est à dire 1.9 en général ; et 1.45 en cas de majoration des transaminases (définie comme une valeur supérieure ou égale à la norme fixée par le laboratoire) ou des gammaGT (définie comme une valeur supérieure ou égale à la norme fixée par le laboratoire) ou de thrombopénie (définie comme un nombre de plaquettes ≤ 150 G/L).

3/ Recherche des facteurs de risque de stéatose hépatique :

La présence des facteurs de risque cliniques ou biologiques de stéatose hépatique était recherchée :

-Diabète : défini comme deux valeurs consécutives ou non de glycémie ≥ 1.26 g/L (19) ou référence à un diabète ou à un traitement antidiabétique (hormis si cela entraînait en contradiction avec les données biologiques retrouvées dans le dossier).

-Obésité : Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 kg/ m² (20) ou référence à une obésité dans le dossier médical (en l'absence de chirurgie bariatrique ou de contradiction avec les données cliniques retrouvées dans le dossier). En l'absence de taille dans le dossier médical, pour les hommes, un poids ≥ 110 kgs était automatiquement considéré comme de l'obésité (ce qui correspond à une taille de 191 cm pour un IMC théorique de 30 kg/ m²). Pour les femmes, un poids ≥ 90 kgs est automatiquement considéré comme de l'obésité (ce qui correspond à une taille de 173 cm pour un IMC théorique de 30 kg/ m²).

-Surpoids : Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m² (20) ou référence à un surpoids dans le dossier médical (en l'absence de contradiction avec les données cliniques retrouvées dans le dossier). En l'absence de taille dans le dossier médical, pour les hommes, un poids ≥ 100 kgs était automatiquement considéré comme du surpoids. Pour les femmes, un poids ≥ 80 kgs était automatiquement considéré comme du surpoids.

-Hypertriglycéridémie : triglycéridémie ≥ 1.5 g/L (21) ou présence d'un traitement hypolipémiant (statine ou fibrate) ou référence à une hypertriglycéridémie dans le dossier médical (hormis si cela entre en contradiction avec les valeurs biologiques retrouvées dans le dossier).

-Hypertension artérielle : TA $\geq 140/90$ mmHg sur au moins deux mesures lors de deux consultations consécutives (22) en l'absence d'une référence à un « effet blouse blanche » dans le dossier médical ou d'une normalisation de la TA lors de toutes les consultations suivantes. La présence d'automesures avec une moyenne $\geq 135/85$ mmHg était aussi considérée comme permettant de définir une hypertension artérielle. La prise d'un traitement antihypertenseur quel qu'il soit, y compris bêta-bloquant, amenait aussi à considérer le patient comme hypertendu. La référence à une hypertension artérielle dans le dossier médical amenait également à considérer le patient comme ayant une hypertension artérielle, hormis si cela entraînait en contradiction avec les mesures de la tension artérielle reportées dans le dossier.

-Dyslipidémie : la valeur seuil de LDL-c retenue comme référence pour désigner une dyslipidémie était variable en fonction des antécédents du patient car basée sur les recommandations de l'Afssaps en 2005 (23). La présence d'un traitement hypolipémiant (statine ou fibrate) dans les traitements permettait aussi de désigner le patient comme ayant une dyslipidémie. La référence à une dyslipidémie dans le dossier médical permet également de désigner le patient comme ayant une dyslipidémie hormis si cela entraînait en contradiction avec les valeurs biologiques retrouvées dans le dossier.

-Syndrome métabolique : défini d'après la définition d'Alberti de 2005 (24). En ce qui concerne la composante « tension artérielle » du syndrome métabolique, les critères retenus étaient les mêmes que ceux cités précédemment, hormis le fait que les valeurs retenues étaient plus basses (130/85 mmHg conformément à la définition de Alberti).

En l'absence de données suffisantes, le facteur de risque était considéré comme n'existant pas. Les valeurs biologiques ou cliniques retenues étaient les plus proches en terme chronologique des valeurs ayant permis de calculer le FIB-4, donc en général celles présentes sur la même prise de sang.

4/ Autres données recueillies :

La présence d'une imagerie permettant la recherche d'une stéatose hépatique (de manière intentionnelle ou fortuite) a aussi été recherchée. La découverte ou non d'une stéatose lors de cet examen a été reportée dans le tableau de recueil de données.

La consommation d'alcool a aussi été recherchée, la consommation abusive d'alcool étant définie comme étant supérieure ou égale à trois verres par jour chez l'homme et deux verres par jour chez la femme (25).

La présence de médicaments pouvant perturber le bilan hépatique a également été relevée. Les médicaments considérés comme tel sont ceux appartenant à la liste suivante (quelque soit la posologie) retrouvée sur la base de données www.bcbdexther.fr: médicaments hypolipémiants (statine et fibrates), antidépresseurs, depakine, antiépileptiques, antiviraux (VIH), amiodarone, neuroleptiques, remicade, modopar, neomercazole, modiodal, aubagio, etoricoxib.

E/ Deuxième recueil de données : données recueillies par entretien oral avec le médecin généraliste consulté par les patients :

Ce deuxième recueil de données s'est effectué entre une journée et un mois après le recueil des données concernant directement les patients. Comme signalé précédemment, au préalable le médecin généraliste avait été brièvement averti de la démarche de l'étude et de l'existence du FIB-4.

1/ D'abord, le médecin était interrogé successivement sur tous les patients ayant un bilan hépatique perturbé. La question posée était la suivante : « En considérant que ce bilan hépatique restera perturbé dans les mois qui viennent, adressez-vous ce patient à un gastro-entérologue afin de rechercher une fibrose hépatique sévère ou une cirrhose ? ». La réponse devait être OUI ou NON.

2/ Ensuite, j'expliquais en détail au médecin interrogé le principe du FIB-4, sa formule, sa sensibilité/VPN et sa spécificité/VPP, l'intérêt du diagnostic précoce de la fibrose hépatique sévère chez les patients atteints de stéatose et le devenir du patient chez le gastro-entérologue (dépistage combiné). Je répondis par ailleurs aux interrogations qu'il pouvait avoir à ce sujet.

3/ Ensuite, je réinterrogeais le médecin sur les patients avec un bilan hépatique perturbé et qui auraient été initialement envoyés chez le gastro-entérologue, mais qui s'étaient avérés négatifs au FIB-4 : « Sachant que ce patient avec un bilan hépatique perturbé s'avère finalement négatif au FIB-4, décidez-vous quand même de l'envoyer chez le gastro-entérologue ? ». La réponse devait être OUI ou NON. Le but était d'évaluer si le médecin faisait confiance au FIB-4 pour se réassurer quant à l'absence de fibrose sévère chez le patient.

4/ Enfin, j'interrogeais le médecin sur les patients avec un FIB-4 positif mais qui n'avaient initialement pas été envoyés chez le gastro-entérologue : « Sachant que ce patient est positif au FIB-4, l'envoyez-vous chez le gastro-entérologue ? ». La réponse devait être OUI ou NON.

F/ Analyse des données recueillies:

1/ Les données recueillies ont été incluses dans un tableur excel :

L'inclusion des données s'est faite dès leur extraction des dossiers médicaux et dans la journée suivant l'interrogatoire du médecin généraliste. Hormis pour le poids, l'IMC et l'âge, ces données ont alors été recueillies sous forme binaire c'est-à-dire 0 ou 1. En l'absence de données, la valeur 0 était affectée à la donnée.

2/ La totalité des patients a été affectée dans l'un des trois groupes de risque de stéatose :

-Groupe 3 : patients avec un ou plusieurs facteurs de risque majeurs de stéatose hépatique : il s'agit du syndrome métabolique et/ou de l'obésité et/ou du diabète. En effet, la valeur diagnostique ou pronostique de ces trois facteurs de risque est avérée sur des études épidémiologiques prospectives et/ou sur des méta-analyses (1) (26-32).

-Groupe 2 : patients avec un ou plusieurs facteurs de risque modéré de stéatose hépatique : il s'agit de l'hypertension artérielle et/ou du surpoids et/ou de l'hypertriglycémie et/ou de la dyslipidémie. En effet, ces facteurs de risque ont certes fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques mais partiellement biaisées et/ou de type cas-témoin (33-43).

-Groupe 1 : patients sans facteur de risque de stéatose hépatique.

3/ Au sein de chaque groupe les patients ont été affectés dans l'un des 3 sous-groupes d'âge :

-patients âgés de moins de 35 ans révolus c'est-à-dire 35 ans et moins.

-patients âgés de plus de 64 ans révolus c'est-à-dire de 65 ans et plus.

-les patients âgés de 35 à 65 ans.

RESULTATS :

A/ Médecins généralistes consultés : nombre de patients inclus pour chaque médecin, date de consultation des patients auprès du médecin généraliste, logiciel utilisé :

-Praticien A (Montrejeau) : 56 patients : patients ayant consulté le 15 mars puis du 22 au 26 mars 2021. Logiciel : weda.

-Praticien B (remplaçant à Montrejeau) : 19 patients : patients ayant consulté du 15 au 16 mars 2021. Logiciel : weda.

-Praticien C (remplaçant à Montrejeau) : 40 patients : patients ayant consulté du 13 au 18 mars 2021. Logiciel : weda.

-Praticien D (Montrejeau) : 26 patients : patients ayant consulté du 12 au 19 mars 2021. Logiciel : weda.

-Praticien E (Le Séquestre) : 65 patients : patients ayant consulté du 22 au 30 mars 2021. Logiciel : axisanté.

-Praticien F (Graulhet) : 78 patients : patients ayant consulté du 29 mars au 02 avril 2021. Logiciel : weda.

-Praticien G (Graulhet) : 81 patients : patients ayant consulté du 06 avril au 12 avril 2021. Logiciel : Monlogicielmedical.com.

-Praticien H (Saint Juéry) : 49 patients : patients ayant consulté du 12 au 15 avril 2021. Logiciel : weda.

-Praticien I (Le Séquestre) : 46 patients : patients ayant consulté du 06 au 16 avril 2021. Logiciel : axisanté.

-Praticien J (Réalmont) : 43 patients : patients ayant consulté du 23 au 30 avril 2021. Logiciel : Hellodoc.

-Praticien K (Marssac sur Tarn) : 46 patients : patients ayant consulté du 19 au 24 avril 2021. Logiciel : Hellodoc.

-Praticien L (Lescure d'Albigeois) : 33 patients : patients ayant consulté du 10 au 18 mai 2021. Logiciel : CrossWay.

B/ Caractéristiques de la population incluse :

Au total, 582 patients ont été inclus.

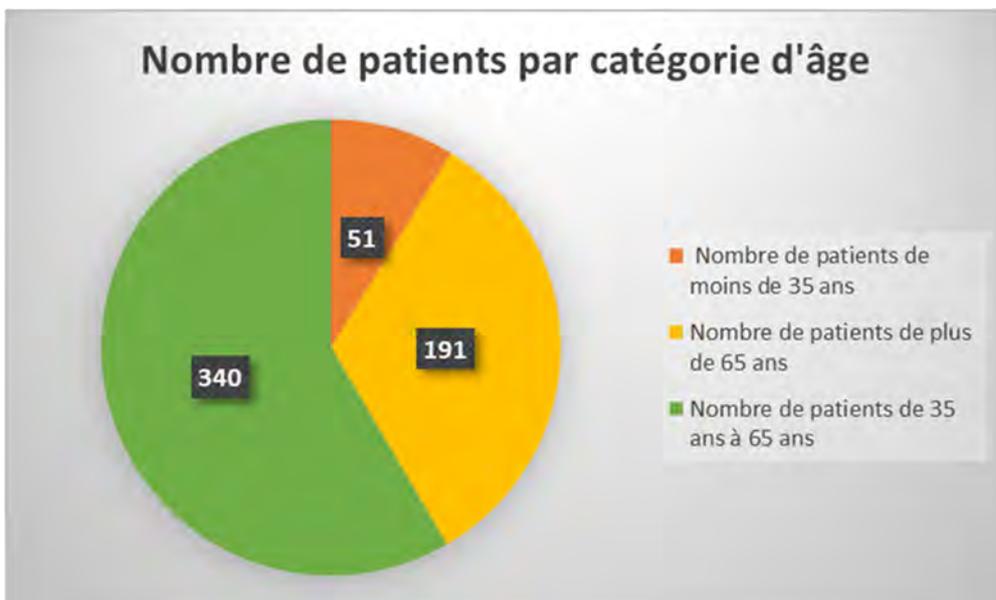


Figure 1 : 51 patients inclus ont de 18 à 35 ans (8.76% des patients) ; 340 patients inclus ont de 35 à 65 ans (58.41% des patients) ; 191 patients inclus ont de 65 à 75 ans (32.83% des patients).

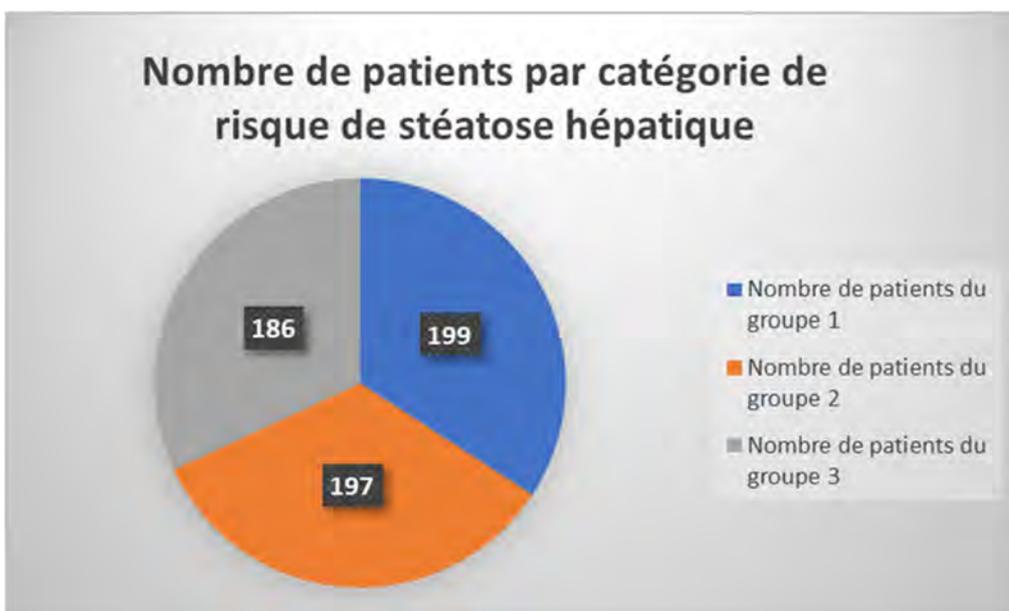


Figure 2 : comme détaillé dans la section « méthode », les patients du groupe 1 sont ceux ne présentant aucun facteur de risque de stéatose hépatique ; les patients du groupe 2 sont ceux présentant des facteurs de risque modéré de stéatose hépatique (surpoids, dyslipidémie, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle) ; et les patients du groupe 3 sont ceux présentant des facteurs de risque important de stéatose hépatique (obésité, diabète, syndrome métabolique).

Les autres caractéristiques de ces patients ont été détaillées en annexe.

C/ Résultats concernant le FIB-4 des patients :

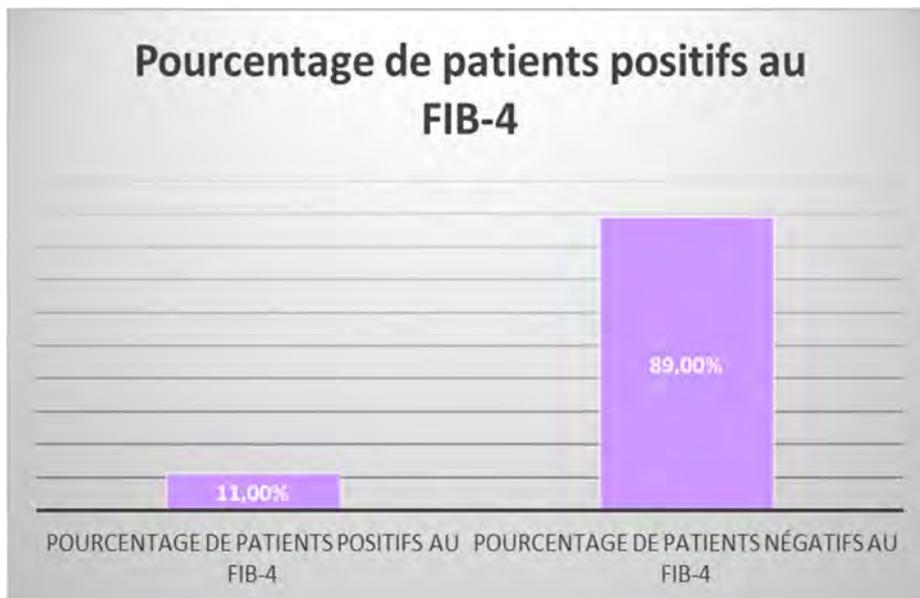


Figure 3 : 11% des patients sont positifs au FIB-4 soit 64 patients sur 582 patients inclus.

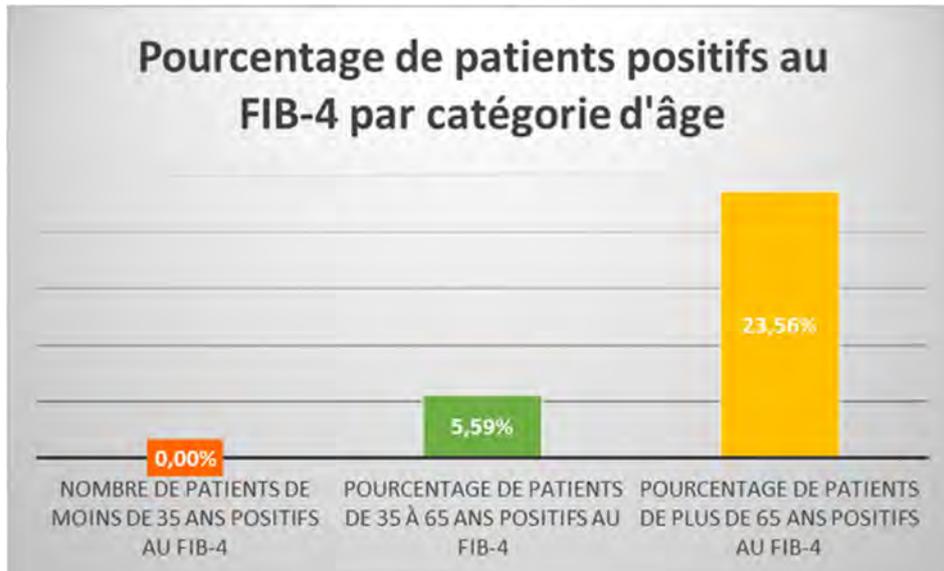


Figure 4 : Aucun patient n'est positif au FIB-4 entre 18 et 35 ans. Entre 35 et 65 ans, 19 patients sur 340 sont positifs au FIB-4 soit 5.59%. Entre 65 et 75 ans, 45 patients sur 191 sont positifs au FIB-4 soit 23.56%.

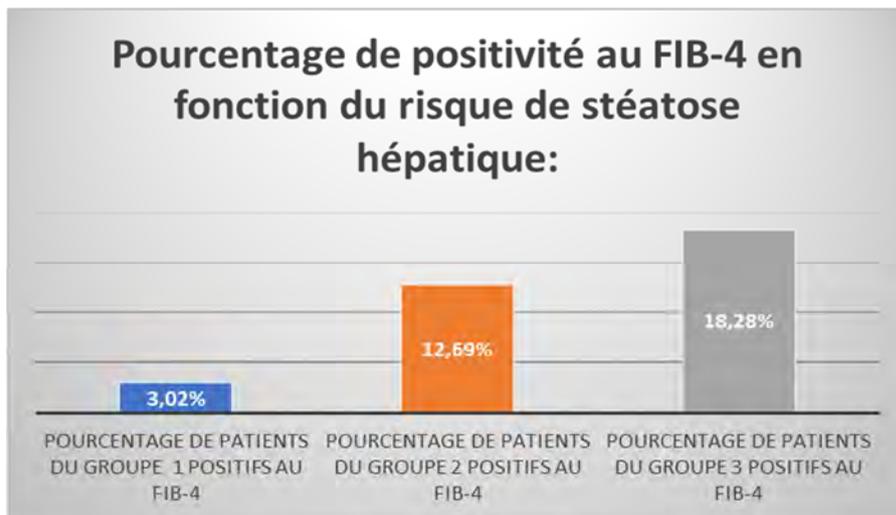


Figure 5 : 6 patients du groupe 1 sont positifs au FIB-4 (soit 3.02% des patients du groupe 1) ; 25 patients du groupe 2 sont positifs au FIB-4 (soit 12.69% des patients du groupe 2) ; 34 patients du groupe 3 sont positifs au FIB-4 (soit 18.28% des patients du groupe 3).

Les pourcentages de positivité au FIB-4 en fonction des sous-groupes de patients sont exposés dans le tableau 1 et les figures en annexe.

D/ Résultats concernant les réponses des médecins généralistes à l'interrogatoire sur le devenir de leurs patients:

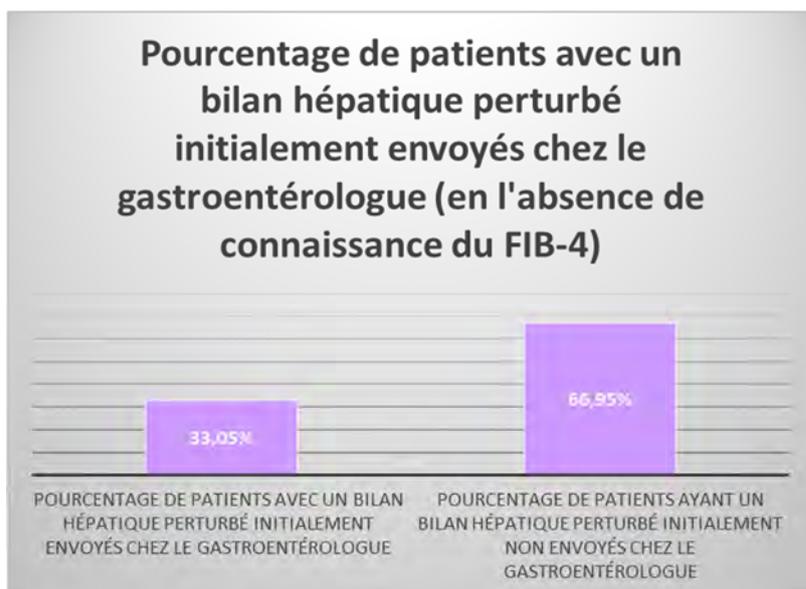


Figure 6 : Sur les 118 patients ayant les ASAT et/ou les ALAT et/ou les GammaGT perturbées, l'ensemble des médecins interrogés enverrait théoriquement 39 patients (soit 33.05%) chez le gastroentérologue pour rechercher une fibrose hépatique sévère.

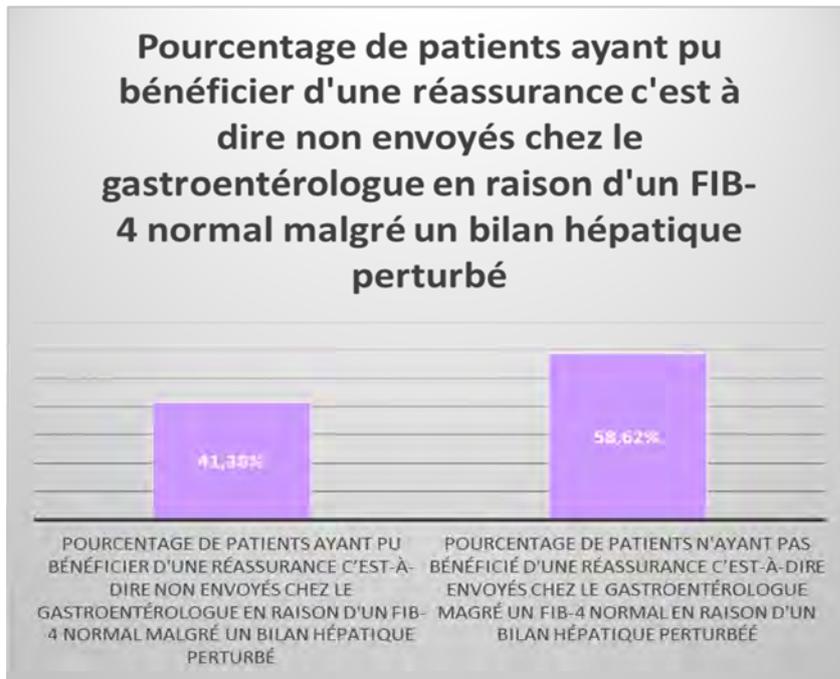


Figure 7 : Sur les 29 patients ayant un bilan hépatique perturbé et envoyés à tort chez le gastroentérologue, 12 patients (soit 41.38%) ont pu bénéficier d'une réassurance c'est-à-dire n'y ont finalement pas été envoyés étant donné la négativité du FIB-4.

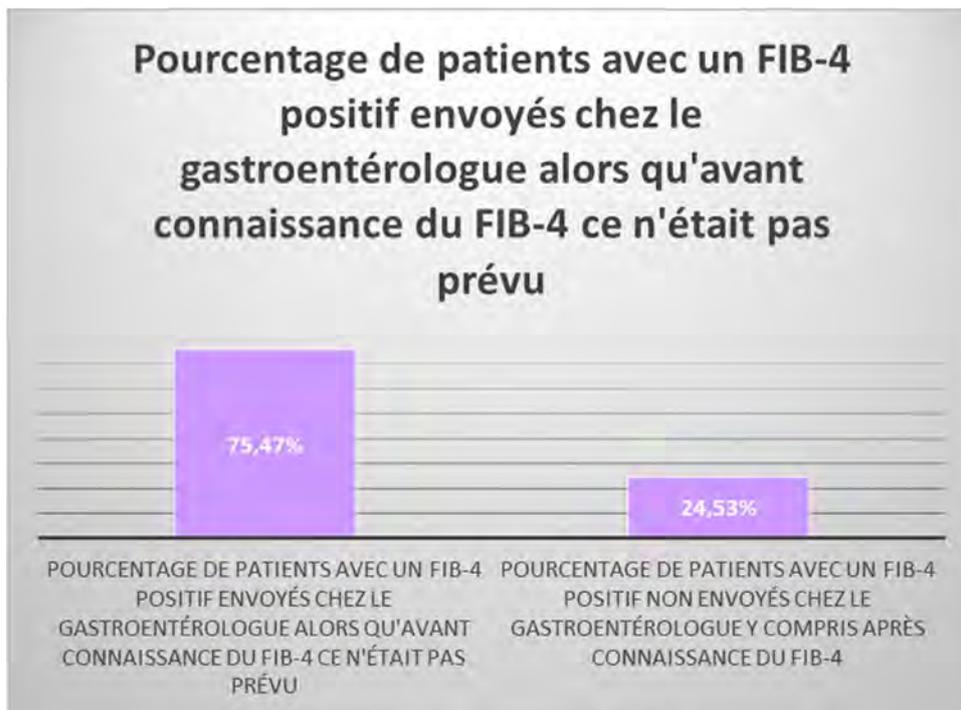


Figure 8 : En l'absence de connaissance du FIB-4, sur les 64 patients positifs à ce score, 53 patients n'étaient pas envoyés chez le gastroentérologue. Finalement, après connaissance du FIB-4, les médecins interrogés ont envoyé chez le gastroentérologue 40 patients sur ces 53 patients (soit 75.47%).

Ces résultats sont détaillés par groupes de risque de stéatose hépatique dans les figures en annexe.

DISCUSSION

Cette étude épidémiologique descriptive est basée sur les données recueillies dans les dossiers médicaux de 582 patients et sur l'interrogatoire de onze médecins généralistes.

A/ Représentativité de la population cible :

Le pourcentage de positivité au FIB-4 est de 11% (figure 3), ce qui est d'un ordre de grandeur correspondant à ce que l'on pouvait attendre, celui de l'étude de Wong incluse dans mon mémoire (9.8% pour un seuil du FIB-4 à 1.3) (44). Cela est en faveur d'une bonne représentativité de la population incluse et montre par ailleurs que seule une minorité de la population stéatosique présente une fibrose hépatique sévère, ce qui est conforme à ce qui était attendu (3).

Les proportions par âge semblent elles aussi équilibrées. Dans la population incluse, 8.76% des patients sont âgés de 18 à 35 ans, 58.41% des patients sont âgés de 35 à 65 ans, et 32.83% sont âgés de 65 à 75 ans (figure 1). Ces chiffres sont à comparer à ceux de l'INSEE (45) : 17.20% de la population française a de 20 à 35 ans, 38.17% a de 35 à 65 ans et 11.21% a de 65 à 75 ans. Ces proportions ne sont toutefois pas les mêmes que dans la population d'étude, qui est en effet composée de patients consultant en médecine générale. Cette population a plus de problèmes de santé que la population générale et est donc plus âgée.

B/ Relation entre le risque de stéatose hépatique (et donc de fibrose hépatique sévère) et le pourcentage de positivité au FIB-4 :

1/ Interprétation des résultats :

Le postulat est que le risque de fibrose hépatique sévère est logiquement corrélé au risque de stéatose hépatique : 5% des patients stéatosiques présentent une fibrose hépatique sévère (3) donc plus le pourcentage de stéatose hépatique dans une population donnée est élevé, plus le pourcentage de fibrose hépatique sévère l'est aussi. Dès lors, je vais considérer par commodité que « risque de stéatose » est synonyme de « risque de fibrose hépatique sévère ».

D'après les résultats, il y a une relation linéaire entre l'importance du risque de fibrose hépatique (représentée par les trois groupes de risque de stéatose hépatique) et le pourcentage de positivité au FIB-4, comme le montre la figure 5. Plus le risque de fibrose hépatique est élevé, plus le pourcentage de positivité au FIB-4 est important.

Cette relation est un indice d'une bonne validité du FIB-4 en médecine générale pour la recherche de la fibrose hépatique sévère. Il faut toutefois tenir compte des facteurs de confusion et des biais de classement, comme on va le voir ci-dessous.

2/ Prise en compte de l'âge comme potentiel facteur de confusion :

Les patients des trois sous-groupes de risque de fibrose hépatique n'ont pas le même âge moyen, comme le montre la figure 9 en annexe. La différence entre le groupe 2 et le groupe 3 n'est certes que de un an, mais elle est aussi de plus de dix ans entre le groupe 2 et le groupe 1. Les écarts d'âge sont donc significatifs. Dès lors il faut prendre en compte l'âge en tant que potentiel facteur de confusion. En fonction de la tranche d'âge, la répartition du risque de fibrose hépatique sévère n'est d'ailleurs pas la même, comme le montrent les figures 10 à 12 : les patients de 18 à 35 ans appartiennent en très grande majorité au groupe 1 (c'est-à-dire sans risque de fibrose hépatique) ; tandis que les patients de 65 à 75 ans appartiennent en très grande majorité aux groupes 2 et 3 (c'est-à-dire à risque de fibrose hépatique).

Afin de déterminer si l'âge était un facteur de confusion, j'ai réalisé une analyse stratifiée sur l'âge de la relation entre le risque de fibrose hépatique et le pourcentage de positivité au FIB-4. Les sous-groupes sont formés par tranche d'âge de patient comme mentionné dans le chapitre « méthodes ». Il n'y a pas de sous-groupe pour les patients de moins de 35 ans étant donné l'absence de patients positifs au FIB-4 dans cette tranche d'âge (figure 4).

Que ce soit pour le sous-groupe de patients âgés de 35 à 65 ans ou pour le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans, la relation positive entre le risque de fibrose hépatique sévère et le pourcentage de positivité au FIB-4 est conservée, comme le montrent les figures 13 et 14.

Toutefois, entre les deux classes d'âge, il y a une différence : pour les patients de plus de 65 ans, il n'y a pas de différence significative entre les groupe 2 et 3. La césure se situe entre l'ensemble composé par le groupe 2 et le groupe 3 d'un côté ; et le groupe 1 de l'autre. Tandis que pour les patients entre 35 et 65 ans, il y a une différence significative entre chacun des sous-groupes y compris entre le groupe 2 et le groupe 3. Cela pourrait traduire les modalités d'installation de la fibrose hépatique sévère, qui se déroule sur plusieurs années, mais avec une évolution probablement moins rapide pour les facteurs de risque moins importants, mais qui finiraient au bout de plusieurs années de toute façon par se traduire par une évolution péjorative pour les personnes les plus âgées. D'ailleurs, dans les études de validité interne du FIB-4 incluses dans mon mémoire (3), les patients avec une fibrose sévère ont un âge significativement plus important que les autres patients. Ainsi, dans l'étude de Petta (2019) (46), les patients avec une fibrose sévère F3 ou F4 ont un âge moyen de 56.4 ans et les autres patients (F0 à F2) ont un âge moyen significativement plus bas, de 47.5 ans. Il en est de même pour l'étude de Stauffer (2019) (47), avec un âge moyen de 58 ans pour les patients avec une fibrose sévère, et de 47 ans pour les autres patients (F0 à F2). Par ailleurs, dans deux études non sélectionnées dans mon mémoire, et qui étudient la validité interne du FIB-4 en fonction de l'âge, la prévalence de la fibrose hépatique sévère passe respectivement de 16% entre 36 et 45 ans à 40% au-delà de 65 ans (McPherson 2017) (12); et de 2.8% en dessous de 49 ans à 23.8% au-delà de 70 ans (Ishiba 2018) (11). Même si là aussi la répartition des facteurs de risque est différente en fonction de l'âge, une majoration du risque de fibrose hépatique sévère correspond de toute façon à la physiopathologie de la fibrose hépatique d'origine dysmétabolique (48-50).

3/ Prise en compte des médicaments hépatotoxiques comme facteurs de confusion :

J'ai pris en compte un autre potentiel facteur de confusion, les médicaments hépatotoxiques, ce terme désignant dans ma thèse les médicaments pouvant être responsables d'une majoration des transaminases ou des gammaGT. Ainsi, par exemple les statines peuvent majorer les transaminases ou les gammaGT sans que cela ne soit un motif d'arrêt du traitement (51).

Ces médicaments entraînant une majoration des transaminases, ils pourraient donc perturber le calcul du FIB-4. Par ailleurs, le seuil du FIB-4 déterminé dans mon mémoire prend en compte la positivité ou non aux transaminases (3).

La prise de médicaments hépatotoxiques est corrélée à l'importance du risque de stéatose hépatique, étant donné par exemple l'usage fréquent des statines chez les diabétiques ou en cas d'obésité ou de dyslipidémie. Cela est d'ailleurs attesté dans la population de patients sélectionnés pour cette étude, où seuls 17.09% des patients du groupe 1 prennent un médicament hépatotoxique contre 59.14% des patients du groupe 3, comme le montre la figure 15.

Dès lors, j'ai recalculé les pourcentages de patients positifs au FIB-4 en enlevant les patients ayant un traitement hépatotoxique en cours (figure 16). La relation entre risque de fibrose hépatique sévère et taux de positivité au FIB-4 est conservée, et s'étage de 1.82% pour le groupe 1 à 14.47% pour le groupe 3.

Dès lors, la prise de médicaments hépatotoxiques ne semble pas être un facteur de confusion dans la relation entre le risque de fibrose hépatique sévère et le pourcentage de positivité au FIB-4.

4/ Prise en compte de la stéatose hépatique comme facteur de confusion:

Un autre possible facteur de confusion est la stéatose hépatique car celle-ci peut entraîner une augmentation modérée des transaminases indépendamment de la présence d'une fibrose hépatique (52-55). Pour en tenir compte, il n'est pas possible de réaliser une analyse stratifiée sur la stéatose car celle-ci est nécessaire au développement d'une fibrose hépatique et est donc toujours présente.

J'ai donc cherché la relation entre le risque de stéatose hépatique et la valeur des différents paramètres composant la formule du FIB-4 : numération plaquettaire, ASAT, $\sqrt{\text{ALAT}}$ et le rapport $\text{ASAT} / \sqrt{\text{ALAT}}$.

Je suis parti de la constatation que l'immense majorité des patients (90%) était négative au FIB-4 (figure 3). Le postulat est que les patients positifs au FIB-4 (et parmi eux les patients avec une fibrose), qui sont donc peu nombreux, ont des valeurs biologiques qui n'ont que peu d'impact sur les valeurs moyennes des différents paramètres biologiques en fonction du risque de stéatose hépatique. Cette hypothèse est d'autant plus pertinente que, certes les moyennes des FIB-4 augmentent avec le risque de stéatose hépatique (figure 17), mais cette relation n'est pas conservée en cas de stratification sur l'âge (figures 18 à 20) avec alors une moyenne quasi constante quelque soit le risque de stéatose hépatique.

La figure 21 montre que la numération plaquettaire ne diminue que légèrement du groupe 1 (260 G/L) au groupe 3 (249 G/L), et donc de manière potentiellement en deçà de la marge d'erreur statistique. Par contre, la numération plaquettaire des patients positifs au FIB-4 est nettement plus basse (195G/L). Dès lors, le risque de stéatose n'agit que peu ou pas sur la numération plaquettaire et n'est pas responsable d'une positivité induite au FIB-4. La numération plaquettaire ne baisse qu'en cas de présence d'une fibrose hépatique sévère.

La figure 22 montre que les ASAT augmentent un peu du groupe 1 (21 UI/L) au groupe 3 (25 UI/L). En cas de positivité au FIB-4, les ASAT sont nettement plus élevées, à 34 UI/L en moyenne. Dès lors, le risque de stéatose agit de manière très modérée sur la valeur des ASAT sans que cela empêche de considérer la pertinence d'un lien entre la présence d'une fibrose hépatique et la valeur des ASAT qui serait indépendant du risque de stéatose.

La figure 23 montre que $\sqrt{\text{ALAT}}$ a une relation linéaire avec le risque de stéatose hépatique, et passe de 4.38 (groupe 1) à 5.46 (groupe 3). En cas de positivité au FIB-4, $\sqrt{\text{ALAT}}$ a une valeur quasi identique (5.48) à celle du groupe 3. Dès lors, la valeur de $\sqrt{\text{ALAT}}$ semble liée essentiellement au risque de stéatose bien plus qu'à la fibrose hépatique. A ce titre, la stéatose pourrait représenter un facteur de confusion dans le sens où elle diminuerait la sensibilité du test (car $\sqrt{\text{ALAT}}$ est au dénominateur).

Ces constatations sont compatibles avec ce qui est relevé dans d'autres études (52-55) où la présence d'une stéatose entraîne une augmentation nettement plus importante des ALAT que des ASAT. D'ailleurs, dans son article de 2016 (56), Jérôme Boursier enlève les ALAT (tout en conservant ASAT) de sa formule eLIFT permettant de calculer le risque de fibrose hépatique sévère. Toutefois, l'étude de validation de ce score (Broussier 2019) (57) est grevée de défauts méthodologiques importants (utilisation du fibroscan comme test de référence).

Cependant, la figure 24 montre que la stéatose hépatique n'entraîne pas d'augmentation significative du rapport ASAT/ $\sqrt{\text{ALAT}}$, (on passe de 4.78 pour le groupe 1 à 4.62 pour le groupe 3). Ces valeurs sont à comparer à la valeur de 6.17 en cas de positivité au FIB-4. Ce lien direct entre le rapport ASAT/ $\sqrt{\text{ALAT}}$ et la fibrose hépatique sévère (sans que la stéatose soit un facteur de confusion) s'explique par le fait que ASAT augmente comparativement plus qu'ALAT en cas de fibrose hépatique sévère, comme le prouve le fait que le ratio ASAT/ALAT soit parfois étudié comme un marqueur de dépistage de la fibrose hépatique sévère (58-62). L'une des explications de l'augmentation de ce rapport ASAT/ALAT serait une carence en phosphate de pyridoxal (PP) chez les patients avec une fibrose hépatique (63) (64). En effet, la vitamine B6 est métabolisée en sa forme active, le PP, au niveau des hépatocytes (65-68). Or, le PP majore la valeur des transaminases dont il est une coenzyme, et cela de manière plus importante pour les ALAT que les ASAT. Dès lors la carence en PP retrouvée en cas de fibrose hépatique affecte plus les ALAT que les ASAT, d'où une augmentation du rapport ASAT/ALAT en cas de fibrose hépatique sévère. Il y a toutefois d'autres explications qui seront résumées par la suite.

Donc au total, la stéatose proprement dite ne paraît être un facteur de confusion important que pour les ALAT (et donc $\sqrt{\text{ALAT}}$). Ce n'est pas (ou peu) le cas pour les autres paramètres biologiques (plaquettes, ASAT et ASAT/ $\sqrt{\text{ALAT}}$) donc le calcul du FIB-4 n'est que partiellement perturbé par le risque de stéatose.

5/ Prise en compte de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) comme potentielle source de biais de classement :

L'IMC n'a été reporté que dans 25% des dossiers médicaux (figure 25). Or, sa présence ou son absence dans le dossier médical est importante pour déterminer dans quel groupe de risque de fibrose hépatique le patient se trouve. Par défaut, en l'absence d'IMC, le patient est classé dans le groupe 1. Les pourcentages de positivité au FIB-4 en fonction du risque de fibrose pourraient donc être faussés car trop de patients seraient inclus par défaut dans le groupe 1 et le groupe 2.

J'ai donc sélectionné les seuls patients du groupe 1 et du groupe 2 dont l'IMC était présent dans le dossier afin de recalculer le pourcentage de positivité au FIB-4. La relation entre risque de fibrose et positivité au FIB-4 est renforcée par l'exclusion des patients du groupe 1 et du groupe 2 positifs au FIB-4 dont l'IMC n'était pas noté dans le dossier (figure 26).

C/ Utilisation du FIB-4 par les médecins généralistes :

1/ Devenir des patients avec un bilan hépatique perturbé :

Les transaminases et les GammaGT sont l'un des moyens les plus utilisés pour le diagnostic et le suivi des pathologies hépatiques. Elle font partie du bilan usuel prescrit par le médecin généraliste à des fins de bilan de débrouillage. En effet, ces tests biologiques sont peu chers, remboursés par l'Assurance maladie (69) et non invasifs. Dès lors, ces tests sont un des moyens privilégiés par les médecins généralistes pour dépister les pathologies hépatiques et notamment la fibrose hépatique sévère en cas de stéatose.

20% des patients se sont avérés avoir un bilan hépatique (transaminases ou gammaGT) perturbé (figure 27). Ce chiffre exclut les patients ayant une hépatite B ou C, une hémochromatose, un bilan en cours chez le gastroentérologue ou une altération importante du bilan hépatique c'est-à-dire supérieure à 5 fois la normale.

Suite à la relecture des dossiers de ces patients, les praticiens ont envoyé (fictivement) 33% des patients avec un bilan hépatique perturbé chez le gastroentérologue afin de rechercher une fibrose hépatique sévère (figure 6). Ce pourcentage semble faible. On aurait pu penser que ce sont surtout les patients à haut risque de stéatose hépatique qui ont été adressés (fictivement) au gastroentérologue par le médecin généraliste. La figure 28 est en faveur de cette hypothèse. Toutefois, il est à noter que l'ensemble des patients à haut risque de fibrose n'ont pas été adressés au gastroentérologue : 31.82% des patients du groupe 2 et 38.98% des patients du groupe 3 seulement ont été adressés au gastroentérologue. Par ailleurs il y a une variabilité très importante dans les réponses entre les praticiens comme le montre la figure 29. Dès lors, il est possible que ce soit en fait plutôt le manque de connaissances qu'ont les médecins généralistes au sujet de la stéatose hépatique, de ses facteurs de risque et de ses conséquences qui sont responsables du faible pourcentage de patients envoyés chez le gastroentérologue :

-D'abord, il est possible qu'il y ait chez certains praticiens une méconnaissance de la possibilité d'évolution de la stéatose en fibrose hépatique sévère puis en cirrhose.

-Ensuite, il est possible qu'en cas d'absence de diagnostic formel de stéatose, le praticien ait négligé la possibilité d'apparition d'une fibrose hépatique sévère. En effet, sur l'ensemble des patients seul un très faible pourcentage a eu une stéatose diagnostiquée : la stéatose n'a été recherchée de manière volontaire ou fortuite que chez 5% des patients (figure 30). Cependant, l'idée de ne pas considérer le risque de

fibrose sévère au motif qu'une stéatose n'a pas été formellement diagnostiquée dénote une méconnaissance de la forte prévalence de la stéatose chez les patients ayant des facteurs de risque (26-32).

-Par ailleurs, il est possible que certains praticiens préfèrent avoir une attitude expectative de surveillance de l'évolution du bilan hépatique, et attendent donc l'apparition de signes cliniques ou la réalisation d'une échographie abdominale pour rechercher une cirrhose. Cette attitude montre une méconnaissance de la faible sensibilité de l'échographie abdominale et des signes cliniques pour le diagnostic de cirrhose (3) et de l'évolution longtemps asymptomatique de la fibrose hépatique et de la cirrhose avant que n'arrivent les stades avancés de la maladie (ascite, encéphalopathie hépatique proprement dite) (70).

-On peut aussi penser qu'une partie des praticiens ne connaît de toute façon pas la justification qu'il peut y avoir au diagnostic de fibrose hépatique sévère chez le patient atteint de stéatose du fait de l'absence de traitement spécifique. J'ai détaillé la justification de ce diagnostic précoce dans mon mémoire (3): cela permet une prise de conscience de la nécessité de traiter la pathologie sous-jacente (obésité, diabète), de réaliser un suivi du risque de cancer hépatocellulaire et des varices oesophagiennes, de faire rentrer le patient dans un calendrier vaccinal contre la grippe et contre les infections invasives à pneumocoque, de prévenir ou traiter une encéphalopathie hépatique subclinique, de tenir compte du risque d'obésité sarcopénique et enfin de poser une éventuelle indication à une chirurgie bariatrique.

Le faible pourcentage de patients avec un bilan hépatique perturbé adressé au gastroentérologue s'explique aussi par d'autres raisons que la simple méconnaissance de la stéatose hépatique et de la cirrhose dysmétabolique :

-Il y a l'idée de remesurer les transaminases au bout de trois mois et donc de ne pas adresser le patient au gastroentérologue immédiatement: en effet une altération du bilan hépatique peut être retrouvée en raison d'une infection virale bénigne (16) (18). Il est de toute façon recommandé de remesurer un bilan hépatique modérément altéré car celui-ci a de fortes probabilités de se normaliser spontanément dans les mois suivants (4) (71-73). Toutefois, normalement, en cas de bonne compréhension des consignes par le médecin généraliste, ce facteur là n'est pas impliqué, car comme cela avait été expliqué dans la partie « méthode » il fallait considérer que les transaminases allaient être remesurées à l'identique dans 3 mois.

-Il est aussi possible que les praticiens sachent que les transaminases ne sont de toute façon pas des marqueurs fiables de fibrose hépatique sévère ou de cirrhose du fait d'une sensibilité et surtout d'une spécificité limitées (74-75). En cas de fibrose sévère ou de cirrhose, les transaminases sont souvent normales, faiblement augmentées (ASAT), voire légèrement diminuées par rapport aux autres patients NAFLD (ALAT) (46-47) (59) (76-78) . De plus, la normalité du bilan hépatique ne se définit que par rapport au reste de la population ayant fait des analyses au laboratoire: le seuil n'est pas absolu mais relatif par rapport au reste de la population et est donc variable entre les laboratoires (79). Il est d'ailleurs à noter que 72.03% des patients qui ont une perturbation du bilan hépatique s'avèrent ensuite avoir un FIB-4 négatif (figure 31), ce qui montre un manque de spécificité du bilan hépatique et pourrait faire adresser des patients à tort au gastroentérologue. Par contre, seuls 6.68% des patients ayant un bilan hépatique normal s'avèrent finalement avoir un FIB-4 positif (figure 33), ce qui montre une meilleure sensibilité. En terme absolu cela représente toutefois 31 patients. Les pourcentages sont quasiment les mêmes si l'on ne prend en compte que les patients à risque modéré ou élevé de fibrose hépatique (groupe 2 et groupe 3) (figures 32 et 34).

2/ Devenir des patients avec un bilan hépatique perturbé mais un FIB-4 normal :

Du fait de la faible spécificité des transaminases, un des intérêts du FIB-4 est la réassurance c'est-à-dire ne pas adresser à tort au gastroentérologue un patient ayant des transaminases modérément élevées. Après avoir expliqué au praticien la valeur diagnostique des transaminases et du FIB-4, il s'avère finalement que 41.38% des patients ont pu bénéficier de cette réassurance (figure 7).

Toutefois, l'ensemble des patients ayant un bilan hépatique perturbé mais un FIB-4 normal n'a donc pas pu bénéficier d'une réassurance. Plusieurs hypothèses sont possibles :

-D'abord, on aurait pu faire comme hypothèse que le pourcentage de patients bénéficiant de cette réassurance varie en fonction du risque de de fibrose hépatique sévère, c'est-à-dire serait plus élevé pour les patients pour lesquels on a une faible présomption c'est-à-dire les patients du groupe 1. Ce raisonnement serait logique car la valeur prédictive négative d'un test diagnostique (comme le FIB-4) diminue si la probabilité pré-test augmente (80). Toutefois, cette hypothèse n'est pas confirmée. On constate en effet sur la figure 35 qu'aucun des patients du groupe 1 n'a pu

bénéficier d'une réassurance, et que les pourcentages sont même nettement plus élevés pour les groupe 2 et 3. Pour expliquer cette relation contre-intuitive, on peut supposer qu'en présence de patients sans facteur de risque de stéatose hépatique (donc du groupe 1), les praticiens aient voulu faire rechercher par le gastroentérologue des étiologies de perturbation du bilan hépatique autres la fibrose d'origine dysmétabolique : par exemple une hépatite auto-immune.

-Ensuite, les médecins généralistes tiennent probablement compte de d'autres arguments que la simple performance diagnostique du test, par exemple de l'impulsion au changement de mode de vie, par exemple l'initiation d'un régime (81) que peut représenter une consultation chez un gastroentérologue pour rechercher une fibrose hépatique, à fortiori car la consultation n'utilisera que des méthodes non invasives de type fibroscan.

3/ Devenir des patients avec un FIB-4 positif qui n'avaient initialement pas été (fictivement) envoyés chez le gastroentérologue :

Les trois quarts (75.47%) des patients non initialement envoyés chez le gastroentérologue y ont été finalement envoyés (fictivement) du fait de leur positivité au FIB-4 (figure 8).

Le pourcentage est d'autant plus élevé que le risque de de fibrose hépatique est important. On passe de 40% pour les patients du groupe 1 à 88% pour les patients du groupe 3 en passant par 69.57% pour les patients du groupe 2 (figure 36). Dès lors, le fait d'adresser le patient au gastroentérologue résulte d'une réflexion de la part du praticien, qui a tenu compte des antécédents du patient et s'est donc approprié le test. La valeur prédictive positive du test dépend en effet de la probabilité prétest c'est-à-dire de la prévalence de la maladie (la fibrose hépatique sévère) dans la population testée et pas seulement de la performance intrinsèque du test (sensibilité et spécificité). Plus la prévalence est élevée (donc probabilité de fibrose élevée), plus la valeur prédictive positive est élevée (80) et donc plus le praticien peut faire confiance au test pour orienter correctement le patient vers le gastroentérologue.

Chez les patients à haut risque de fibrose sévère, il reste toutefois 22% de patients non adressés au gastroentérologue. Cela pourrait résulter d'une appréciation multidimensionnelle de l'utilité et de l'acceptabilité des méthodes de diagnostic de fibrose hépatique sévère. Celle-ci est en effet probablement variable, par exemple en fonction de la psychologie et de l'emploi du temps du patient.

L'importance du pourcentage de patients positifs au FIB-4 adressés au gastroentérologue (88% pour le groupe 3) montrent que les praticiens ont été convaincus de l'utilité du FIB-4 en tant que test de dépistage. Le FIB-4 répond en effet à la définition et aux critères des tests de dépistage, que l'on retrouve dans le guide ANAES de 2004 (82). Il est une étape avant le diagnostic de certitude c'est-à-dire permet de différencier en population générale, avec une certaine marge d'erreur, les sujets avec une probabilité faible de fibrose hépatique sévère (98 à 99% de probabilité de ne pas avoir de fibrose hépatique sévère) des sujets avec une probabilité élevée de fibrose hépatique sévère (entre 10 et 25%). Ces chiffres sont ceux que j'ai calculés dans mon mémoire (3) à partir de la prévalence probable de la maladie (5% chez les patients stéatosiques) et de la sensibilité et spécificité du FIB-4 (entre 67,8% et 85% de sensibilité et entre 67.1 et 88% pour la spécificité d'après les études sélectionnées dans mon mémoire). Le test de dépistage FIB-4 est efficace ; cependant il faut aussi par ailleurs qu'il soit un test utile c'est-à-dire réponde aux critères de Wilson et Jungner, édités par l'OMS en 1968 (83) :

-Le test est utilisable sur des larges populations à un coût unitaire faible ; c'est le cas pour le FIB-4 car il utilise des paramètres biologiques peu coûteux (1.62 euros pour les transaminases et 6.75 euros pour l'hémogramme en 2019) (69), remboursés et de toute façon dosés de manière usuelle en médecine générale. Il s'agit d'une simple prise de sang donc l'acceptabilité par la population est forte.

-Il permet de diagnostiquer une pathologie à un stade peu symptomatique (la fibrose hépatique sévère n'est symptomatique qu'au stade de cirrhose avancée) (70). Le diagnostic précoce engendre une amélioration de la qualité de vie du malade (cela correspond au justificatif du FIB-4 proposé dans mon mémoire) (3).

-La maladie dépistée est un problème de santé publique ; en effet la prévalence de la fibrose hépatique sévère serait de 5% des patients atteints de stéatose hépatique (3). La stéatose hépatique concerne elle-même 20% de la population occidentale (55% des diabétiques et 98% des obèses morbides) (1) (27) (29).

-Le dépistage est suivi par un diagnostic via des méthodes de certitude ; ces méthodes sont non invasives et peu coûteuses donc acceptables par la population ; le fibroscan (84-86) coûte entre 40 et 100 euros (87), remboursés dans le cadre d'une consultation chez un gastroentérologue.

Donc il y a de nombreux arguments pour faire du FIB-4 un test de dépistage largement utilisé en médecine générale, ce que semblent comprendre les praticiens interrogés.

D/ Forces de l'étude :

Cette étude présente pour points forts le fait d'avoir été réalisée sur un échantillon représentatif de la patientèle d'un médecin généraliste ce qui permet une bonne applicabilité des résultats sur la population consultant quotidiennement en médecine générale

Les patients inclus sont nombreux (plus de 500 patients) ce qui permet probablement d'avoir une puissance suffisante pour en tirer des résultats et donc des conclusions qui ne sont pas liées au hasard.

Etant donné la simplicité de la collecte des informations et le fait qu'il s'agit d'une étude transversale, l'analyse est en ITT (« intention de traiter ») c'est-à-dire qu'il n'y a pas de patients perdus de vue.

Il y a par ailleurs eu une prise en compte des biais de confusion via une analyse stratifiée sur les facteurs de confusion (âge, médicaments hépatotoxiques, stéatose).

Un possible biais de classement, l'absence de mesure de l'IMC chez certains patients, a aussi été pris en compte. Les praticiens recrutés ont été directement interrogés, à l'oral que ce soit en face à face ou par entretien téléphonique en suivant le protocole rigoureux décrit précédemment. Le temps laissé aux praticiens pour répondre aux questions a été minimisé afin de se placer dans le cadre temporel d'une consultation de médecine générale, ce qui permet de limiter les biais de classement. Les patients de plus de 75 ans ou vus en visite à domicile n'ont pas été inclus dans l'étude, ce qui permet d'éviter le biais de classement lié à leur probable fragilité qui aurait faussé les réponses des praticiens à mes questions.

E/ Faiblesses de l'étude :

1/ Manque de données : biais de classement :

L'étude repose sur la consultation des dossiers des patients contenus dans des bases de données. Or, dans de nombreux dossiers il y a des données manquantes.

Le poids n'est présent que dans 52.92% des dossiers (figure 39). L'IMC n'est présent que dans 24.91% des dossiers (figure 27) ; or en cas de données manquantes j'ai considéré que l'IMC était inférieur à 25 c'est-à-dire qu'il n'y a pas de surpoids ou d'obésité, ce qui pourrait entraîner une erreur en ce qui concerne le groupe dans lequel le patient est affecté. Toutefois comme noté précédemment l'absence de l'IMC a été prise en compte dans l'analyse des résultats. Par ailleurs, les patients avec un surpoids ou une obésité ont tendance à avoir plus fréquemment une hypertension artérielle, un diabète ou d'autres facteurs de risque de stéatose hépatique, ce qui permet de classer le patient dans le bon groupe de manière indirecte, et donc diminue le risque de biais de classement.

La stéatose n'a été recherchée (spécifiquement dans cette indication ou non) que dans 4.64% des dossiers soit 27 patients seulement (figure 30). Ce faible nombre ne permet pas de confirmer la gradation des facteurs de risque de stéatose telle que je l'ai décrite c'est-à-dire l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'hypertriglycéridémie et le surpoids comme des facteurs de risque modéré ; et l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique comme des facteurs de risque majeurs. Toutefois, pour étudier les facteurs de risque modérés, je me suis intéressé au pourcentage de positivité au FIB-4 en fonction de chacun de ces facteurs de risque au sein du groupe 2 c'est à dire en éliminant les patients avec obésité, diabète ou syndrome métabolique associé (figure 42). Le taux de positivité au FIB-4 s'avère être à peu près le même pour chacun de ces facteurs de risque soit entre 11 et 13% des patients. Donc au sein du groupe 2, ces facteurs de risque sont associés avec la même force au risque de fibrose hépatique sévère.

La consommation d'alcool n'a été rapportée que dans 5.5% des dossiers, ce qui représente 32 patients (figure 37). Sur ce total, seuls 9 patients avaient une consommation abusive d'alcool. Et sur ces 9 patients, seuls 2 patients avaient un FIB-4 positif, ce qui représente 22% des patients (figure 38). Ces chiffres étaient trop bas pour permettre une analyse stratifiée du taux de positivité au FIB-4 en fonction du risque de fibrose selon la consommation ou non d'alcool.

Il n'a pas été possible de déterminer pour tous les patients s'ils avaient un syndrome métabolique. En effet, la mesure du périmètre abdominal n'a été rapportée que pour un seul

patient sur les 582 inclus. Par ailleurs, une partie des patients n'avait pas de bilan lipidique ou de glycémie datant de moins de deux ans. Toutefois, on peut déterminer la présence ou non d'un syndrome métabolique même s'il n'y a que trois ou quatre des paramètres rentrant dans sa définition. Dès lors, même avec des données incomplètes, on il y a possibilité de savoir s'il y a ou non un syndrome métabolique chez 63.75% des patients (figure 40). Je me suis aussi intéressé à l'utilité qu'il pouvait y avoir à rechercher la présence ou non d'un syndrome métabolique en tant que facteur de risque de fibrose hépatique sévère. Si l'on considère seulement les patients du groupe 3, 66.13% ont un syndrome métabolique sans obésité identifiée dans le dossier et sans diabète (figure 41) : le syndrome métabolique semble donc être un facteur de risque indépendant de la présence d'une obésité ou d'un diabète. Par contre, seul un patient a un syndrome métabolique totalement isolé c'est-à-dire sans aucun autre facteur de risque de stéatose hépatique y compris hypertension artérielle, surpoids, dyslipidémie et hypertriglycéridémie. Dès lors, la recherche d'un syndrome métabolique n'a pas d'intérêt pour rechercher un risque de stéatose (ce n'est pas un facteur de risque indépendant pour différencier le risque faible du risque important) mais pour différencier au sein des sujets à risque les sujets à très haut risque des sujets à risque moindre (c'est-à-dire à risque modéré).

2/ Biais de classement lié à la mesure des transaminases:

La mesure des transaminases est très reproductible (88) à condition d'utiliser la même méthode de dosage c'est-à-dire avec ou sans phosphate de pyridoxal parmi les réactifs (63) .

Or, en 2012, l'AFSSAPS a déterminé que 36% des laboratoires utilisaient des technique avec du phosphate de pyridoxal (PP) dans leurs réactifs pour mettre en évidence les transaminases (89). En cela, ils suivent les recommandations internationales (IFCC) (90).

Le phosphate de pyridoxal est la forme active de la vitamine B6 ; la vitamine B6 est métabolisée en PP par le foie. Le PP est une coenzyme pour de nombreuses réactions biochimiques au niveau du foie y compris la production d'ASAT et ALAT par les cellules hépatiques (91). Or, le statut en vitamine B6 et donc en PP est variable selon les patients ; dès lors une carence même relative en PP pourrait faussement diminuer les transaminases, d'où les recommandations IFCC.

Cela pourrait poser problème comme le montre l'étude de Guéchet en 2013 sur des patients avec une hépatite chronique C (63), car le rapport ASAT/ALAT mesuré avec

phosphate de pyridoxal puis inclus dans la formule du FIB-4 perdait sa validité avec une AUROC à 0.584. L'étude ne présente pas de biais méthodologique majeur mais n'étudie pas les patients atteints de stéatose et n'a pas été reproduite par la suite. La perte théorique de sensibilité et de spécificité du ratio ASAT/ALAT entraînée par l'adjonction de PP dans les réactifs permettant de mesurer les transaminases serait liée au fait que ce ratio mesurerait indirectement une carence en B6 (et donc en PP). Les patients avec une fibrose sévère ou une cirrhose seraient carencés en B6 (et donc en PP) (66-68) et donc présenteraient une augmentation de ce ratio liée au fait que la carence en PP entraîne une diminution plus marquée des ALAT que des ASAT (92).

Toutefois, on peut contester que l'adjonction de PP dans les réactifs permettant la mesure des transaminases puisse poser problème. D'abord, l'augmentation du ratio ASAT/ALAT en cas de cirrhose n'est pas forcément liée à une carence en vitamine B6 donc en PP (93-95). Elle pourrait être plutôt due à des lésions au niveau des cellules endothéliales sinusoidales du foie qui sont normalement responsables de la clairance des ASAT. La diminution relative des ALAT par rapport aux ASAT pourrait aussi être entraînée par le fait que les ASAT sont produites aussi par d'autres cellules (notamment musculaires) que les cellules hépatiques, notamment en cas de rhabdomyolyse (96), qui est l'une des conséquences de la cirrhose (102). Par ailleurs, j'ai réalisé une rapide revue de littérature sur le lien entre phosphate de pyridoxal et transaminases. Cette revue de littérature a été effectuée le 16 mai 2021 sur la base de données PubMed. L'équation de recherche était : pyridoxal AND (transa* OR TGO OR TGP OR ASAT OR ALAT OR AST OR ALT). Il y avait au total 1625 résultats sur lesquels j'ai sélectionné 22 articles susceptibles de répondre à ma question. Là dessus, 17 articles ont été éliminés en raison de biais méthodologiques (trop peu de patients inclus, ASAT ou ALAT trop élevées, pas d'intervalle de confiance, pas d'analyse statistique, patients inclus non représentatifs). Les 5 études sélectionnées (97-101) montrent que l'adjonction de phosphate de pyridoxal entraîne une évolution du ratio ASAT/ALAT qui va d'une diminution de 2.7% à une augmentation de 3%, 7.6% ou 8.9%. Or, dans ma population d'étude, la moyenne ASAT/ALAT de l'ensemble des patients est de 1.04 tandis que celle des patients positifs au FIB-4 est de 1.28, donc l'augmentation est nettement supérieure à 10% (elle est de 23.07%).

3/ Biais de classement lié à l'interrogatoire du médecin :

Le médecin était interrogé à l'oral et en présentiel dans la plupart des cas sur le fait d'adresser ou non le patient au gastroentérologue pour évaluer le risque de fibrose sévère. Dès lors, il pourrait y avoir une surévaluation du nombre de patients adressés au gastroentérologue ; c'est un biais de classement lié à la présence de l'évaluateur (absence d'évaluation en aveugle). D'ailleurs, les praticiens B, C et D qui ont été tous les trois interrogés en distanciel n'ont adressé personne au gastroentérologue sur un bilan hépatique perturbé. Cette affirmation peut être nuancée par le fait que le praticien A, lui aussi interrogé en distanciel, a adressé 50% des patients avec un bilan hépatique perturbé au gastroentérologue.

Par ailleurs, préalablement à l'interrogatoire, en général quelques semaines avant de rencontrer le praticien, le principe de l'étude avait été exposé par appel téléphonique. Pour obtenir l'assentiment du praticien à la participation à l'étude, il fallait mentionner brièvement le FIB-4. Il est donc possible que certains praticiens se soient préparés à l'interrogatoire et se soient renseignés sur ce qu'était le FIB-4 avant l'interrogatoire, ce qui a pu influencer leurs réponses.

4/ Biais de classement lié à la chronologie de recueil des données :

Les mesures biologiques permettant de calculer le FIB-4 ne furent pas toujours faites à la même date que le recueil des données cliniques et biologiques permettant de classer les patients par groupe de risque de stéatose hépatique. L'intervalle de temps maximal est de deux ans. Toutefois, sur ce laps de temps peut être survenue une prise ou une perte de poids qui n'aura pas forcément été notée dans le dossier. Une perte de poids pourrait ainsi expliquer le fait que certains patients du groupe 2 et du groupe 3 n'ont pas été adressés au gastroentérologue malgré un FIB-4 positif.

En ce qui concerne la classification par tranche d'âge il est possible que certains patients soient mal classés en raison car l'âge retenu est celui qu'avait le patient en 2021. Or les données recueillies peuvent remonter à 2019. Dès lors, il peut y avoir une erreur de deux ans entre l'âge réel et celui qu'avait le patient au moment du recueil de données permettant de calculer le FIB-4.

Par ailleurs, je n'ai pas retenu les patients ayant des explorations hépatiques en cours, donc déjà envoyés chez le gastroentérologue, ou ayant déjà un diagnostic de cirrhose dysmétabolique. Or ces patients seraient probablement positifs au FIB-4. Toutefois, lors du

recueil de données, ces patients non inclus dans ma thèse étaient peu nombreux, au maximum une dizaine, même si le décompte exact n'a pas été réalisé.

Enfin, il n'y a pas eu de double mesure réelle des transaminases (ou des gammaGT) comme recommandé en cas de bilan hépatique perturbé. Or, même si j'y ai été attentif, une infection virale perturbant le bilan hépatique de manière transitoire a pu échapper à ma vigilance.

5/ Analyse statistique :

Il n'a pas été fait appel à une formule d'analyse statistique dans cette thèse. Dès lors, la « p-valeur » et les intervalles de confiance des différents pourcentages n'ont pas été déterminés.

On peut s'interroger sur la puissance de l'étude. 582 patients ont été inclus; là-dessus 64 patients ont un FIB-4 positif. Ces chiffres sont importants.

Toutefois, lors des analyses en sous-groupes, les effectifs sont moins importants. Le problème semble surtout se poser pour les patients âgés de moins de 35 ans du groupe 2 (7 patients) et du groupe 3 (8 patients) (tableau 1).

6/ Biais lié à la méthodologie employée :

Pour évaluer directement la validité interne du FIB-4 en médecine générale, il aurait fallu réaliser une vraie étude diagnostique avec utilisation du test de référence, la ponction biopsie hépatique (4) pour déterminer la sensibilité et la spécificité. Or, l'étude réalisée est une étude épidémiologique observationnelle : elle ne peut donc qu'amener un faisceau de preuves laissant supposer une bonne validité interne du FIB-4 en médecine générale.

La gradation des facteurs de risque de stéatose telle que je l'ai expliquée dans la méthodologie manque aussi de preuves surtout en ce qui concerne l'hypertension artérielle, le surpoids, l'hypertriglycémie, la dyslipidémie : je n'ai pas retrouvé de méta-analyse mettant en évidence un risque relatif de stéatose hépatique pour ces facteurs de risque.

CONCLUSION :

L'étude réalisée dans le cadre de ce travail de thèse amène des preuves semblant indiquer une bonne validité du FIB-4 pour le dépistage de la fibrose hépatique sévère en médecine générale chez les patients stéatosiques. Toutefois, il ne s'agit pas d'une étude diagnostique stricto sensu et il n'y a pas eu de calcul de sensibilité et de spécificité. Une étude de la sensibilité et de la spécificité du FIB-4 en médecine générale reste à réaliser ; les études retenues dans mon mémoire (3) attestant des bonnes performances diagnostiques de ce test concernent la population des patients vus en gastroentérologie. Le problème principal est l'écart de prévalence de la fibrose hépatique entre les populations consultant les gastroentérologues et celles consultant les médecins généralistes, ce qui a un retentissement sur les valeurs prédictives du test. J'ai estimé la prévalence de la fibrose hépatique sévère parmi les patients consultant un médecin généraliste et à risque de stéatose à 5% dans mon mémoire (3). Cette prévalence est de 12.1% (Demir 2013) (8) à 38% (Boursier 2016) (9) chez les patients à risque de stéatose consultant les gastroentérologues. Il manquerait donc une étude épidémiologique permettant de confirmer le chiffre de 5% de prévalence pour la fibrose hépatique sévère chez les patients stéatosiques en médecine générale.

Par ailleurs, l'étude semble montrer qu'une fois les explications données sur le FIB-4, sa validité et ses objectifs, les praticiens s'approprient l'outil mais de manière raisonnée, c'est-à-dire que le résultat au FIB-4 est inclus dans un raisonnement global permettant au médecin généraliste d'adresser ou non le patient au gastroentérologue. L'arbre diagnostique rédigé en annexe de mon mémoire (3) est ainsi une aide au diagnostic mais il faut, comme le font les médecins généralistes inclus dans mon étude faire preuve de flexibilité.

Un calcul automatisé du FIB-4 pourrait être utile pour sensibiliser les médecins généralistes à l'utilité du FIB-4. Toutefois, il faudrait alors se méfier du seuil retenu, comme je l'ai mis en évidence dans mon mémoire (3), car les gastroentérologues ont tendance à proposer dans certaines de leurs recommandations des seuils trop bas pour la pratique en médecine générale. Le seuil à retenir pour un médecin généraliste est de 1.45 chez les patients avec un bilan hépatique perturbé (qu'il faut savoir redoser) et de 1.9 chez les autres patients. Ce seuil n'est valable que pour les patients avec une stéatose hépatique (ou à risque de stéatose hépatique).

Vu
Toulouse le 07/09/2021

39

Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse, le 21/09/2021

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D.CARRIE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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*. juill 2016;64(1):73-84.
2. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis*. 25 sept 2012;1(4):99-103.
3. Bary M. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique sévère chez les patients stéato-siques en médecine générale. 2021.
4. Berger D, Desai V, Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. avr 2019;13(4):114-6.
5. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
6. AFEF. Association Française pour l'Etude du Foie. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Consulté le 15 janv 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. juin 2016;64(6):1388-402.
8. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. sept 2013;47(8):719-26.
9. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. sept 2016;65(3):570-8.

10. Kurosaki M, Izumi N. External validation of FIB-4: Diagnostic accuracy is limited in elderly populations. *Hepatology*. 2008;47(1):352-352.
11. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol*. nov 2018;53(11):1216-24.
12. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. mai 2017;112(5):740-51.
13. Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA, Barrett-Connor E, Loomba R. Serum Levels of Alanine Aminotransferase Decrease with Age in Longitudinal Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mars 2012;10(3):285-290.
14. Goh GB-B, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Pai RK, Yerian L, et al. Age Impacts Ability of Aspartate–Alanine Aminotransferase Ratio to Predict Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 1 juin 2015;60(6):1825-31.
15. Segal JB, Moliterno AR. Platelet Counts Differ by Sex, Ethnicity, and Age in the United States. *Ann Epidemiol*. 1 févr 2006;16(2):123-30.
16. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 5 juin 2020;1-11.
17. Raadsen M, Du Toit J, Langerak T, van Bussel B, van Gorp E, Goeijenbier M. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med*. 20 févr 2021;10(4):877.
18. Shafran N, Issachar A, Shochat T, Shafran IH, Bursztyn M, Shlomain A. Abnormal liver tests in patients with SARS-CoV-2 or influenza – prognostic similarities and temporal disparities. *JHEP Rep*. 24 févr 2021;3(3):100258.
19. HAS. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, octobre 2014. [En ligne]. Consulté le 7 août 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

20. HAS. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. [En ligne]. Consulté le 7 août 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medecale-de-premier-recours
21. Département de Médecine Générale Paris Diderot. Savoir raisonner devant une hypertriglycéridémie [En ligne]. Consulté le 7 août 2021. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=378
22. HAS. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016. [En ligne]. Cité 7 août 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
23. Chiche F, Giral P, Bourdillon F, Bruckert E. Prise en charge des patients dyslipidémiques : analyse des écarts entre le référentiel et la pratique dans un centre hospitalier. *Ann Endocr.* Avr 2019;70(2):119-125
24. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet.* 24 sept 2005;366(9491):1059-62.
25. HAS. Haute Autorité de Santé. Rapport d'élaboration. Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève. Alcool, cannabis, tabac chez l'adulte. Novembre 2014, mise à jour janvier 2021. [En ligne]. Consulté le 7 août 2021]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/reco403_rapport_elaboration_2014_maj2021_alcool_cannabis_tabac_cd_2021_02_05.pdf
26. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich A-B, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(3):404-14.
27. 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.
28. Duseja A, Chalasani N. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatol Int.* 1 déc 2013;7(2):755-64.

29. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol.* oct 2006;45(4):600-6.
30. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2011;34(3):274-85.
31. Harman DJ, Ryder SD, James MW, Wilkes EA, Card TR, Aithal GP, et al. Obesity and type 2 diabetes are important risk factors underlying previously undiagnosed cirrhosis in general practice: a cross-sectional study using transient elastography. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2018;47(4):504-15.
32. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 1 mai 2007;30(5):1212-8.
33. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42(1):44-52.
34. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol.* 1 mai 2012;56(5):1145-51.
35. Ludwig U, Holzner D, Denzer C, Greinert A, Haenle MM, Oeztuerk S, et al. Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC Endocr Disord.* 15 août 2015;15:41.
36. Nass KJ, Berg EH van den, Faber KN, Schreuder TCMA, Blokzijl H, Dullaart RPF. High prevalence of apolipoprotein B dyslipoproteinemias in non-alcoholic fatty liver disease: The lifelines cohort study. *Metab - Clin Exp.* 1 juill 2017;72:37-46.
37. Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer C, et al. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. *Int J Clin Exp Med.* 15 juill 2010;3(3):202-10.

38. Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, Manolakopoulos S, Raptopoulou M, Andrioti E, et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* avr 2007;19(4):281-7.
39. Sohn W, Jun DW, Kwak MJ, Park Q, Lee KN, Lee HL, et al. Upper limit of normal serum alanine and aspartate aminotransferase levels in Korea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):522-9.
40. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* mai 2011;34(5):1139-44.
41. Sull JW, Yun JE, Lee S-Y, Ohrr H, Jee SH, Guallar E, et al. Body mass index and serum aminotransferase levels in Korean men and women. *J Clin Gastroenterol.* oct 2009;43(9):869-75.
42. Soresi M, Noto D, Cefalù AB, Martini S, Vigna GB, Fonda M, et al. Nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome in Italy: results from a multicentric study of the Italian Arteriosclerosis society. *Acta Diabetol.* avr 2013;50(2):241-9.
43. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 1 janv 2012;56(1):234-40.
44. Wong VW-S, Chu WC-W, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* mars 2012;61(3):409-15.
45. INSEE. Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques. Population par sexe et groupe d'âges. Données annuelles 2021. [En ligne]. Consulté le 18 août 2021. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
46. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart J-B, et al. Impact of Obesity and Alanine Aminotransferase Levels on the Diagnostic Accuracy

- for Advanced Liver Fibrosis of Noninvasive Tools in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* juin 2019;114(6):916-28.
47. Stauer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, Eilenberg M, Prager G, Stadlbauer V, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United Eur Gastroenterol J.* oct 2019;7(8):1113-23.
 48. Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *Presse Med.* Nov 2019;XX: LPM-3964.
 49. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
 50. 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.
 51. FMC-HGE. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Statines et foie. [En ligne]. Consulté le 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/statines-et-foie/>
 52. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* sept 2005;22(9):1141-5.
 53. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2009;7(2):234-8.
 54. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Koizumi M, Furukawa S, Ueda T, et al. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study. *J Gastroenterol.* juin 2012;47(6):696-703.
 55. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Clark VC, Soldevilla-Pico C, Firpi-Morell RJ, et al. Performance of Plasma Biomarkers and Diagnostic Panels for Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* févr 2020;43(2):290-7.

56. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol.* juin 2017;66(6):1158-65.
57. Broussier T, Lannes A, Zuberbuhler F, Oberti F, Fouchard I, Hunault G, et al. Simple blood fibrosis tests reduce unnecessary referrals for specialized evaluations of liver fibrosis in NAFLD and ALD patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* juin 2020;44(3):349-55.
58. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* avr 2016;36(4):572-9.
59. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 5 janv 2012;12:2.
60. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2019;17(9):1877-1885.e5.
61. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* sept 2010;59(9):1265-9.
62. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* juin 2013;25(6):652-8.
63. Guéchet J, Boisson RC, Zarski J-P, Sturm N, Calès P, Lasnier E, et al. AST/ALT ratio is not an index of liver fibrosis in chronic hepatitis C when aminotransferase activities are determinate according to the international recommendations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* nov 2013;37(5):467-72.

64. Férard G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, et al. Effet du phosphate de pyridoxal dans la mesure des activités aminotransférases chez les patients avec hépatite virale. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2004;62(6):717-20.
65. Hoyumpa AM. Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. déc 1986;10(6):573-81.
66. Labadarios D, Rossouw JE, McConnell JB, Davis M, Williams R. Vitamin B6 deficiency in chronic liver disease--evidence for increased degradation of pyridoxal-5'-phosphate. *Gut*. janv 1977;18(1):23-7.
67. Ohgi N, Hirayama C. Vitamin B6 status in cirrhotic patients in relation to apoenzyme of serum alanine aminotransferase. *Clin Biochem*. déc 1988;21(6):367-70.
68. Mitchell D, Wagner C, Stone WJ, Wilkinson GR, Schenker S. Abnormal Regulation of Plasma Pyridoxal 5'-Phosphate in Patients with Liver Disease. *Gastroenterology*. 1 déc 1976;71(6):1043-9.
69. CHU Lille. Pôle Biologie Pathologie Génétique. Transaminases (TGO ou ASAT). [En ligne]. Consulté le 25 août 2021. Disponible sur: <https://biologiepathologie.chu-lille.fr/catalogue-analyses/Detail.php?codeCatalogueAnalyses=2044>
70. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose : Cirrhose. *Rev Prat*. 2005;55(14):1527-1532.
71. Musana KA, Yale SH, Abdulkarim AS. Tests of liver injury. *Clin Med Res*. mai 2004;2(2):129-31.
72. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. juin 2003;79(932):307-12.
73. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol*. nov 2000;95(11):3206-10.
74. Khosravi S, Alavian SM, Zare A, Daryani NE, Fereshtehnejad S-M, Daryani NE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. *Hepat Mon*. juin 2011;11(6):452-8.

75. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. oct 2013;33(9):1398-405.
76. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1 févr 2005;172(3):367-79.
77. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology Baltim Md*. juin 2003;37(6):1286-92.
78. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology Baltim Md*. sept 2008;48(3):792-8.
79. Neuschwander-Tetri BA, Ünalp A, Creer MH. The upper limits of normal for serum ALT levels reported by clinical laboratories depend on local reference populations. *Arch Intern Med*. 24 mars 2004;168(6):663-6.
80. Mathemathieu. Le théorème de Bayes. 2019. [En ligne]. Consulté le 25 août 2021. Disponible sur: <https://www.mathemathieu.fr/art/articles-maths/64-thm-bayes>
81. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183-218.
82. HAS. Haute Autorité de Santé. Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Mai 2004. [En ligne]. Consulté le 25 août 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf
83. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. Wilson JMG, Jungner G, 1968, Principles and practice of screening for disease. [En ligne]. Consulté le 25 août 2021. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
84. Chan W-K, Treeprasertsuk S, Goh GB-B, Fan J-G, Song MJ, Charatcharoenwitthaya P, et al. Optimizing Use of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, Fibrosis-4 Score, and Liver Stiffness Measurement to Identify Patients With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2019;17(12):2570-2580.e37.

85. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW-S, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology* Baltim Md. nov 2019;70(5):1521-30.
86. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol*. août 2019;71(2):389-96.
87. Aide au codage.fr. HLQM002 Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle sonore. [En ligne]. [consulté le 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ccam-hlqm002>
88. Calès P, Veillon P, Konaté A, Mathieu E, Ternisien C, Chevaller A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem*. janv 2008;41(1-2):10-8.
89. Afssaps. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. Biochimie. [En ligne]. Consulté le 15 janv 2021. Disponible sur: <http://www.hosmat.fr/hosmat/bonnes-pratiques/biologie-clinique/controle-national-qualite-analyse-biologie.pdf>
90. Bergmeyer HU, Hørder M, Rej R. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). *J Clin Chem Clin Biochem Z Klin Chem Klin Biochem*. juill 1986;24(7):481-95.
91. ADMED Laboratoires. Dosage: Vitamine B1 (thiamine) et vitamine B6 (pyridoxal-phosphate) dès le 01.06.2013. [En ligne]. Consulté 3 septembre 2021. Disponible sur: http://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/067_2013_02_AdmedInfo_VitB1_B6.pdf
92. Férard G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, et al. Effet du phosphate de pyridoxal dans la mesure des activités aminotransférases chez les patients avec hépatite virale. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 nov 2004;62(6):717-20.

93. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, Lesgourgues B, Ferry N, Lacour B, et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology*. oct 1984;4(5):893-6.
94. Kamimoto Y, Horiuchi S, Tanase S, Morino Y. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. *Hepatology*. juin 1985;5(3):367-75.
95. McLean AJ, Cogger VC, Chong GC, Warren A, Markus AMA, Dahlstrom JE, et al. Age-related pseudocapillarization of the human liver. *J Pathol*. mai 2003;200(1):112-7.
96. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. oct 2002;123(4):1367-84.
97. Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Activation of serum aminotransferases by pyridoxal-5'-phosphate in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs. *Clin Biochem*. août 2004;37(8):714-7.
98. Dols JL, van Zanten AP. Clinical implications of differences between two recommended procedures for determination of aspartate aminotransferase. *Clin Chem*. mars 1983;29(3):523-6.
99. Westerhuis LW, Hafkenscheid JC. Apoenzyme content of serum aminotransferases in relation to plasma pyridoxal-5'-phosphate concentration. *Clin Chem*. mai 1983;29(5):789-92.
100. Plebani M, Bonvicini P, DeBesi T, Giordano A, Pesarin F, Ceriotti G. Reference Values for Alanine and Aspartate Aminotransferase (ALT and AST) Optimized by Addition of Pyridoxal Phosphate. *Enzyme*. 1980;25:346-52.
101. Succari M, Ponteziere C, Meneguzzo E, Desmoulins D, Amoros-Le Fay A, Miocque M, et al. Aminotransferases in elderly people: influence of pyridoxal 5'-phosphate addition on the determination of serum aminotransferases in healthy elderly subjects. *Age Ageing*. mars 1987;16(2):94-100.
102. Juakim W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. févr 2014;18(1):179-90.

ANNEXES

ANNEXE 1 : RESULTATS :

Tableau 1 : Nombre de patients total et nombre de patients positifs au FIB-4 par catégorie de risque de stéatose et classe d'âge :

	Patients âgés de moins de 35 ans	Patients âgés de 35 à 65 ans	Patients âgés de plus de 65 ans	Total de patients par groupe de risque de stéatose
Patients à faible risque de stéatose (groupe 1)	36 patients sur lesquels 0 patients sont positifs au FIB-4	126 patients sur lesquels 2 patients sont positifs au FIB-4	37 patients sur lesquels 4 patients sont positifs au FIB-4	163 patients sur lesquels 6 patients sont positifs au FIB-4
Patients à risque intermédiaire de stéatose (groupe 2)	7 patients sur lesquels 0 patients sont positifs au FIB-4	116 patients sur lesquels 5 patients sont positifs au FIB-4	74 patients sur lesquels 20 patients sont positifs au FIB-4	197 patients sur lesquels 25 patients sont positifs au FIB-4
Patients à risque élevé de stéatose (groupe 3)	8 patients sur lesquels 0 patients sont positifs au FIB-4	98 patients sur lesquels 13 patients sont positifs au FIB-4	80 patients sur lesquels 21 patients sont positifs au FIB-4	186 patients sur lesquels 24 patients sont positifs au FIB-4
Total de patients par groupe d'âge	51 patients sur lesquels 0 patients sont positifs au FIB-4	340 patients sur lesquels 19 patients sont positifs au FIB-4	191 patients sur lesquels 45 patients sont positifs au FIB-4.	582 patients sur lesquels 64 patients sont positifs au FIB-4

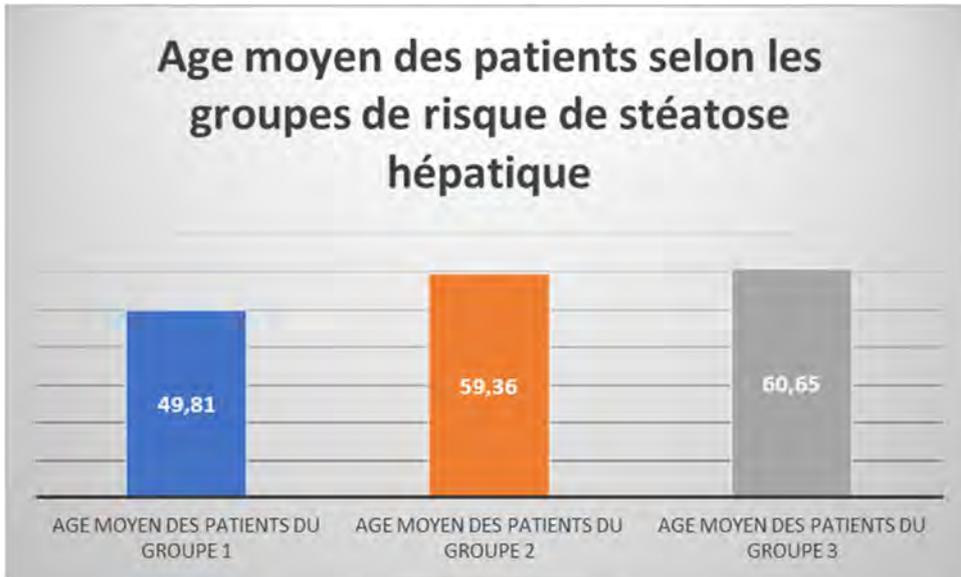


Figure 9 : L'âge moyen des patients du groupe 1 est de 49.81 ans ; l'âge moyen des patients du groupe 2 est de 59.36 ans ; l'âge moyen des patients du groupe 3 est de 60.65 ans.

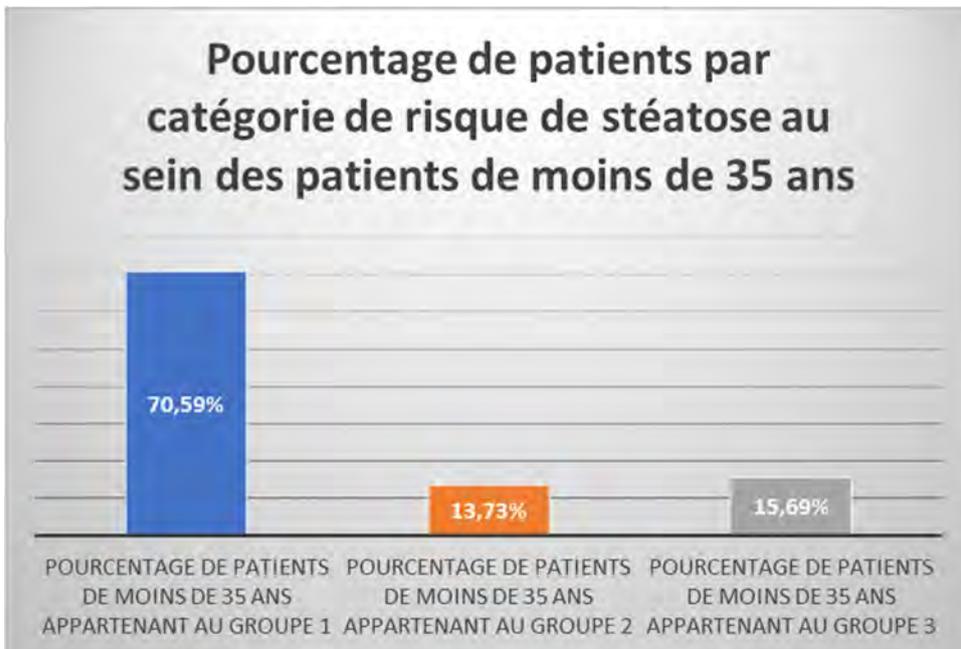


Figure 10 : 70.59% des patients de moins de 35 ans (soit 36 patients) appartiennent au groupe 1 ; 13.73% (soit 7 patients) appartiennent au groupe 2 ; 15.69% (soit 8 patients) appartiennent au groupe 3.

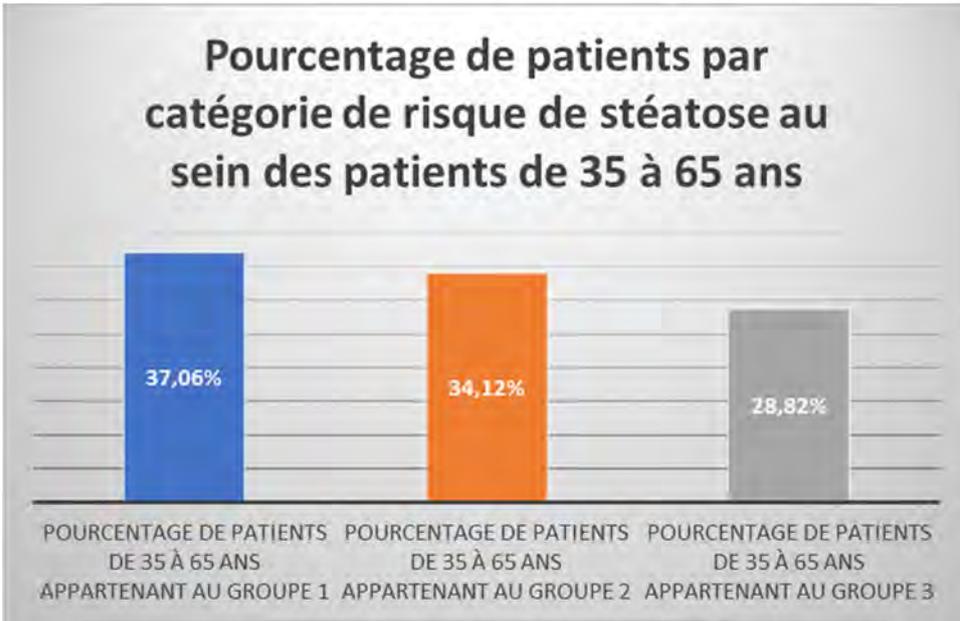


Figure 11 : 37.06% des patients de 35 à 65 ans (soit 126 patients) appartiennent au groupe 1 ; 34.12% (soit 116 patients) appartiennent au groupe 2 ; 28.82% (soit 98 patients) appartiennent au groupe 3.

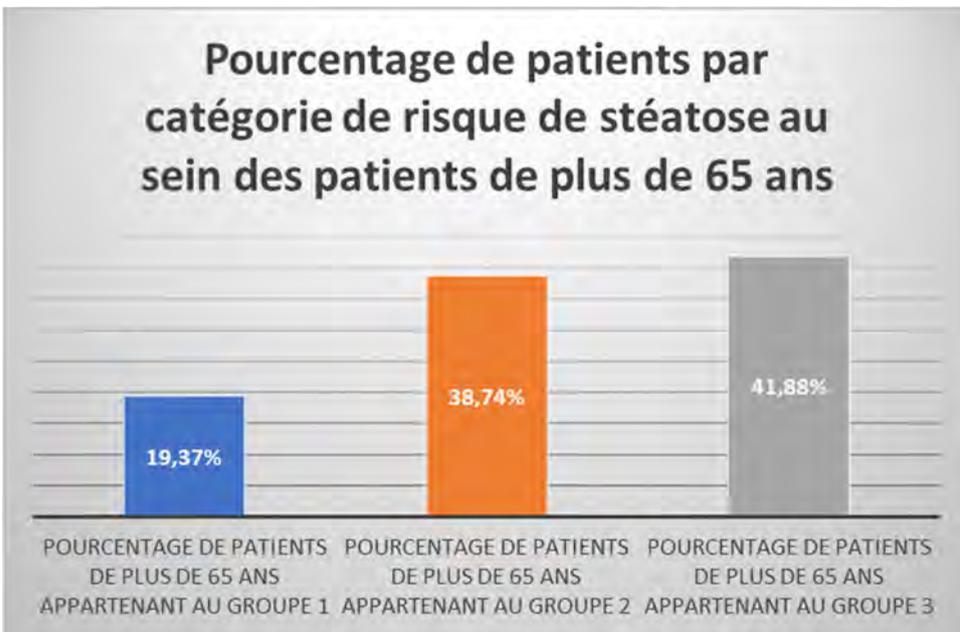


Figure 12 : 19.37% des patient âgés de plus de 65 ans (soit 37 patients) appartiennent au groupe 1 ; 38.74% (soit 74 patients) appartiennent au groupe 2 ; 41.88% (soit 80 patients) appartiennent au groupe 3.

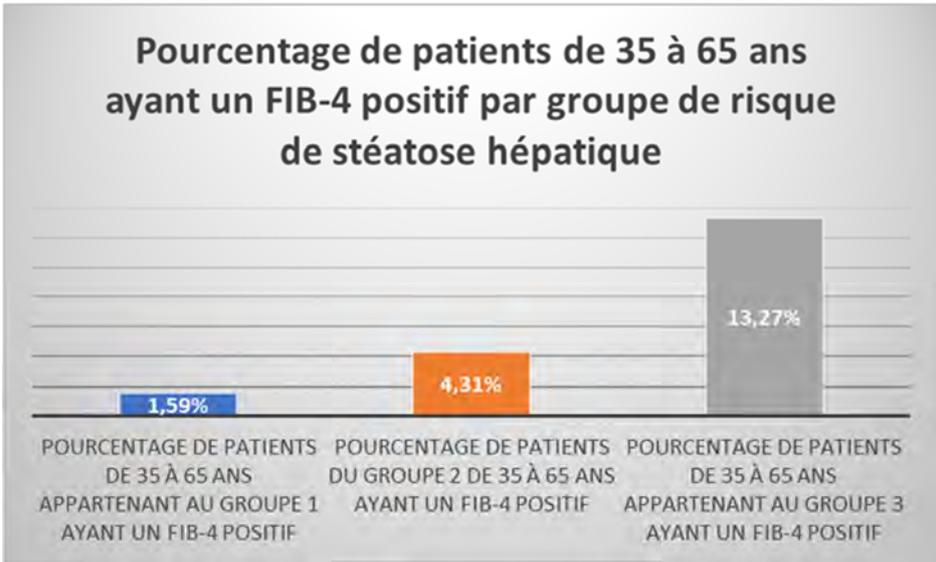


Figure 13 : De 35 à 65 ans, dans le groupe 1, seuls 2 patients sur 126 sont positifs au FIB-4 (soit 1.59%). Dans le groupe 2, 5 patients sur 116 sont positifs au FIB-4 (soit 4.31%). Dans le groupe 3, 13 patients sur 98 sont positifs au FIB-4 (soit 13.27%).

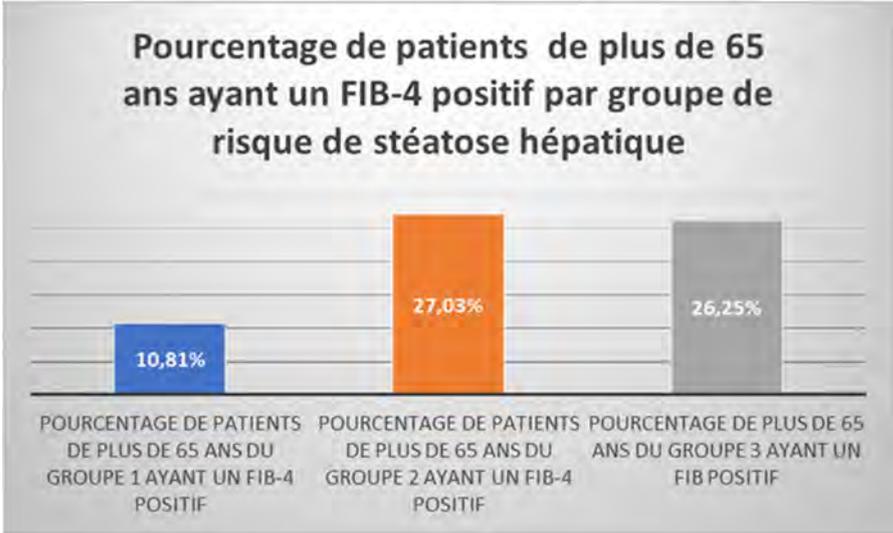


Figure 14 : Au-delà de 65 ans (entre 65 ans et 75 ans), dans le groupe 1, 4 patients sur 37 sont positifs au FIB-4 (soit 10.81%). Dans le groupe 2, 25 patients sur 197 sont positifs au FIB-4 (soit 27.03%). Dans le groupe 3, 24 patients sur 186 sont positifs au FIB-4 (soit 26.25%).

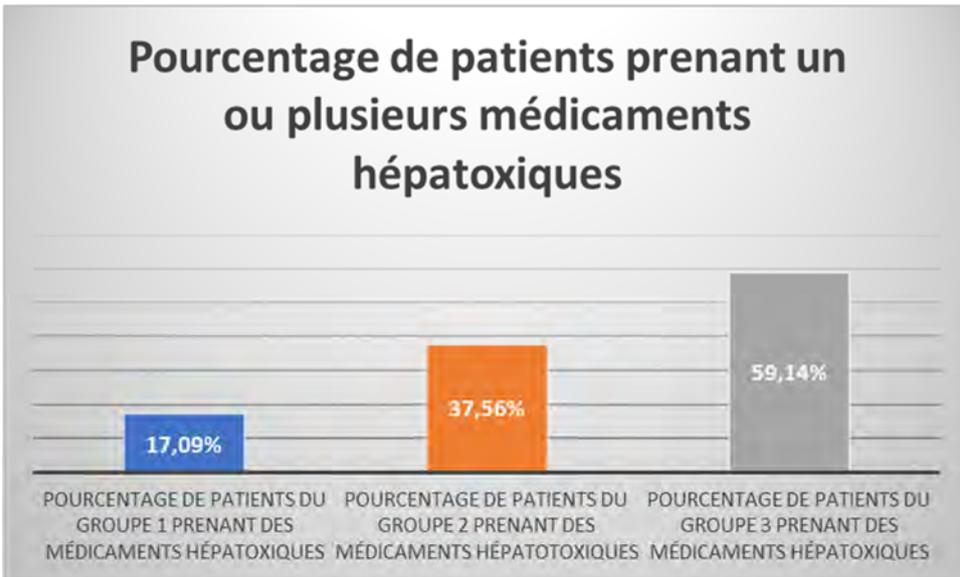


Figure 15 : 34 patients du groupe 1 prennent des médicaments hépatotoxiques (soit 17.09%) ; 74 patients du groupe 2 prennent des médicaments hépatotoxiques (soit 37.56%) ; 110 patients du groupe 3 prennent des médicaments hépatotoxiques (soit 59.14%).

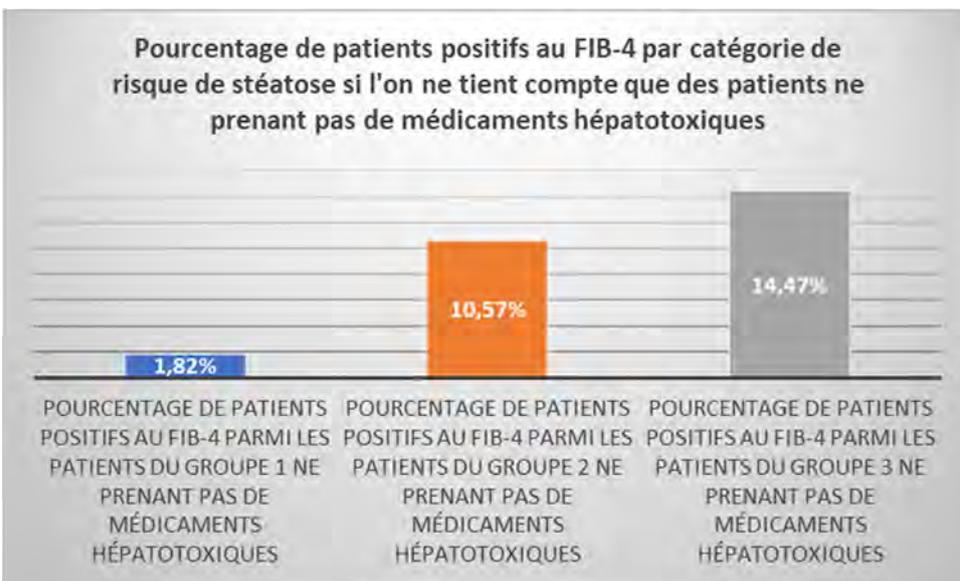


Figure 16 : 1.82% des patients ne prenant pas de médicaments hépatotoxiques du groupe 1 (soit 3 patients) sont positifs au FIB-4 sur la totalité des patients du groupe 1 ne prenant pas de médicaments hépatotoxiques (soit 165 patients). 10.57% des patients ne prenant pas de médicaments hépatotoxiques du groupe 2 (soit 3 patients) sont positifs au FIB-4 sur la totalité des patients du groupe 2 ne prenant pas de médicaments hépatotoxiques (soit 123 patients). 14.47% des patients ne prenant pas de médicaments hépatotoxiques du groupe 3 (soit 11 patients) sont positifs au FIB-4 sur la totalité des patients du groupe 3 ne prenant pas de médicaments hépatotoxiques (soit 76 patients).

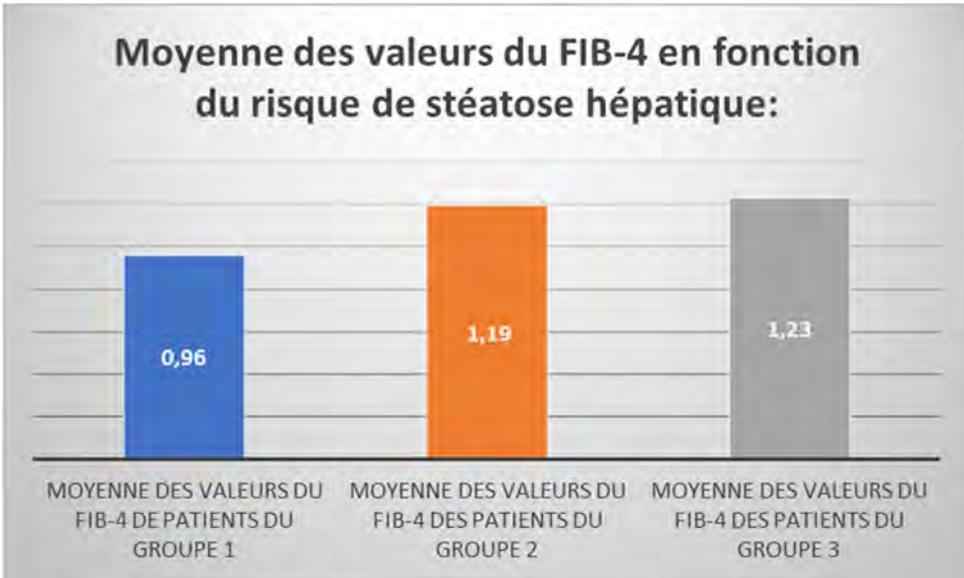


Figure 17 : sur la totalité des patients du groupe 1 (qu'ils soient positifs ou négatifs), le FIB-4 moyen est de 0.96 ; sur la totalité des patients du groupe 2 (qu'ils soient positifs ou négatifs), le FIB-4 moyen est de 1.19 ; sur la totalité des patients du groupe 3 (qu'ils soient positifs ou négatifs), le FIB-4 moyen est de 1.23.

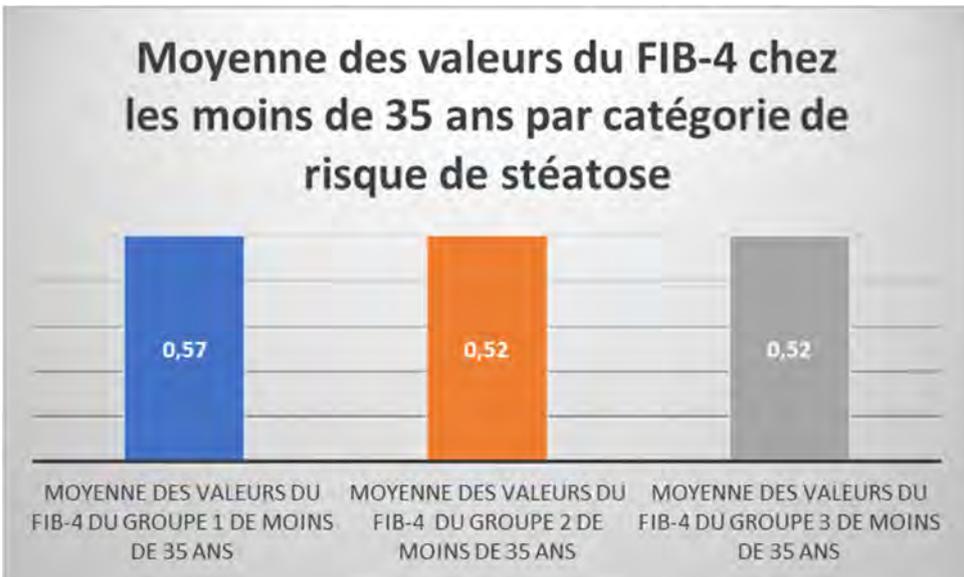


Figure 18 : La moyenne des valeurs du FIB-4 chez les patients de moins de 35 ans du groupe 1 est de 0.57 (calculée sur 36 patients) ; la moyenne du FIB-4 des patients de moins de 35 ans du groupe 2 est de 0.52 (calculée sur 7 patients) ; la moyenne du FIB-4 des patients de moins de 35 ans du groupe 3 est de 0.52 (calculée sur 8 patients).

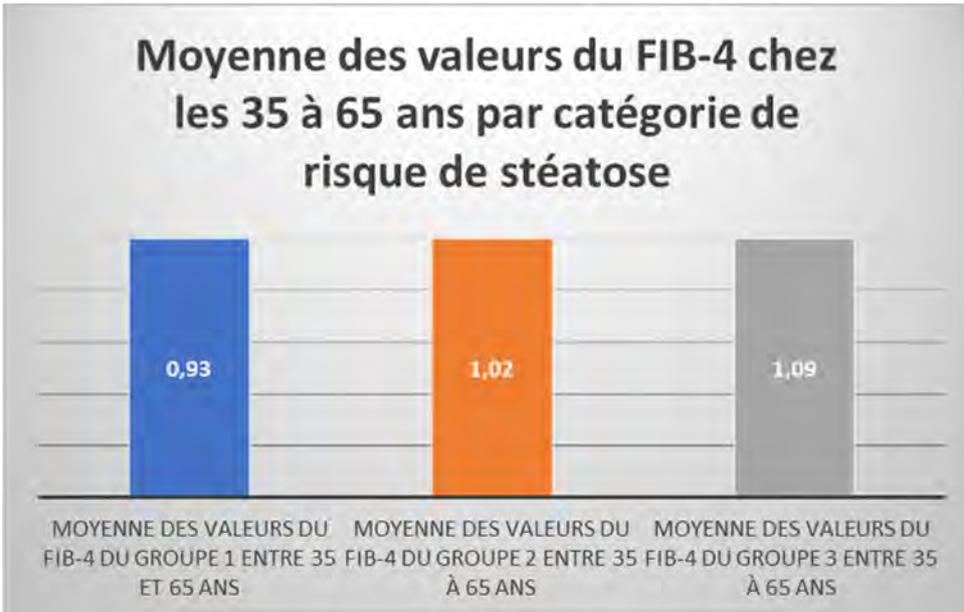


Figure 19: La moyenne des valeurs du FIB-4 chez les patients de 35 à 65 ans du groupe 1 est de 0.93 (calculée sur 126 patients) ; la moyenne des valeurs du FIB-4 chez les patients de 35 à 65 ans du groupe 2 est de 1.02 (calculée sur 116 patients) ; la moyenne des valeurs du FIB-4 chez les patients de 35 à 65 ans du groupe 3 est de 1.09 (calculée sur 98 patients).

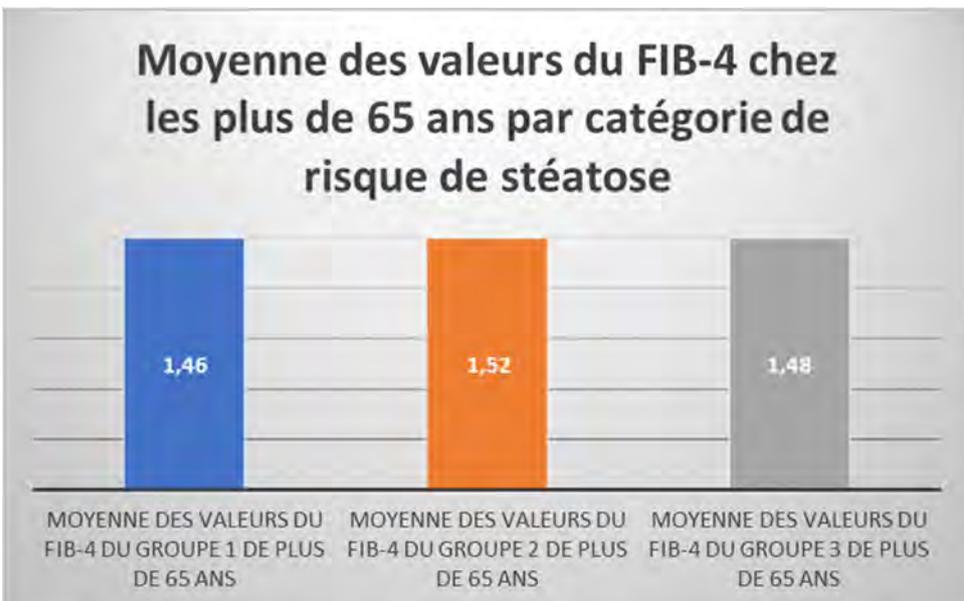


Figure 20 : La moyenne du FIB-4 chez les patients de plus de 65 ans du groupe 1 est de 1.46 (calculée sur 37 patients) ; la moyenne du FIB-4 chez les patients de plus de 65 ans du groupe 2 est de 1.52 (calculée sur 74 patients) ; la moyenne du FIB-4 chez les patients de plus de 65 ans du groupe 3 est de 1.48 (calculée sur 80 patients).

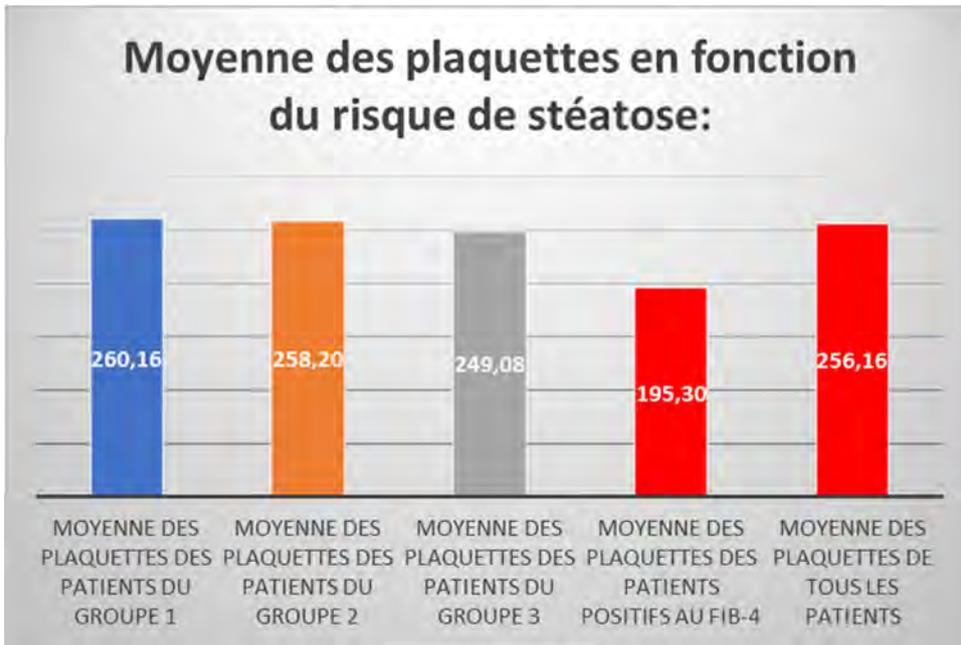


Figure 21 : La moyenne des plaquettes des patients du groupe 1 est de 260.16 G/L (calculée sur 163 patients) ; la moyenne des plaquettes des patients du groupe 2 est de 258.20 G/L (calculée sur 197 patients) ; la moyenne des plaquettes des patients du groupe 3 est de 249.06 G/L (calculée sur 186 patients) ; la moyenne des plaquettes des patients positifs au FIB-4 est de 195.30 G/L (calculée sur 64 patients) ; la moyennes des plaquettes de l'ensemble des 582 patients est de 256.16 G/L.

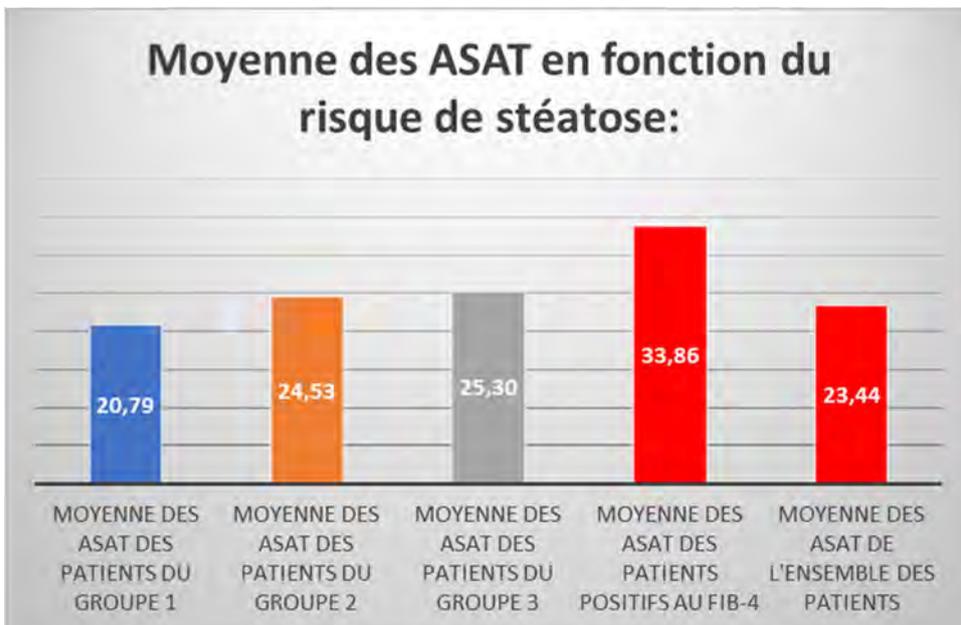


Figure 22 : La moyenne des ASAT des patients du groupe 1 est de 20.79 UI/L (calculée sur 163 patients) ; la moyenne des ASAT des patients du groupe 2 est de 24.53 UI/L (calculée sur 197 patients) ; la moyenne des ASAT des patients du groupe 3 est de 25.30 UI/L (calculée sur 186 patients) ; la moyenne des ASAT des patients positifs au FIB-4 est de 33.86 UI/L (calculée sur 64 patients) ; la moyennes des ASAT de l'ensemble des 582 patients est de 23.44 UI/L.

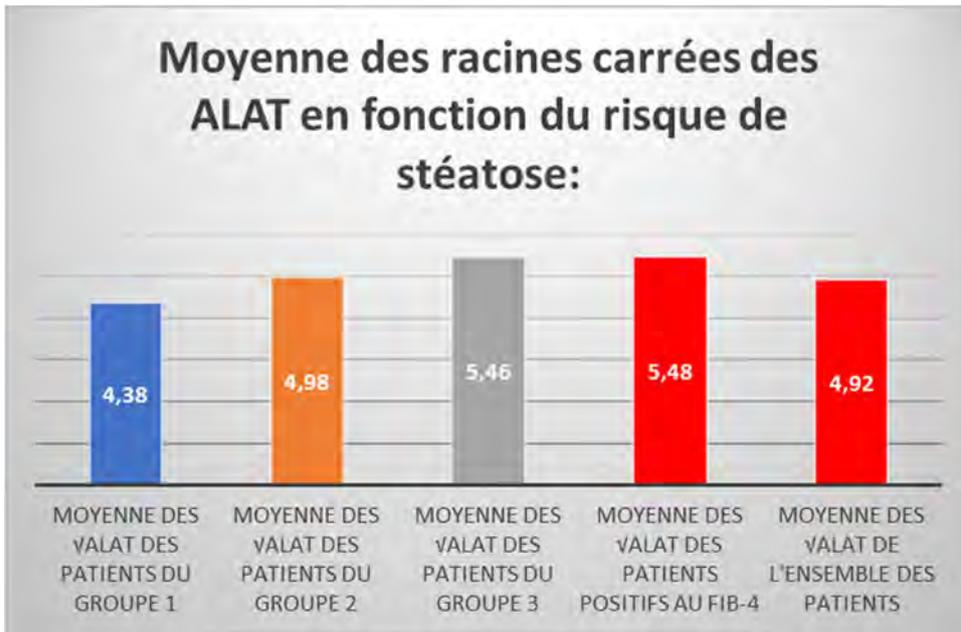


Figure 23 : La moyenne des \sqrt{ALAT} des patients du groupe 1 est de 4.38 (calculée sur 163 patients) ; la moyenne des \sqrt{ALAT} des patients du groupe 2 est de 4.98 (calculée sur 197 patients) ; la moyenne des \sqrt{ALAT} des patients du groupe 3 est de 5.46 (calculée sur 186 patients) ; la moyenne des \sqrt{ALAT} des patients positifs au FIB-4 est de 5.48 (calculée sur 64 patients) ; la moyennes des \sqrt{ALAT} de l'ensemble des 582 patients est de 4.92.

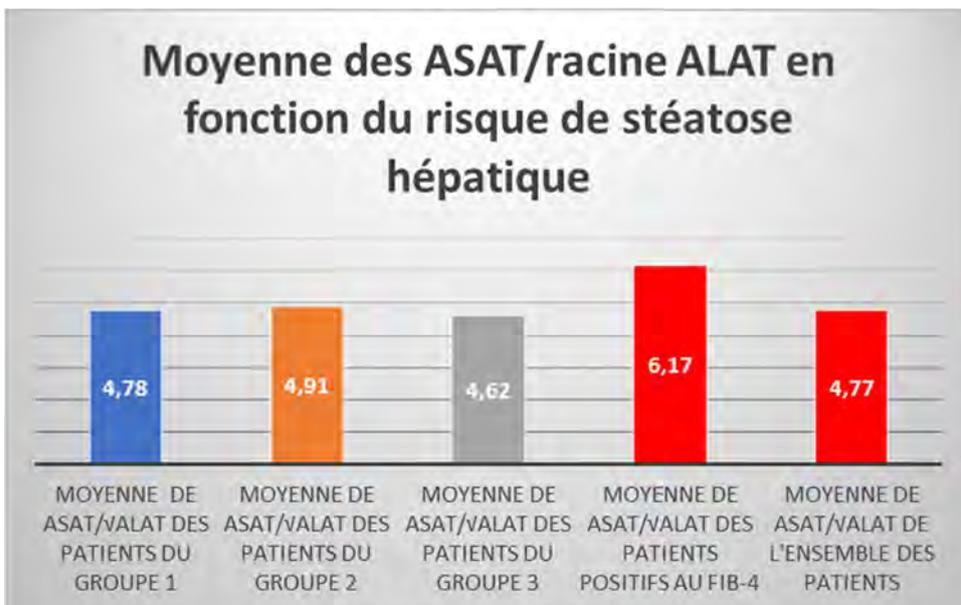


Figure 24 : La moyenne des $ASAT/\sqrt{ALAT}$ des patients du groupe 1 est de 4.78 (calculée sur 163 patients) ; la moyenne des $ASAT/\sqrt{ALAT}$ des patients du groupe 2 est de 4.91 (calculée sur 197 patients) ; la moyenne des $ASAT/\sqrt{ALAT}$ des patients du groupe 3 est de 4.62 (calculée sur 186 patients) ; la moyenne des $ASAT/\sqrt{ALAT}$ des patients positifs au FIB-4 est de 6.17 (calculée sur 64 patients) ; la moyennes des $ASAT/\sqrt{ALAT}$ de l'ensemble des 582 patients est de 4.77.

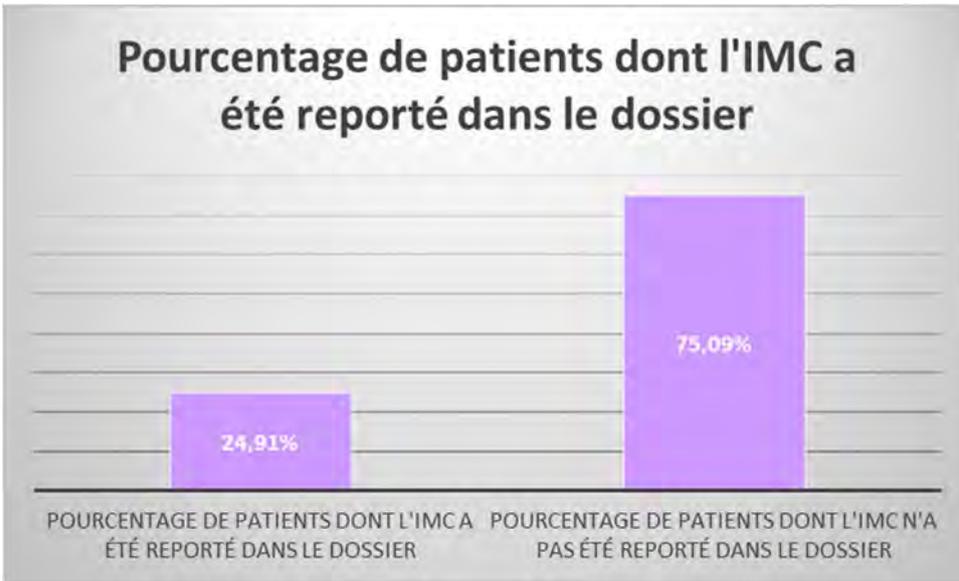


Figure 25 : l'IMC n'a été reporté que dans 145 dossiers (24.91% des dossiers).

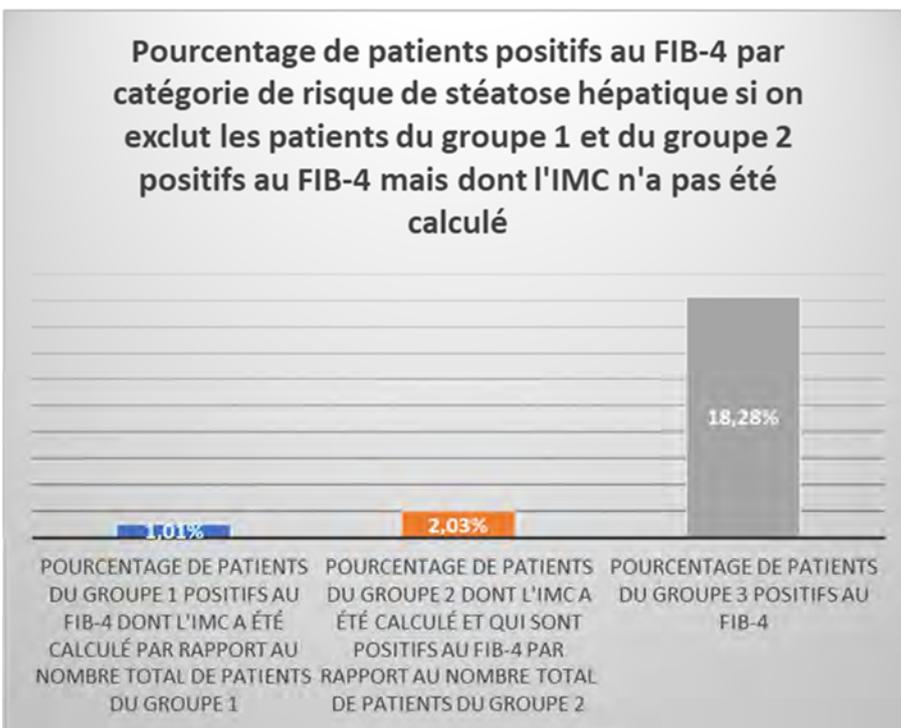


Figure 26 : Par rapport au nombre total de patients du groupe 1 (163 patients), il n'y a que 1.01% de patients dont on est sûr qu'ils soient du groupe 1 (c'est-à-dire avec un IMC présent dans le dossier) qui sont positif au FIB-4, ce qui représente 2 patients. Par rapport au nombre total de patients du groupe 2 (197 patients), il n'y a que 2.03% de patients dont on est sûr qu'ils soient du groupe 2 (c'est-à-dire avec un IMC présent dans le dossier) qui sont positif au FIB-4, ce qui représente 4 patients. Le pourcentage de patients du groupe 3 positifs au FIB-4 est par contre le pourcentage déjà donné précédemment car il n'y a pas de patients appartenant au groupe 3 par défaut (tous ont un facteur de risque majeur de stéatose qui est avéré).

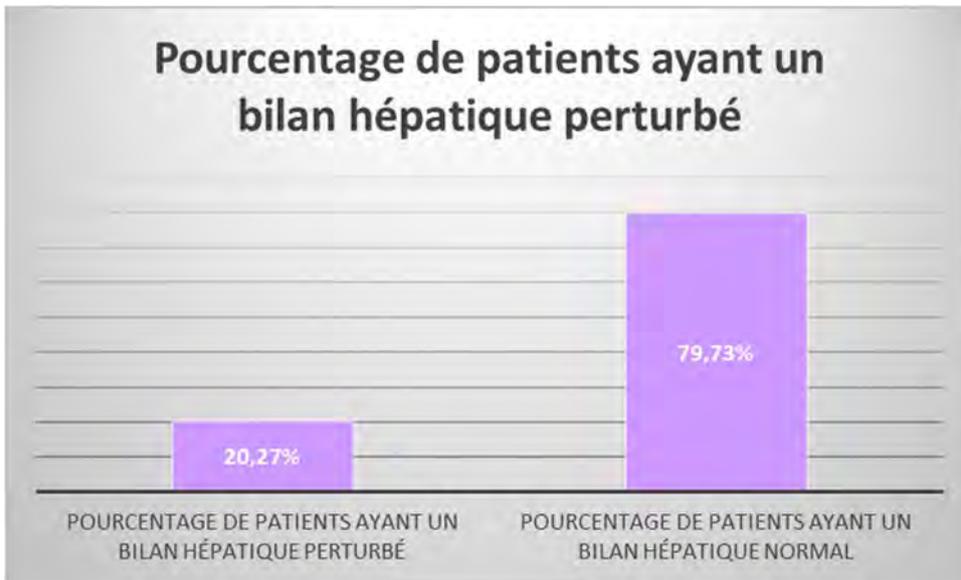


Figure 27 : Sur les 582 patients, 20.27% (soit 118 patients) ont un bilan hépatique perturbé c'est-à-dire les ASAT et/ou les ALAT et/ou les gammaGT au delà de la norme fixée par le laboratoire.

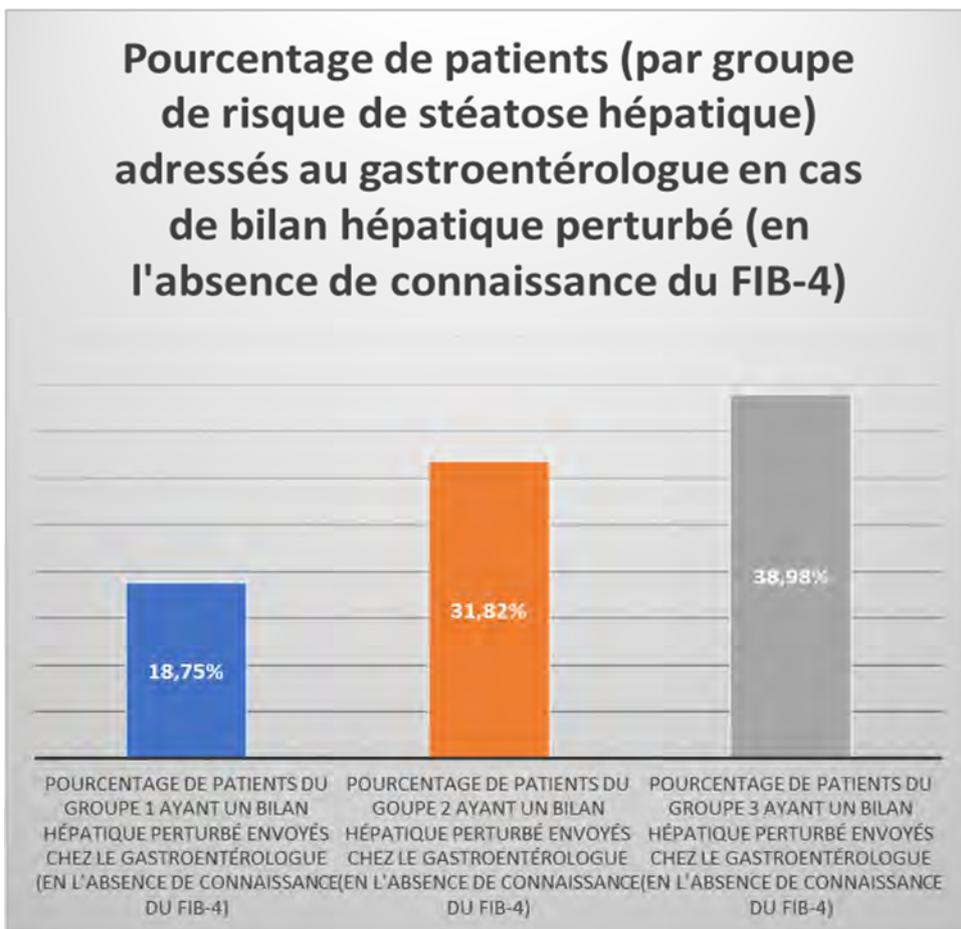


Figure 28 : En l'absence de connaissance du FIB-4, les praticiens interrogés ont envoyé (fictivement) chez le gastroentérologue 3 patients (soit 18.75%) sur les 16 patients ayant un bilan hépatique perturbé du groupe. En ce qui concerne les patients du groupe 2 avec un bilan hépatique perturbé (45 patients), les praticiens interrogés en ont envoyé 31.82% (soit 14 patients) chez le gastroentérologue. En ce qui concerne les patients du groupe 3 avec un bilan hépatique perturbé (59 patients), les praticiens interrogés en ont envoyé 38.98% (soit 23 patients) chez le gastroentérologue

Pourcentages de patients envoyés (fictivement) chez le gastroentérologue après connaissance du bilan hépatique perturbé

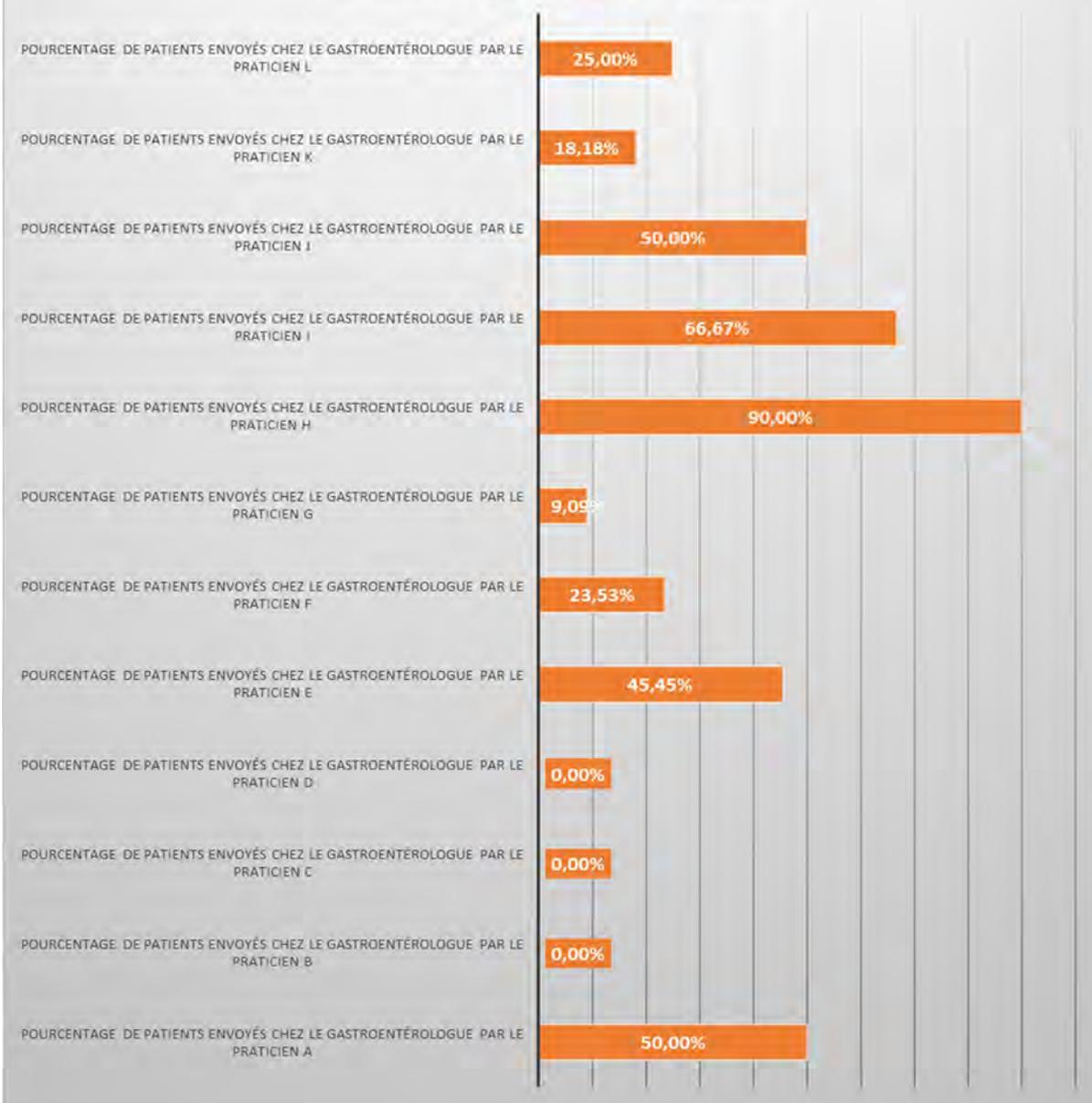


Figure 29 : Chez le praticien A, 50.00% des patients (soit 5 patients) ont été envoyés (fictivement) chez le gastroentérologue sur les 10 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien B, aucun patient n'a été envoyé chez le gastroentérologue parmi les 8 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien C, aucun patient n'a été envoyé chez le gastroentérologue parmi les 9 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien D, aucun patient n'a été envoyé chez le gastroentérologue parmi les 6 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien E, 45.45% des patients (soit 5 patients) ont été envoyés chez le gastroentérologue parmi les 11 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien F, 23.53% des patients (soit 4 patients) ont été envoyés chez le gastroentérologue parmi les 17 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien G, 9.09% des patients (soit 1 patient) ont été envoyés chez le gastroentérologue parmi les 11 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien H, 90.00% des patients (soit 9 patients) ont été envoyés chez le gastroentérologue parmi les 10 patients ayant un bilan hépatique perturbé. Chez le praticien I, 66.67% des patients (soit 6 patients) parmi les 9 patients ayant un bilan hépatique perturbé ont été envoyés chez le gastroentérologue. Chez le praticien J, 50.00% des patients (soit 5 patients) parmi les 10 patients ayant un bilan hépatique perturbé ont été envoyés chez le gastroentérologue. Chez le praticien K, 18.18% des patients (soit 2 patients) parmi les 11 patients. Chez le praticien L, 25.00% des patients (soit 1 patient) sur les 4 patients ayant un bilan hépatique perturbé ont été envoyés chez le gastroentérologue.

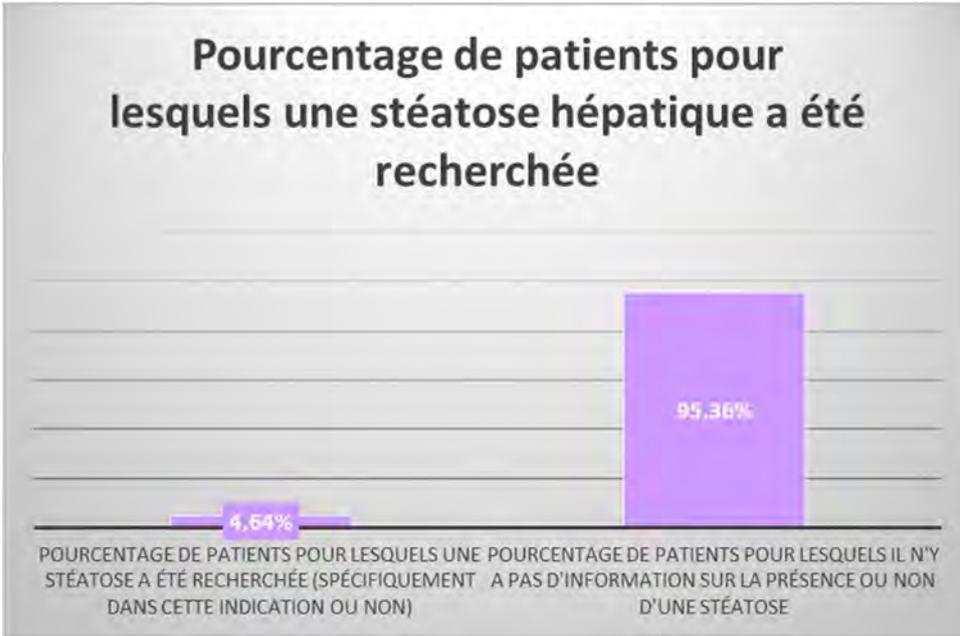


Figure 30 : la stéatose hépatique n'a été recherchée de manière volontaire ou fortuite (échographie ou scanner réalisé dans une autre indication) que chez 4.64% des patients (soit 27 patients). Là dessus, seuls 10 patients ont une stéatose, ce qui représente 37.04% de ces patients.

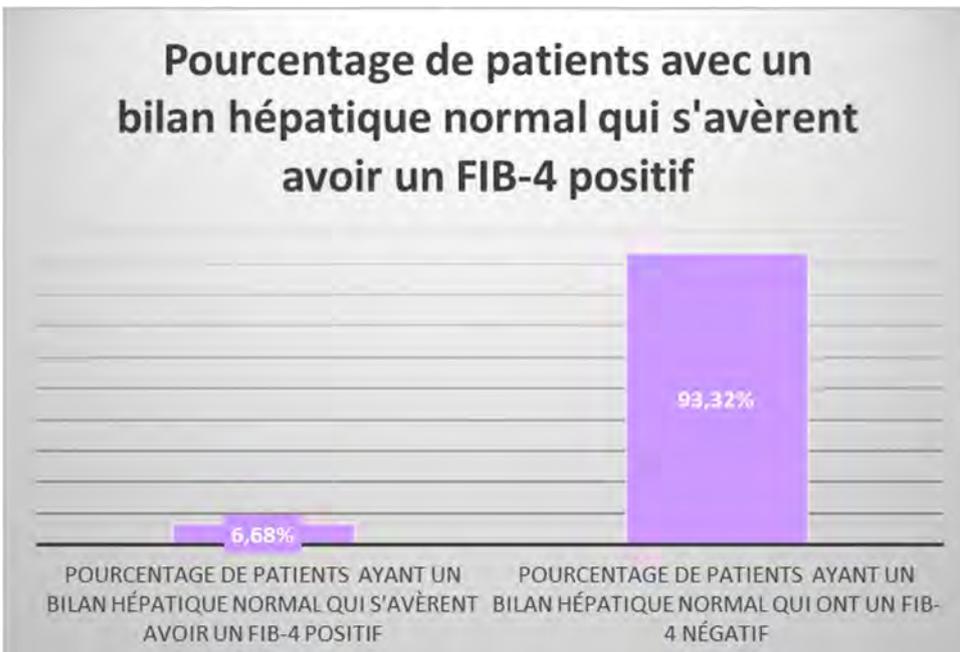


Figure 31 : Sur les 464 patients ayant un bilan hépatique normal, 6.68% (soit 31 patients) s'avèrent en même temps avoir un FIB-4 positif c'est-à-dire avoir un bilan hépatique faussement négatif.

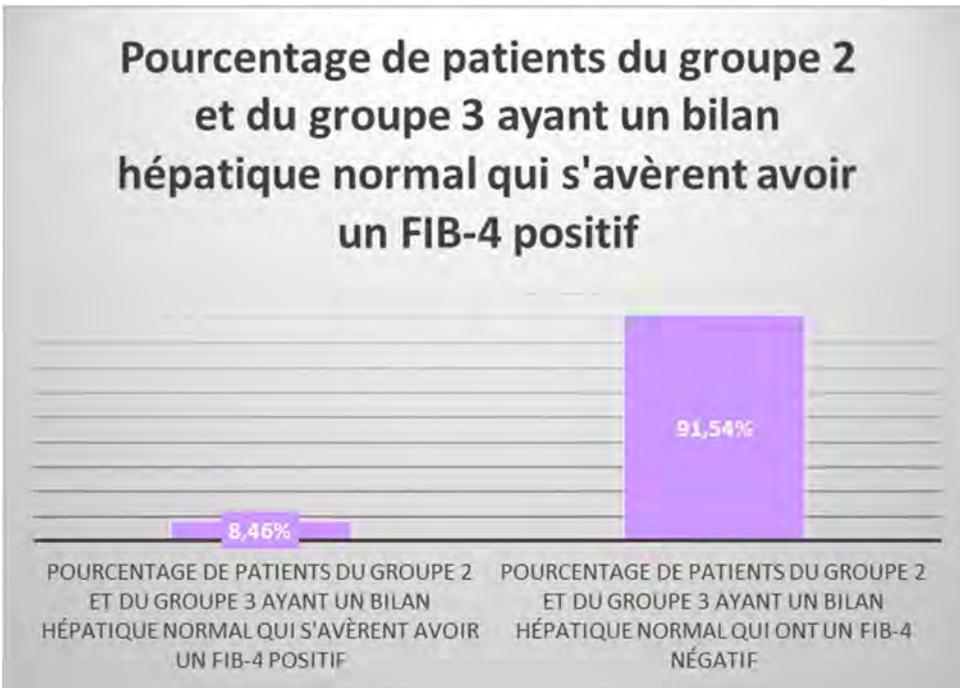


Figure 32 : sur les 319 patients du groupe 2 et du groupe 3 ayant un bilan hépatique normal, seuls 8.46% (soit 27 patients) s'avèrent en même avoir un FIB-4 positif c'est-à-dire avoir un bilan hépatique faussement négatif.

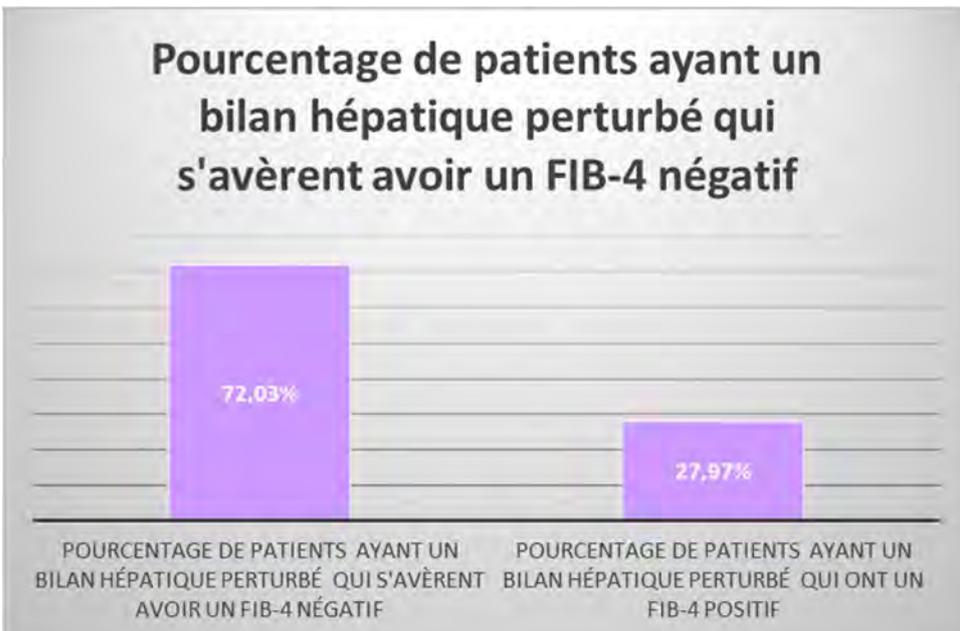


Figure 33 : sur les 118 patients ayant un bilan hépatique perturbé, 72.03% (soit 85 patients) s'avèrent avoir un FIB-4 négatif c'est-à-dire un bilan hépatique faussement positif.

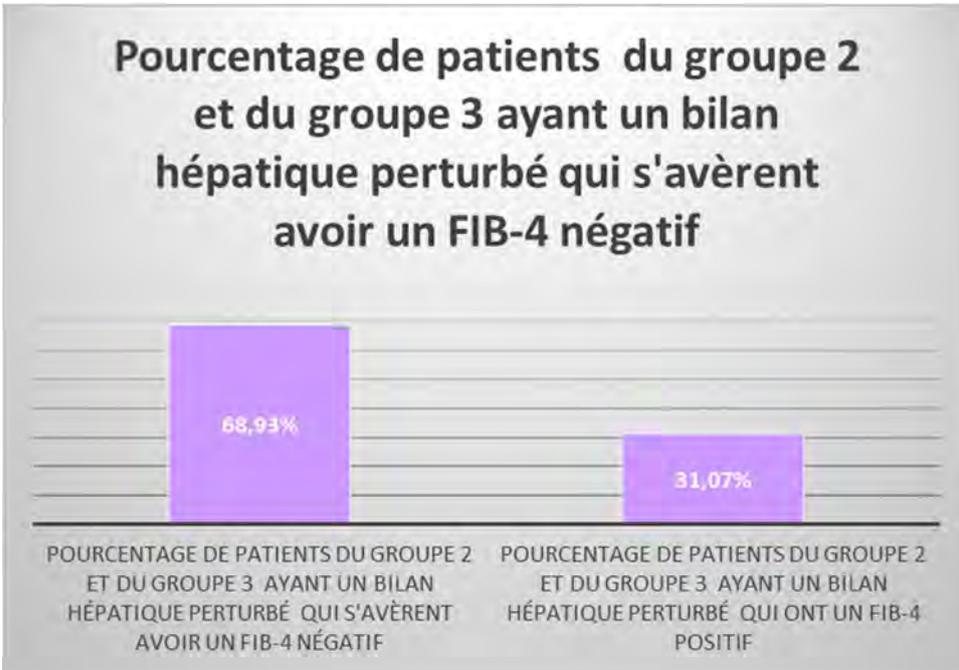


Figure 34 : sur les 103 patients du groupe 2 et du groupe 3 ayant un bilan hépatique perturbé, 68.93% (soit 71 patients) s'avèrent avoir un FIB-4 négatif c'est-à-dire un bilan hépatique faussement positif.

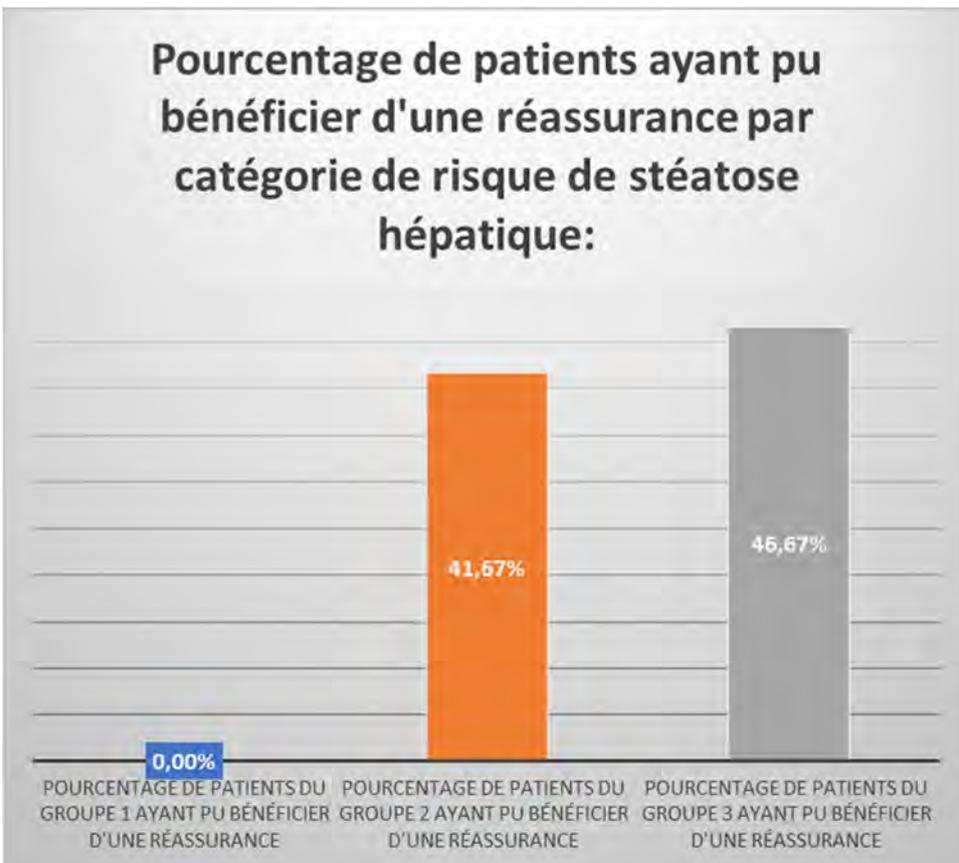


Figure 35 : Aucun des 14 patients du groupe 1 adressé à tort au gastroentérologue en raison d'un bilan hépatique perturbé malgré un FIB-4 négatif n'a pu bénéficier d'une réassurance. 41.76% des patients du groupe 2 initialement envoyés chez le gastroentérologue ont finalement pu éviter une consultation inappropriée (cela représente 5 patients sur 12). 46.67% des patients du groupe 3 initialement envoyés chez le gastroentérologue ont finalement pu éviter une consultation inappropriée (cela représente 7 patients sur 15).

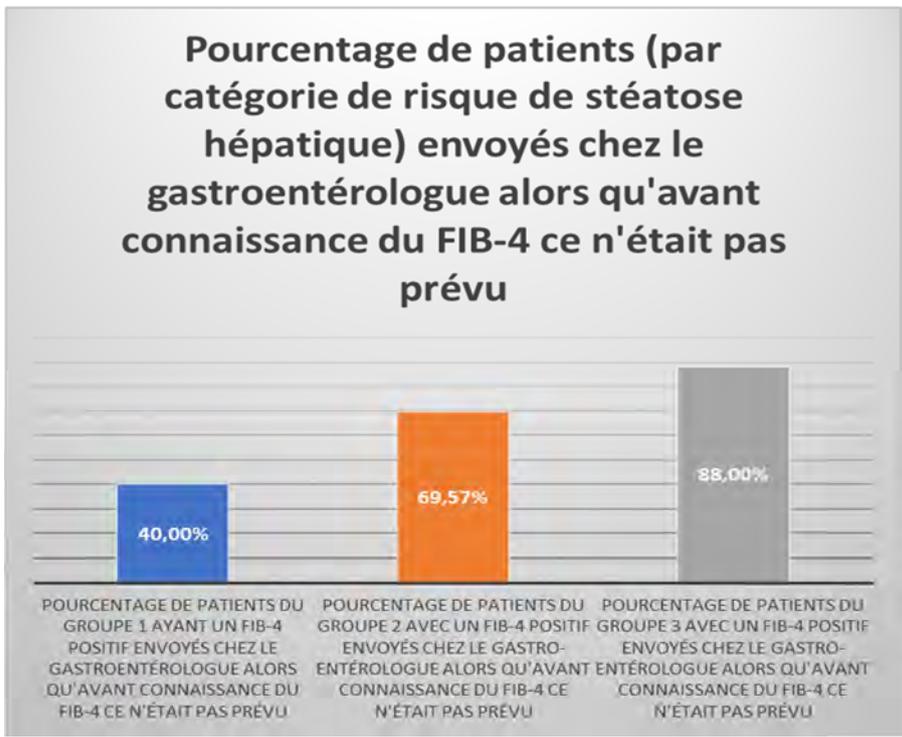


Figure 36 : 40.00% des patients du groupe 1 dont il n'était pas prévu de les envoyer chez le gastroentérologue l'ont finalement été en raison d'un FIB-4 positif. Cela représente 2 patients sur 5. 69.57% des patients du groupe 2 dont il n'était pas prévu de les envoyer chez le gastroentérologue l'ont finalement été en raison d'un FIB-4 positif. Cela représente 16 patients sur 23. 88.00% des patients du groupe 3 dont il n'était pas prévu de les envoyer chez le gastroentérologue l'ont finalement été en raison d'un FIB-4 positif. Cela représente 22 patients sur 25.

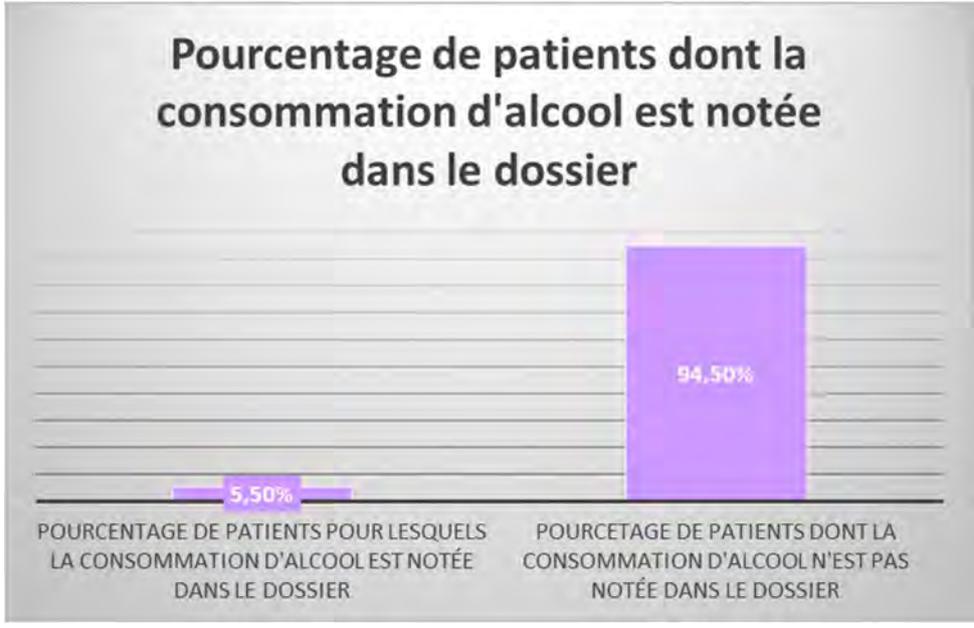


Figure 37 : La consommation d'alcool n'est répertoriée que dans 5.50% des dossiers, soit 32 dossiers sur 582. Parmi ces patients, 9 patients ont une consommation abusive d'alcool.

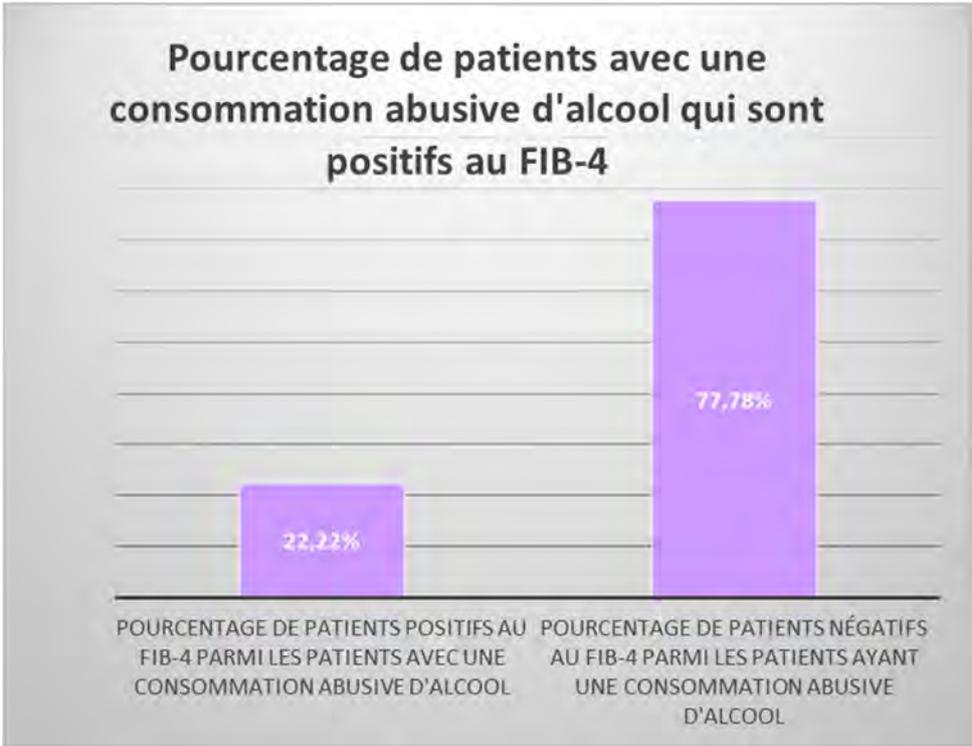


Figure 38 : 2 patients sont positifs au FIB-4 sur le total de 9 patients ayant une consommation abusive d'alcool, soit 22,22% de ces patients.

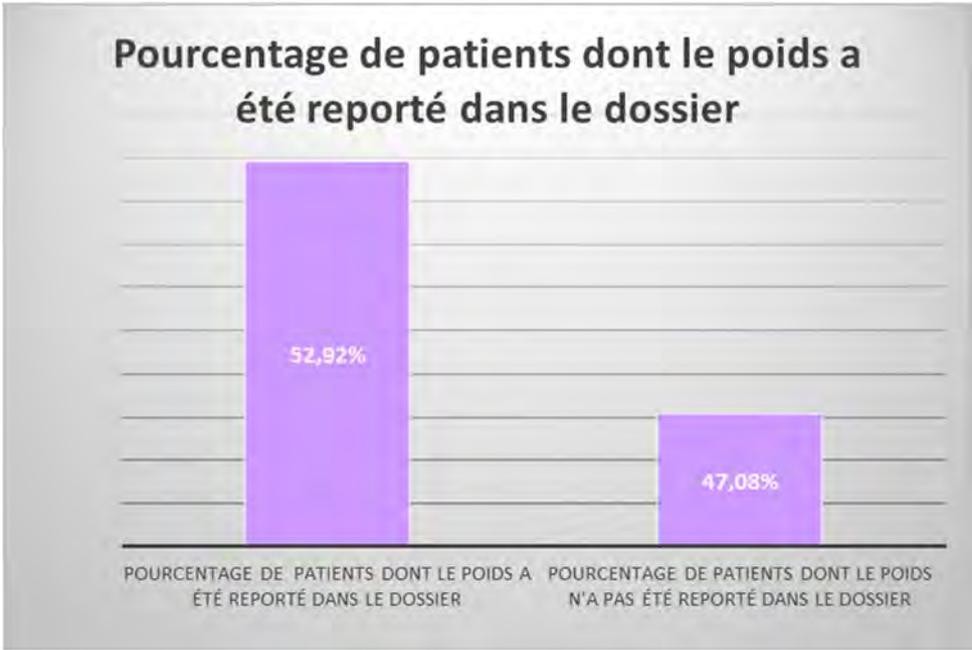


Figure 39 : Le poids n'a été reporté que dans 52,92% des dossiers, soit 308 patients sur 582.

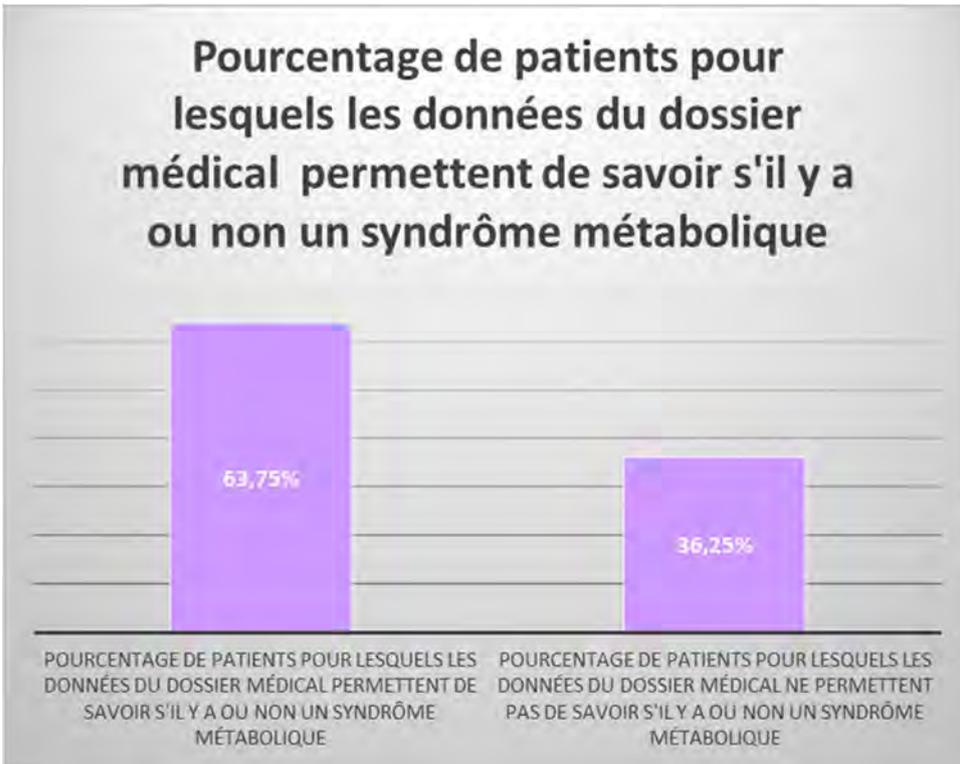


Figure 40 : Les données du dossier sont suffisantes pour savoir s'il y a ou pas un syndrome métabolique pour 371 patients sur 582, soit 63.75% des patients.

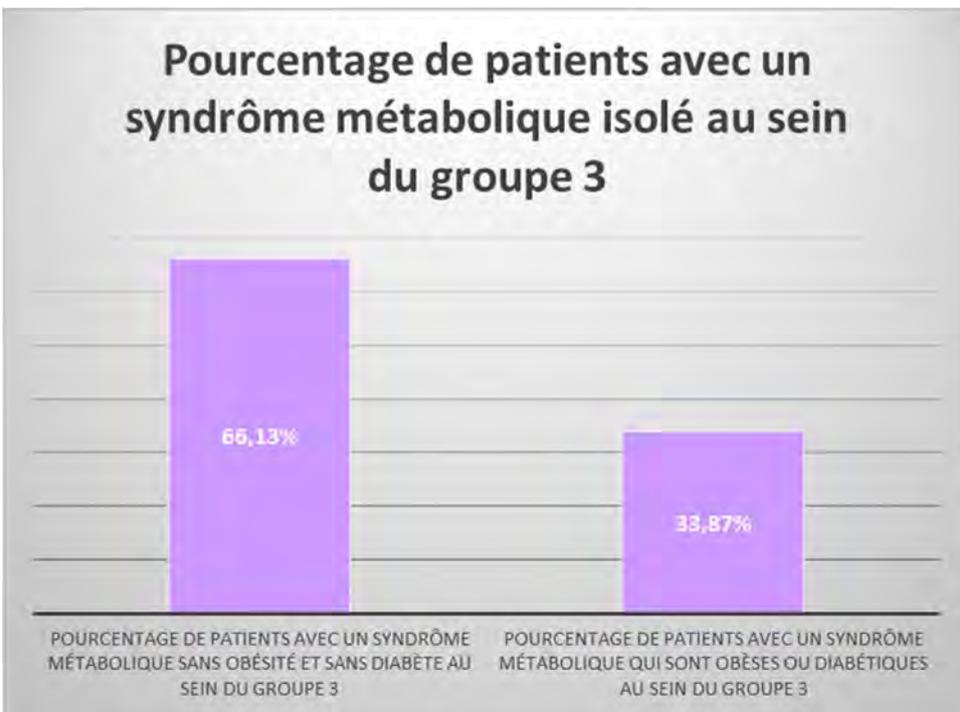


Figure 41 : 66.13% des patients du groupe 3 ne sont inclus dans ce groupe que du fait de la présence d'un syndrome métabolique (soit 123 patients sur 186).

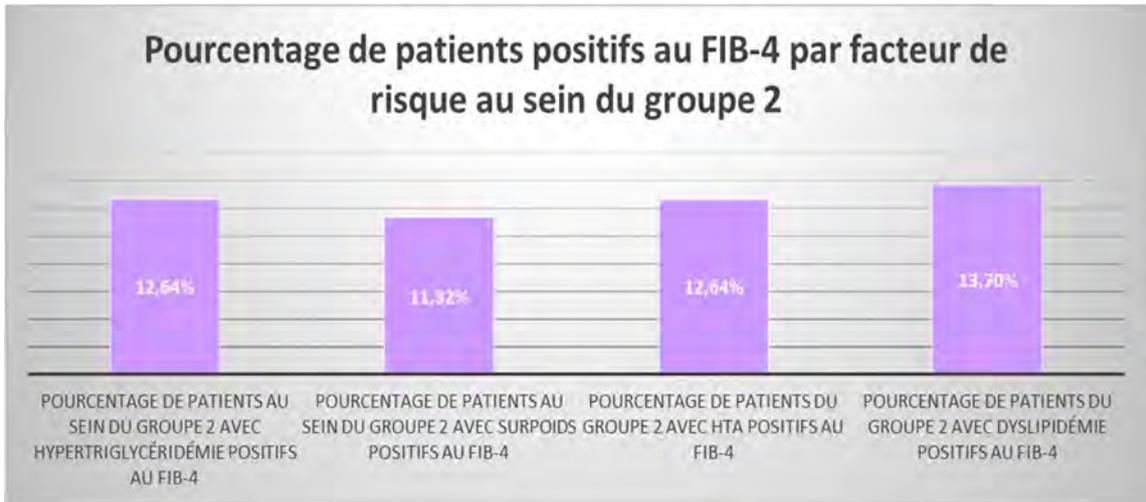


Figure 42 : Ces pourcentages représentent respectivement à 11 patients positifs au FIB-4 sur 87 pour l'hypertriglycémie ; 6 patients positifs au FIB-4 sur 53 pour le surpoids ; 11 patients positifs au FIB-4 sur 87 pour l'HTA ; 10 patients positifs au FIB-4 sur 73 pour la dyslipidémie.

ANNEXE 2 : MÉMOIRE :

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

DOSSIER DE SOUTENANCE DU D.E.S DE MEDECINE GENERALE

Présenté par Matthieu Bary

Date de soutenance : 26/01/2021

DIAGNOSTIC NON INVASIF DE LA
FIBROSE HEPATIQUE SEVERE CHEZ LES
PATIENTS STEATOSIQUES EN MEDECINE
GENERALE :

Membres du jury :

Dr Julie DUPOUY

Président

Pr Pierre BOYER

Assesseur

Dr Anne FREYENS

Assesseur

Introduction :

En 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations pour la prise en charge diagnostique de l'hépatite C dans le cadre d'un parcours simplifié (1). Cette recommandation laisse une place importante au médecin généraliste qui a désormais la possibilité de prescrire un traitement antiviral (2). Toutefois, cette prescription est conditionnée à la mesure du degré de fibrose hépatique. La fibrose hépatique est un diagnostic anatomopathologique qui établit une continuité entre un stade F0 (sans fibrose) ; F1 ; F2 qui est le stade à partir duquel on parle de fibrose significative ; F3 qui est le stade à partir duquel on parle de fibrose sévère ; et F4 qui est le stade de cirrhose (3) (4). D'après la recommandation de la HAS, en cas de fibrose sévère (F3 et F4), le médecin généraliste doit adresser le patient porteur d'une hépatite C au gastroentérologue. Le test de référence pour le diagnostic de fibrose hépatique est la ponction-biopsie hépatique (PBH) (5). Or, la réalisation d'une PBH en soins premiers dans le cadre d'une prise en charge simplifiée n'est pas possible en raison des aptitudes techniques qu'elle nécessite et de son coût total estimé à 1000 euros par la HAS dans son analyse comparée des coûts en 2008 (6). Par ailleurs, elle présente un caractère invasif qui est responsable de possibles complications sévères (hématome significatif dans 0.5% des cas, mortalité par hémorragie de 0.05% des cas surtout chez les personnes âgées fragiles et les patients avec un cancer) (7) (8). C'est pour cela que la HAS préconise, dans le cadre de l'hépatite C, la prescription par le médecin généraliste d'un test non invasif de diagnostic de la fibrose hépatique au lieu de la PBH : le Fibrotest (score composite constitué de paramètres biologiques usuels et non usuels décrits en annexe 1), le Fibromètre (score composite constitué de paramètres biologiques usuels et non usuels décrits en annexe 1) ou l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan). La réalisation de ces tests non invasifs est alors remboursée par l'Assurance maladie. Ces tests sont rapidement réalisables par une simple prise de sang (Fibrotest ou Fibromètre) ou par une technique ultrasonographique largement disponible en France (Fibroscan) (9), peu coûteux (entre 40 et 100 euros) (6) (10) (11), et ne présentent pas d'effets indésirables.

En 2008, la HAS avait effectué une revue systématique de littérature concernant les performances diagnostiques de ces tests non invasifs (6). Cette revue systématique de littérature avait permis de valider et donc d'émettre un avis favorable à l'utilisation de ces tests non invasifs (Fibrotest, Fibromètre et Fibroscan) pour le diagnostic de fibrose dans le cadre de

l'hépatite C. Toutefois, la revue de littérature s'était intéressée aussi aux performances diagnostiques de ces tests pour les autres hépatopathies chroniques : hépatite B, hémochromatose, hépatite auto-immune, maladie alcoolique du foie, et stéatose hépatique non alcoolique aussi qualifiée de NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease). Le Fibromètre avait ainsi été qualifié de « non validé » mais « prometteur » pour la recherche de fibrose sévère dans le cadre de la NAFLD. La NAFLD est en effet une des étiologies de cirrhose, alors qualifiée de cirrhose dysmétabolique (12). L'histoire naturelle de la NAFLD montre en effet à partir de la stéatose hépatique la possibilité de développement d'une fibrose significative puis sévère et finalement une cirrhose proprement dite au bout de plusieurs années (13).

La NAFLD ou stéatose hépatique présente une prévalence croissante depuis de nombreuses années. Cela est dû à l'augmentation de la prévalence de ses principaux facteurs de risque (14) : le syndrome métabolique (définition du syndrome métabolique en annexe 2), le diabète et l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) (15). Le diabète et l'obésité touchaient ainsi respectivement 8.6% et 15.8% des hommes français de plus de 45 ans en 2004 d'après la publication de l'INVS en 2010 (16). Les chiffres chez la femme sont proches. Selon une méta-analyse de Younossi publiée en 2016 (17), la prévalence de la stéatose hépatique est de 20% de la population occidentale ; et plus particulièrement de 55% chez les patients diabétiques selon une autre méta-analyse de Younossi en 2019 (18) ; et de 85 à 98 % en cas d'obésité morbide (études réalisées sur des séries de patients en chirurgie bariatrique) (19), les valeurs étant sans doute moins importantes en cas d'obésité moindre. Il y a d'autres facteurs de risque de stéatose hépatique : hypertriglycémie et hypertension artérielle principalement, qui sont toutes deux significativement associées à la NAFLD en analyse multivariée dans l'étude de Bedogni (2005) (20) et dans l'étude de Assy N (2000) (21). Le nombre de NAFLD avec une cirrhose compensée est amené en France à passer d'environ 100 000 en 2016 à plus de 260 000 en 2030 d'après l'étude de Estes C (2018) (22).

En 2016, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) a émis des recommandations concernant la prise en charge de la NAFLD (23). Dans ces recommandations était évaluée la pertinence de l'utilisation des tests non invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique dans le cadre de la NAFLD. Celle-ci était recommandée avec un fort niveau de preuve (A2). En premier recours, l'utilisation de scores payants et non remboursés dans cette indication (Fibrotest, FibroMètre, ELF) était préconisée ; toutefois elle était mise sur le même plan que l'utilisation de d'autres scores, libres de droits donc non payants, faisant appel à des paramètres biologiques usuels et ne nécessitant donc qu'une prise de sang de

routine. Il s'agissait du FIB-4 et du NAFLD fibrosis score (NFS score) dont les formules sont détaillées dans l'annexe 1. La positivité au FIB-4 ou au NFS-score (définie par une valeur au-delà d'un certain seuil non clairement défini dans la recommandation) permettait ainsi de définir une faible probabilité de fibrose sévère (si FIB-4 ou NFS score inférieur au seuil) et une probabilité intermédiaire ou forte de fibrose sévère (si FIB-4 ou NFS score au-delà du seuil). En cas de probabilité intermédiaire ou forte de fibrose sévère, le patient devait être adressé au gastroentérologue pour effectuer un diagnostic de certitude de présence ou d'absence de fibrose sévère.

En soins premiers, seuls les tests biologiques usuels sont réalisables ; les tests non usuels (Fibromètre, Fibrotest, ELF) risquent en effet de présenter une acceptabilité très faible étant donné leur non remboursement par l'Assurance maladie dans l'indication NAFLD. Comme dit précédemment, les deux principaux sont le FIB-4 (initialement mis au point pour l'hépatite C) et le NAFLD fibrosis score (mis au point par Angulo spécifiquement pour la NAFLD). Le site internet MDCalc.com, le site du CREGG et medicalcalcul.free.fr permettent un calcul automatisé. Il existe d'autres scores utilisant des paramètres biologiques et cliniques usuels : BARD-score, APRI et ratio ASAT/ALT. Cependant, ces scores ont une efficacité diagnostique bien plus limitée que le score FIB-4 et que le NFS-score et présentent donc un intérêt nettement moindre.

Par ailleurs, d'autres moyens diagnostiques de la fibrose sévère et de la cirrhose sont accessibles en soins premiers (24), et pourraient donc trouver un intérêt dans le cadre plus précis de la cirrhose dysmétabolique. Il s'agit d'abord de signes cliniques : l'érythrose palmaire, les angiomes stellaires, les ongles blancs (« Terry nails »), le foetor hépatique, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la dilatation des veines sous-cutanées abdominales, la gynécomastie. L'ascite et l'ictère ne sont pas inclus dans ces signes cliniques car ils indiquent une cirrhose évoluée et symptomatique (donc ne posant pas de problème diagnostique).

Ensuite, il s'agit des tests biologiques simples : majoration des transaminases (ASAT et ALAT), diminution du taux de prothrombine, thrombopénie, hyperferritinémie, majoration des gamma GT et/ou majoration de la phosphatase alcaline, hypoalbuminémie, hypergamaglobulinémie polyclonale ou bloc bêta/gamma, neutropénie et anémie.

Enfin, il s'agit des examens d'imagerie : sont accessibles en médecine générale l'échographie abdominale et le scanner abdominal. Les paramètres échographiques sont décrits en annexe 3. L'IRM, trop coûteuse, n'est pas une alternative.

Dès lors, l'objectif de ce mémoire sera d'étudier la validité des tests cliniques, radiologiques biologiques simples et composites (FIB-4 et NFS-score) accessibles en soins premiers pour le diagnostic de fibrose sévère d'origine dysmétabolique chez l'adulte.

Pour cela sera effectuée une revue narrative de littérature à partir d'articles diagnostiques étudiant la validité interne (sensibilité et spécificité) de ces tests cliniques, radiologiques et biologiques simples ou composites. Par ailleurs, en objectif secondaire sera effectuée une rapide recherche d'articles épidémiologiques étudiant la prévalence de la fibrose sévère chez les patients porteurs de NAFLD ou de facteurs de risque de NAFLD (obésité, diabète, syndrome métabolique). Cela permettra de déterminer la validité externe (valeur prédictive positive et valeur prédictive négative) réelle de ces tests.

Méthode :

1/ Méthode de recherche des articles :

Les recherches ont été effectuées sur une période allant du 1^{er} novembre au 15 décembre 2020.

a/ Bases de données et sites consultés pour répondre à l'objectif principal (validité interne des examens cliniques, biologiques, radiologiques et des score FIB-4 et NFS-score) :

Pour établir cette revue narrative de littérature, j'ai utilisé la base de données PubMed, dans laquelle j'ai sélectionné les articles pertinents pour mes recherches.

Par ailleurs, afin de rechercher la littérature grise, j'ai aussi consulté les sites internet des principales sociétés savantes d'hépatologie :

-Association Française d'Etude du Foie (AFEF) : références biographiques de la recommandation émise par l'AFEF ; veille scientifique de l'AFEF qui comporte des études sélectionnées par l'AFEF à partir de 2016 ; communiqués de l'AFEF.

-Le CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépto-Gastroentérologie).

-La Société Nationale Francophone de Gastro Entérologie (SNFGE) : le travail de veille scientifique de la SNFGE (2015-2019) ; les Journées francophones de référence des maladies de l'appareil digestif (JFHOD) de 2014 à 2019 ; la revue de la SNFGE : Hépto-Gastro & Oncologie Digestive (2008-2020).

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) : j'y ai consulté les articles des revues Hepatology, Clinical Liver Disease et Hepatology Communications. Par ailleurs, j'ai consulté les références biographiques de la recommandation émise par l'AASLD.

-European Association of Study of the Liver (EASL) : j'y ai consulté les articles du Journal Of Hepatology (janvier 2017-mai 2020) y compris l'Abstract Book de 2018, les JHEP reports (mai 2019-mai 2020), les International Liver Congress de 2018 et 2019, et les références biographiques de la recommandation émise par l'EASL en 2016.

-Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) : j'ai consulté les références biographiques de la recommandation de l'APASL, et les articles de la revue en ligne Hepatology International (2008-2020).

-Le site Hepatoweb : j'y ai consulté la rubrique « espace médecins ».

-Le site de Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. (FMC-HGE) : congrès annuels POS'U de 2009 à 2020.

-La revue Annals Of Hepatology, qui est la revue commune à la Mexican Association of Hepatology, à la Latin American Association for the Study of the Liver, et à la Canadian Association for the Study of the Liver.

b/ Paramètres de la recherche sur PubMed pour répondre à l'objectif principal (validité interne des examens cliniques, biologiques, radiologiques et des score FIB-4 et NFS-score):

Sur PubMed, j'ai décomposé la recherche en plusieurs parties auxquelles correspondent une phrase de recherche.

En ce qui concerne le FIB-4 et le NFS-score, la phrase de recherche était (« NAFLD fibrosis score » OR NFS OR FIB-4) AND (NAFLD OR « fatty liver »). Je n'ai pas sélectionné de type d'étude ni de période de recherche.

Les phrases de recherche pour les signes cliniques et les tests radiologiques et biologiques simples sont présentées ci-dessous. Je n'ai pour aucune de ces phrases de recherche sélectionné de date ou de type d'article.

-Pour la diminution du taux de prothrombine (TP) : (prothrombin* OR INR) AND (cirrho* OR fibro*) AND (diagno* OR assess*).

-Pour la thrombopénie : (platelet* OR thrombo*) AND (cirrho* OR fibro*) AND (diagno* OR assess*) AND (NAFLD OR « fatty liver ») NOT APRI.

-Pour l'augmentation des transaminases : (AST OR ASAT OR ALT OR ALAT OR aminotransfera* OR transa*) AND (cirrho* OR fibro*) AND (diagno* OR assess*) AND (NAFLD OR « fatty liver ») NOT APRI.

-Pour le bloc bêta-gamma : (« beta-gamma bridg* OR hypergamma* ») AND (cirrho* OR fibro*) AND (diagno* OR assess*).

- Pour la neutropénie : (neutrop* OR leuko* OR leuco* OR WBC OR WBCs OR "White blood cell*") AND (NAFLD OR "fatty liver") AND (cirrho* OR fibro*) AND (diagno* OR assess*).

-Pour l'hypergammaglobulinémie, l'anémie, l'hyperferritinémie, l'hyperbilirubinémie, l'augmentation des gammaGT, l'hypoalbuminémie : la formule est la même que pour la neutropénie, avec un changement du premier terme toujours rattaché au reste de la phrase de recherche par l'opérateur de recherche booléen AND, avec respectivement : (immunoglobulin* OR gammaglobulin*); (hemoglobin* OR anemi*); ferritin*; (bilirubin* OR gammaGT* OR glutamyl*); (albumin* OR hypoalbumin*).

-Pour les signes cliniques, plusieurs phrases de recherche ont été rédigées : pour l'érythrose palmaire : (palm* AND eryth*) AND (cirrho* OR fibro*); les autres phrases de recherche sont sur le même modèle en remplaçant le premier terme par ((distend* vein*) OR (abdominal collateral circula*)); (halito* OR fetor*); (((Terry* OR white*) AND (nail* OR fing*)) OR leukonych*); (firm AND liver); (palpable AND liver); (gynaecomast* OR gynecomast*); (spider* AND (naev* OR nevi* OR nevu* OR angio OR telangiecta*)); (hepatomega* OR splenomega*) AND physical).

-En ce qui concerne l'échographie abdominale : (ultraso* OR echo*) AND (NAFLD OR « fatty liver ») AND (diagno* OR assess*) AND (cirrho* OR fibro*). En ce qui concerne le scanner abdominal, la phrase de recherche est la même sauf le premier terme remplacé par (CT OR tomo*).

En ce qui concerne les signes radiologiques et biologiques simples (donc hors FIB-4 ou NFS-score), une seconde recherche a été effectuée en se restreignant aux revues systématiques et aux méta-analyses : les phrases de recherche sont « platelet* AND (cirrho* OR fibro*) » ; les autres phrases de recherche remplacent le terme « platelet* » par les termes « hepatomega* » ; (prothrombin* OR INR) ; (ASAT OR ALAT OR AST OR ASAT OR aminotransfera* OR transa*) ; (echo* OR ultraso*), ((hemoglobin* OR anemi*) OR ferritin* OR (bilirubin* OR gammaGT* OR glutamyl*) OR (albumin* OR hypoalbumin*) OR (« beta-gamma bridg* OR hypergamma*) OR (neutrop* OR leuko* OR leuco* OR WBC OR WBCs OR "White blood cell") OR (immunoglobulin* OR gammaglobulin*)).

c/ Paramètres de recherche pour répondre à l'objectif secondaire: la prévalence de la fibrose sévère en cas de NAFLD et l'incidence des complications :

En ce qui concerne l'incidence des complications, il s'agit de rechercher des études longitudinales : donc les phrases de recherche sont : « NAFLD AND prospective » et « NAFLD AND longitudinal AND (fibro* OR cirrho*) ».

En ce qui concerne la prévalence de la fibrose sévère, il s'agit de rechercher des études

transversales : donc la phrase de recherche est « NAFLD AND (fibro* OR cirrho*) AND « cross-sectional » ».

2/ Paramètres de sélection des articles :

a/ Paramètres de sélection des études diagnostiques :

Une première sélection a été effectuée par lecture du titre de l'article : les études non diagnostiques (exclusion des revues de littérature, textes de recommandation etc...) ou dont le test évalué ne correspond pas aux paramètres cliniques, biologiques et radiologiques décrits en introduction sont éliminées.

J'ai ensuite lu les articles sélectionnés: d'abord l'abstract puis dans leur globalité (les articles n'ayant qu'un abstract de disponible en accès libre ont été éliminés). Suite à la lecture de ces articles, j'ai éliminé ceux qui ne correspondaient pas aux références **PICOS** choisies :

<p>Population (sur laquelle le test est étudié)</p>	<p>Une seule cohorte de sujets diagnostiqués NAFLD par échographie ou biopsie ; QUE des sujets adultes ; plus de 100 sujets inclus ; parmi ces sujets plus de 10 sujets avec une fibrose sévère ou une cirrhose et moins de la moitié avec une fibrose sévère ou une cirrhose ; sujets avec d'autres hépatopathies y compris alcoolique, hépatite B ou C exclus de l'étude ; paramètres cliniques et biologiques des sujets inclus précisés.</p>	<p>Objectif : limiter les biais de sélection en ayant une population représentative de la population cible (sujets stéatosiques); avoir des données statistiquement significatives ; avoir des données cliniquement significatives, les données pour les autres hépatopathies n'étant pas extrapolables avec certitude à la NAFLD.</p>
<p>Intervention (test diagnostique étudié)</p>	<p>Un ou plusieurs seuils doivent avoir été clairement définis ; pas de zone grise indéterminée avec double seuil ; le délai avec le test de référence doit être de moins de 6 mois ; tous les patients inclus doivent avoir à la fois le test étudié et le test de référence.</p> <p>L'examen radiologique et les signes cliniques doivent être réalisés et/ou lus en aveugle.</p>	<p>Objectif : avoir des données utilisables en pratique quotidienne donc pertinentes cliniquement ; éviter les biais de vérification (modification des paramètres biologiques suite à la réalisation d'une traitement) ou les perdus de vue (25).</p> <p>Eviter les biais de classement.</p>
<p>Comparateur (test diagnostique de référence)</p>	<p>Le seul test de référence accepté est la ponction biopsie hépatique. La PBH doit <u>soit</u> faire plus de 10 mm de long (8) <u>soit</u> être lue par plusieurs anatomopathologistes bien référencés. Elle doit impérativement être lue en aveugle par rapport aux résultats biologiques.</p>	<p>Objectif : éviter les biais de classement avec une biopsie offrant un résultat avec une reproductibilité suffisante. L'idéal est d'avoir les trois conditions réunies à la fois.</p>

Outcome (critère de jugement)	La fibrose sévère (F3 ou F4) est le paramètre recherché. F3= fibrose septale (septa nombreux) ou en pont (26), un autre paramètre histologique n'est pas accepté. La sensibilité, la spécificité, l'AUROC sont les trois critères de jugement et doivent être présents. Réalisation d'une analyse statistique, AUROC avec un intervalle de confiance raisonnable (pas plus de 0.25 d'écart entre les limites supérieure et inférieure)	Objectif : calculer le rapport de vraisemblance ou likelihood ratio positif et négatif (LR+ et LR-) afin de connaître l'utilité intrinsèque du test diagnostique et son apport diagnostique. Avoir des résultats statistiquement significatifs.
Study (type d'étude)	Seules les études diagnostiques de phase III (27) sont incluses (une seule cohorte sans comparateur sain à priori et sur laquelle les deux tests sont réalisés). Seules les études prospectives sont incluses.	Objectif : avoir un niveau de preuve suffisant, ce que ne permet pas une simple étude de corrélation ou cas-témoin (phase II) (27)

b/ Paramètres de sélection des études épidémiologiques observationnelles :

Une sélection est d'abord effectuée sur la base du titre de l'article. Sont exclues les études non épidémiologiques ou effectuées chez des sujets sans NAFLD ou sans facteur de risque de NAFLD ou dont l'objectif n'est pas soit la recherche de la prévalence de la fibrose sévère ou de la cirrhose ou le suivi de complications de la NAFLD.

J'ai ensuite lu les articles sélectionnés : d'abord l'abstract puis dans leur globalité (les articles n'ayant qu'un abstract de disponible en accès libre ont été éliminés). Suite à la lecture de ces articles, j'ai éliminé ceux dont :

- la population étudiée était sélectionnée sur la base d'une biopsie (NAFLD diagnostiquée par biopsie) ou non représentative de la population vue par le médecin généraliste en soins premiers. Donc, pas de population prise en charge dans un service de gastroentérologie (hormis pour chirurgie bariatrique).
- la méthode diagnostique de la fibrose sévère n'était pas appropriée ; cependant des méthodes non invasives sont acceptées à condition que le seuil soit suffisant pour avoir une forte spécificité donc une valeur prédictive positive suffisante.
- l'étude n'était pas prospective et/ou était de type cas-témoin. Pour les études longitudinales j'ai toutefois accepté les études rétrospective à condition de ne pas être sélectionnées sur la base d'une biopsie et d'être basées sur une seule cohorte constituée de manière prospective

(cohorte historique).

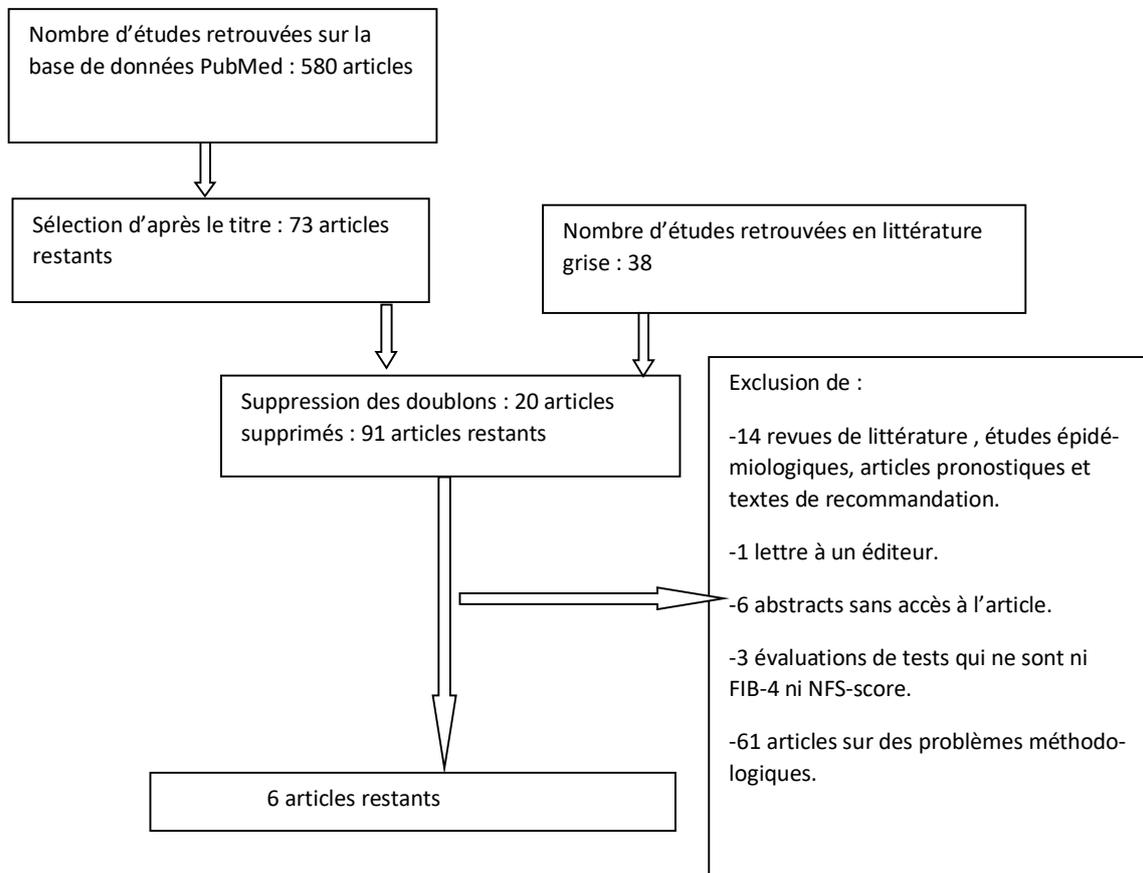
- Pour les études longitudinales, le calcul de l'incidence des complications et le risque relatif doivent être ajustés aux autres facteurs de risque pouvant être associés à la NAFLD ; une alternative est l'analyse multistratifiée. Le risque relatif doit faire l'objet d'une analyse statistique. La durée de suivi pour les études longitudinales doit être suffisamment longue.

RESULTATS :

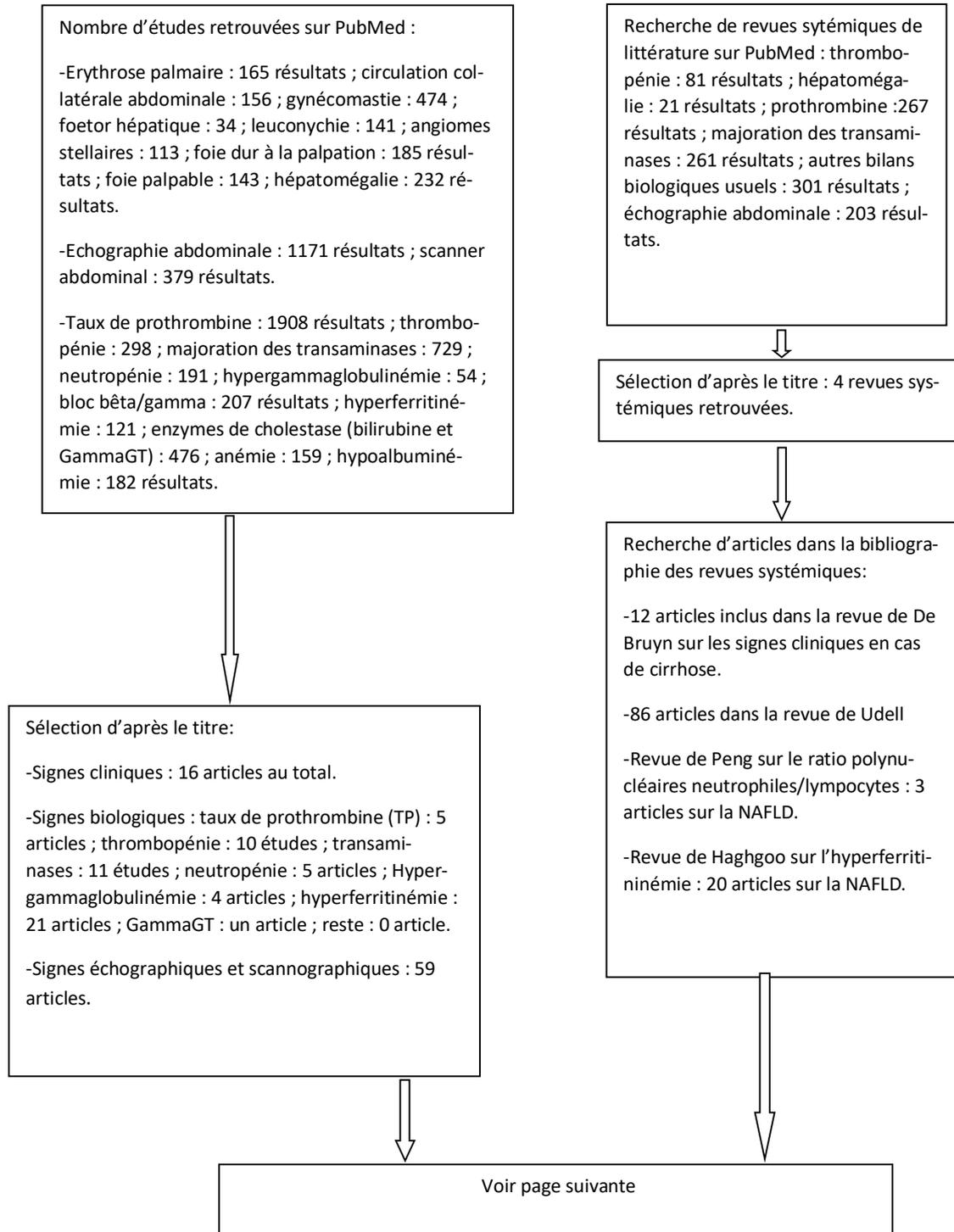
1/Résultats concernant la validité interne des tests diagnostiques :

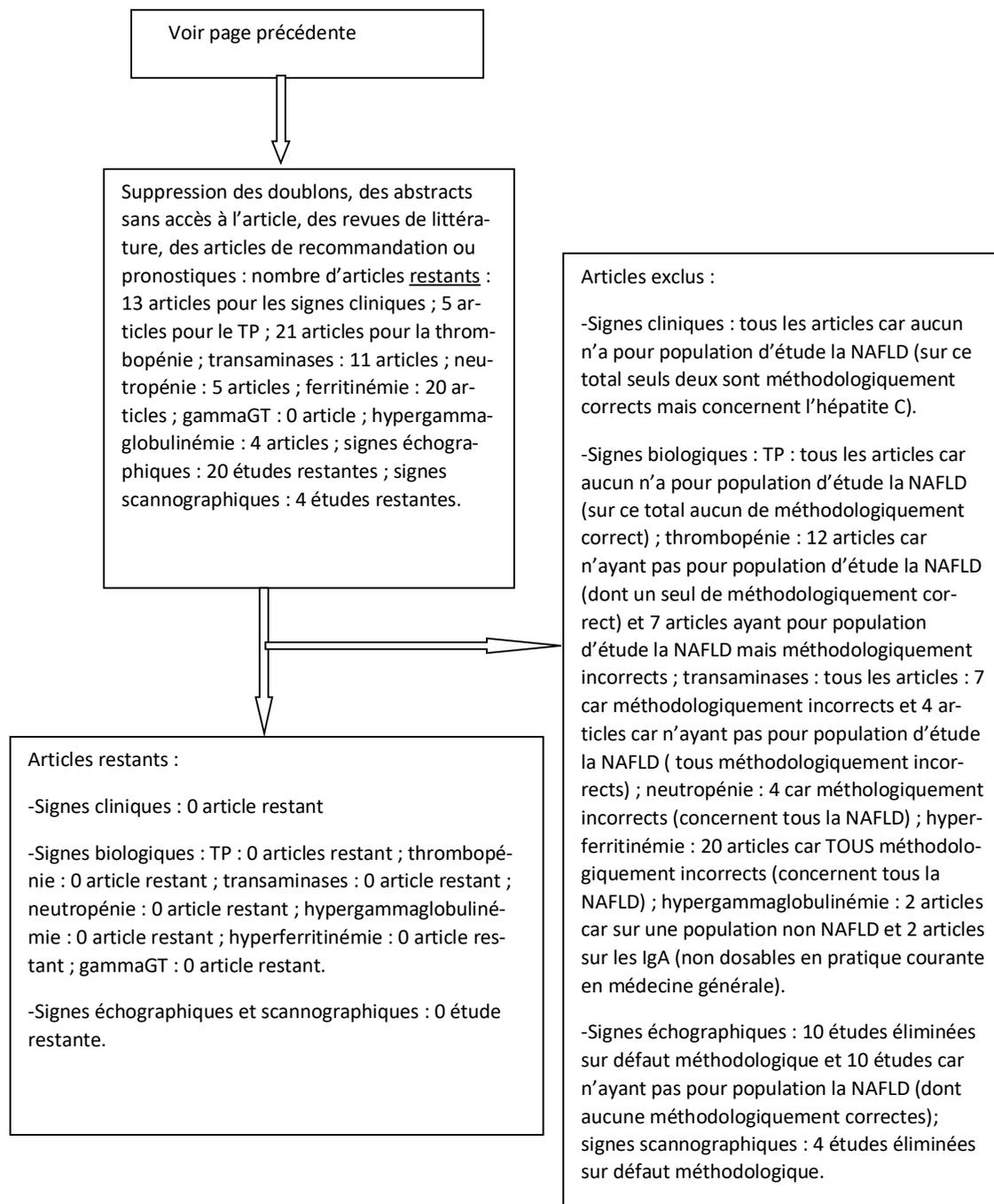
a/ Diagrammes de flux des études sélectionnées :

-FIB-4 et NFS-score :



-Paramètres cliniques, radiologiques et biologiques simples :





b/ Tableau synoptique de présentation des résultats :

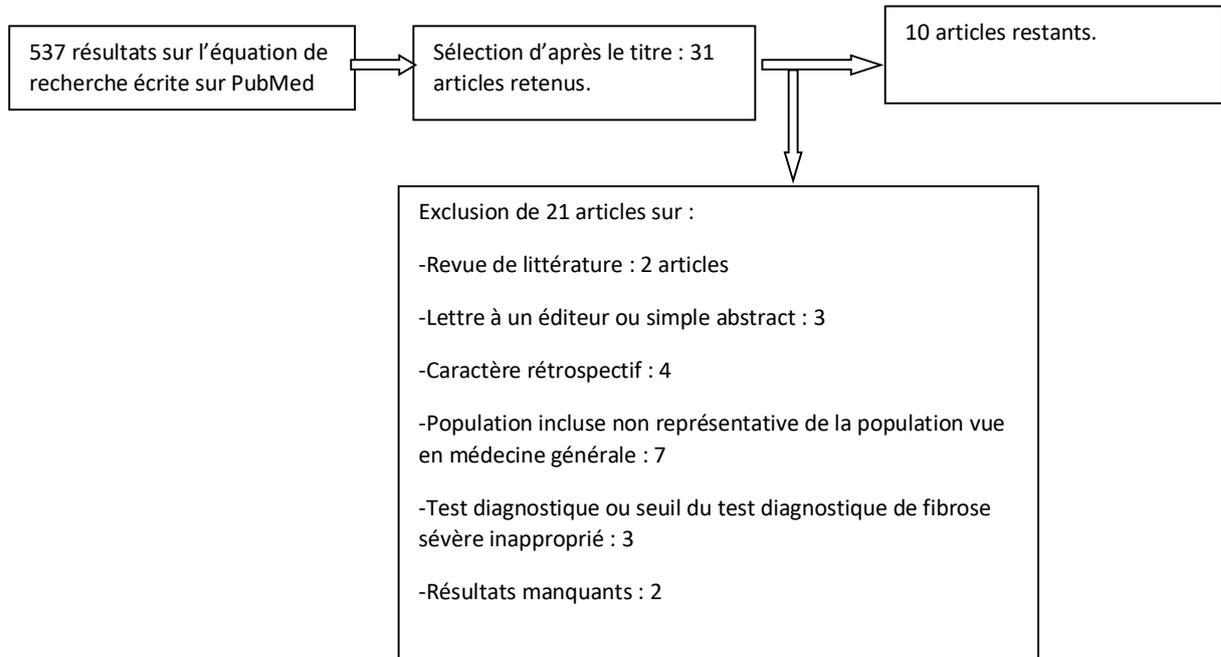
Les études sélectionnés ont fait l'objet de la réalisation d'un score QUADAS afin d'évaluer la qualité globale de leur méthodologie (28). Quand plusieurs seuils sont étudiés (et la sensibilité et spécificité calculées pour chacun de ces seuils), le seuil avec la meilleure validité est retenu. Par ailleurs, j'ai effectué systématiquement un calcul des rapports de vraisemblance (ou likelihood ratio : LR) (29). (ou likelihood ratio : LR) (29).

	Test étudié	Seuil du test	Population étudiée : nombre de patients (p), IMC moyen, âge moyen, % de F3-F4, moyen diagnostique de la NAFLD, centre d'étude	Qualité de la réalisation et/ou de la lecture de la PBH ; intervalle entre la réalisation du test et la biopsie	Type d'étude	Sensibilité (Se%), spécificité (Sp%), AUROC, LR+, LR-	QUADAS
Demir M (2013)(30)	FIB-4 et NFS-score	FIB-4 : 1.45 NFS-score : -1.455	165 patients ; IMC 28.6 kg/m ² ; 44.8 ans ; 12.1% de F3-F4 ; diagnostic de NAFLD par PBH ; à l'hôpital universitaire de Cologne entre 1998 et 2009.	Lue en aveugle par 3 anatomopathologistes (D.U, H.A, W.I), maximum 120 jours après la prise de sang. Pas de référence à la taille des PBH.	Prospectif	FIB-4 : Se 85 ; Sp 88 ; LR- 0.17 ; LR+6.9 ; AUROC 0.95 (IC 0.91-1) NFS-score : Se 75 ; Sp 93 ; LR- 0.27 ; LR+ 11.2 ; AUROC 0.96 (0.92-0.99)	11/14
Boursier J (2016)(31)	FIB-4 et NFS-score	FIB-4 : 1.515 NFS-score : -1.036	452 patients (« core group ») ; IMC 31.1 kg/m ² ; 55.9 ans ; 38% de F3-F4 ; diagnostic de NAFLD par PBH ; au CHU d'Angers (2004 à 2014) et au CHU de Bordeaux (2003-2014).	Taille médiane de la PBH : 25mm (87.2% au-delà de 15mm) ; lue en aveugle maximum une semaine après la prise de sang.	Prospectif	FIB-4 : Se 75.6 ; Sp 67.1 ; LR- 0.36 ; LR+2.30 ; AUROC 0.780+/- 0.024 NFS-score : Se 76.7 ; Sp 60 ; LR- 0.39 ; LR+1.92 ; AUROC 0.732+/- 0.024	12/14
Adams L (2011)(32)	FIB-4	FIB-4 : 1.54	242 patients ; IMC 30.2 kg/m ² ; 46.8 ans ; 21.9% de F3-F4 ; diagnostic de NAFLD par PBH ; dans 2 services d'hépatologie en Australie et 1 en Italie.	Lue en aveugle ; PBH réalisée le même jour que la prise de sang ; taille médiane 16mm (6-50mm).	Prospectif	FIB-4 : Se 74 ; Sp 88.7 ; LR-0.31 ; LR+6.45 ; AUROC 0.858 (0.797-0.919)	12/14
Stauffer K (2019)(33)	FIB-4	FIB-4 : 1.30	186 patients ; IMC 30.5 kg/m ² ; 52 ans ; 26.3% de F3-F4 ; diagnostic de NAFLD par PBH ; dans deux centres de soins tertiaires autrichiens de 2011 à 2016.	Lue en aveugle ; PBH réalisée le même jour que la prise de sang ; taille systématiquement supérieure à 15mm.	Prospectif	FIB-4 : Se 76 ; Sp 68 ; LR-2.32 ; LR+0.35 ; AUROC 0.82 (0.75-0.90)	12/14
Petta S (2019)(34)	FIB-4 et NFS-score	FIB-4 : 1.30 NFS-score : -1.455	968 patients ; IMC 29.3 kg/m ² ; 50.1 ans ; 28.5% de F3-F4 ; diagnostic de NAFLD par PBH ; étude multicentrique (5 centres de soins tertiaires) de 2009 à 2016.	Lue en aveugle ; PBH réalisée le même jour que la prise de sang ; taille systématiquement supérieure à 15mm.	Prospectif	FIB-4 : Se 67.8 ; Sp 76.3 ; LR-0.4 ; LR+2.9 ; AUROC 0.777 (0.746-0.809). NFS-score : Se74.3 ; Sp 69.7 ; LR-0.4 ; LR+2.5 ; AUROC 0.765 (0.733-0.799)	11/14
Petta S (2017)(35)	FIB-4 et NFS-score	FIB-4 : 1.30 NFS-score : -1.455	761 patients ; IMC 29.6 kg/m ² . 50.9 ans ; 30.9% de F3-F4 ; diagnostic de NAFLD par PBH ; étude multicentrique (3 centres de soins tertiaires).	Lue en aveugle ; PBH réalisée le même jour que la prise de sang ; taille systématiquement supérieure à 15mm.	Prospectif	FIB-4 : Se 71 ; Sp 76 ; LR-0.3 ; LR+2.9 ; AUROC 0.792 (0.757-0.827) NFS-score : Se 77 ; Sp 67 ; LR- 0.3 ; LR+2.9 ; AUROC 0.774 (0.737-0.811)	11/14

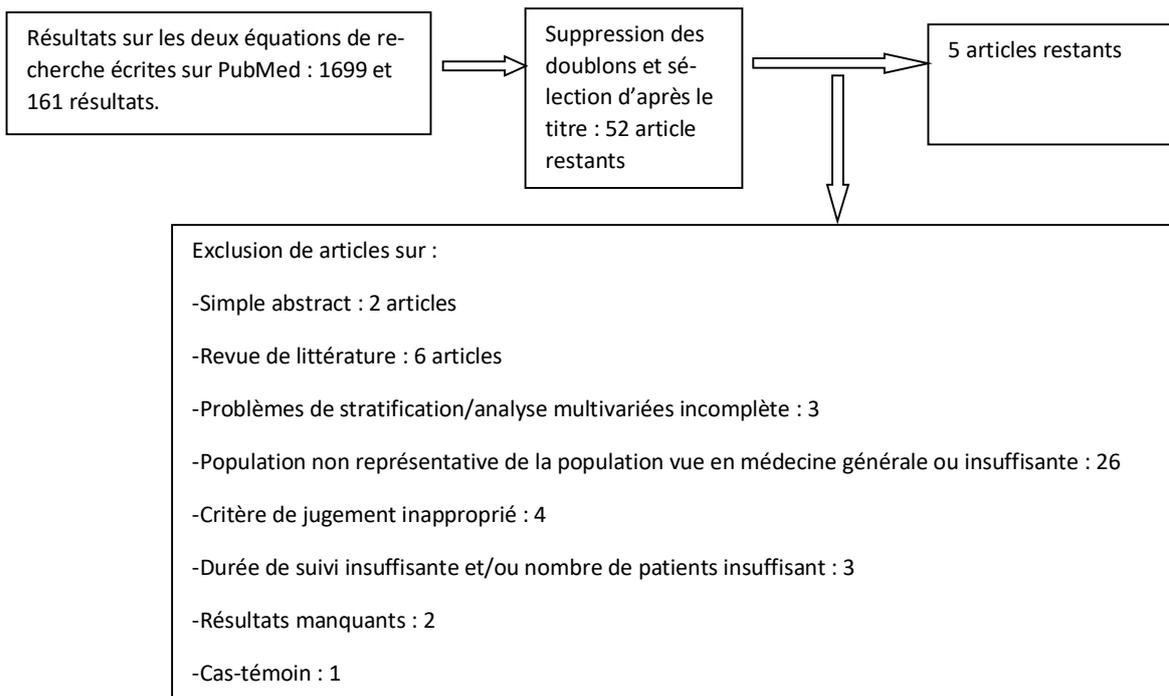
2/ Résultats concernant la validité interne des tests diagnostiques :

a/ Diagramme de flux des études sélectionnées :

- Recherche d'études transversales (« cross-sectionnal ») pour déterminer la prévalence de la fibrose sévère en cas de NAFLD :



- Recherche d'études longitudinales pour déterminer l'incidence des complications de la NAFLD et de la fibrose sévère :



b/ Tableau synoptique de présentation des résultats de la prévalence de la fibrose sévère en cas de NAFLD :

	Population source, centre d'étude :	Population d'étude : nombre de patients avec NAFLD, âge et IMC :	Méthode diagnostique de la fibrose sévère :	Type d'étude :	Prévalence estimée de la fibrose sévère :
Dixon J (2001)(36)	Patients avec un IMC supérieur à 35 faisant l'objet d'une chirurgie bariatrique.	75 patients avec NAFLD diagnostiquée sur la PBH avec exclusion des patients avec d'autres étiologies potentielles d'hépatopathies. 40 ans, IMC 44 kg/m ² .	Par PBH (F3-F4) à l'occasion de la chirurgie bariatrique.	Prospectif	11/75 = 14.6%
Ong J (2005)(37)	Patients avec un IMC supérieur à 35 faisant l'objet d'une chirurgie bariatrique.	197 patients avec NAFLD diagnostiquée sur la PBH avec exclusion des autres étiologies potentielles d'hépatopathie ; 41.6 ans	Par PBH (F3-F4) à l'occasion de la chirurgie bariatrique.	Prospectif	16/197 = 8.1%
Chen K (2020)(38)	Patients diabétiques de type 2 ayant consulté dans 2 cliniques de soins primaires de Singapour de 2015 à 2017	344 patients avec NAFLD diagnostiquée par échographie CAP ; 58.5 ans ; IMC 27.2 kg/m ² . Exclusion des autres étiologies d'hépatopathies.	Par fibroscan avec seuil à 9.6 kPa.	Prospectif	45/344 = 13%
Fung J (2014)(39)	Donneurs de sang du Hong Kong Red Cross Blood Transfusion Service de 2010 à 2012.	2493 patients dont 1054 patients avec NAFLD diagnostiquée par échographie standart. IMC 23.3 kg/m ² (25.7 kg/m ² pour la population NAFLD) et âge 44 ans (46 ans pour la population NAFLD). Exclusion des autres étiologies d'hépatopathie.	Par fibroscan avec un seuil à 8.7 kPa.	Prospectif	28/2528 patients (soit 1.2%). Sur les 2528 patients, 42% présentent une NAFLD.
Wong V (2012)(40)	Population générale sélectionnée de manière aléatoire sur la liste de recensement de Hong Kong.	Sur 1069 réponses, 264 patients avec NAFLD diagnostiquée par élasto-IRM hépatique. IMC 25.3 kg/m ² et 51 ans pour la population avec NAFLD. Exclusion des autres étiologies d'hépatopathie.	Par fibroscan avec un seuil à 9.6 kPa. Par FIB-4 avec un seuil à 1.3 (probabilité intermédiaire de fibrose sévère) et un seuil à 2.67 (probabilité élevée de fibrose sévère).	Prospectif.	8/264 avec le fibroscan soit 3% des patients avec NAFLD. 1/264 (soit 0.4%) pour le seuil à 2.67 et à 26/264 (soit 9.8%) pour le seuil à 1.30.
Williams C (2011)(41)	Patients volontaires recrutés via des affiches dans les salles d'attente d'une clinique de soins primaires du Brooke Army Medical Center	Sur 328 patients enrôlés, 156 patients avec NAFLD diagnostiquée par échographie standart. IMC 32.4 kg/m ² ; âge 55.9 ans. Exclusion des autres étiologies d'hépatopathie.	Par PBH (recherche de F3-F4) chez les patients NAFLD.	Prospectif	9/156 soit 5.7% des patients NAFLD.
Seki Y (2015)(42)	Patients avec une obésité morbide faisant l'objet d'une	Sur 102 patients enrôlés, 84 patients avec NAFLD	Par PBH (recherche F3-F4).	Prospectif	16/84 soit 19% des patients avec

	chirurgie bariatrique.	diagnostiquée par PBH avec exclusion des autres étiologies potentielles d'hépatopathie.				NAFLD.
Doycheva I (2016)(43)	Patients diabétiques de type 2 recrutés par des petites annonces passées dans des journaux.	Sur 100 patients enrôlés, 65 patients avec NFLD diagnostiquée par élasto-IRM hépatique. Age 57.9 ans ; IMC 32.5 kg/m ² .	Par élasto-IRM.	Prospectif		5/65 soit 7.6% des patients avec NAFLD.
Koehler E (2015)(44)	Patients de la cohorte de Rotterdam (habitants de Ommoord de + de 45 ans volontaires) admis dans le centre de recherche de 2011 à 2013.	Sur 3439 patients enrôlés, 822 patients avec NAFLD diagnostiquée par échographie standard. Exclusion des autres étiologies potentielles d'hépatopathie. IMC 29.8 kg/m ² ; 66 ans.	Par fibroscan avec un seuil à 8 kPa.	Prospectif		69/822 soit 8.3% des patients avec NAFLD.
Chung G (2019)(45)	Cohorte constituée des patients qui ont fait échographie et bilan biologique le même jour dans le cadre d'un check-up dans un hôpital de Séoul de 2007 à 2015.	Sur 34080 patients enrôlés, 12793 patients avec NAFLD diagnostiquée par échographie standard. Exclusion des autres étiologies potentielles d'hépatopathie (sauf l'alcool).	Par NFS-score avec un seuil à 0.675.	Prospectif		225/12793 soit 1.8% des patients ont un NFS-score supérieur à 0.675 donc une forte probabilité de fibrose sévère.

c/ Tableau synoptique de présentation des résultats de l'incidence des complication de la NAFLD et de la fibrose sévère :

	Population	Critères de jugement	Type d'étude	Durée du suivi	Incidence des complications en cas de stéatose :	Incidence des complications en cas de forte probabilité de fibrose sévère :	Risque relatif ajusté (RR) en cas de stéatose (avec l'IC)	Risque relatif (ajusté) en cas de fibrose sévère (avec l'IC)
Lazo M (2011)(46)	Cohorte NHANES III constituée en 1988 afin d'être un échantillon représentatif de la population américaine. Exclusion des autres étiologies d'hépatopathie. Là-dessus : 2089 NAFLD et 8856 non NAFLD.	Mortalité globale ; mortalité d'origine cardio-vasculaire (CV) ; mortalité due à des cancers (K) ; mortalité d'origine hépatique	Analyse rétrospective mais basée sur une seule cohorte constituée de manière prospective.	Durée médiane de suivi : 14.5 ans	469 décès ; 192 décès d'origine CV ; 116 décès sur K ; 7 décès d'origine hépatique.	Fibrose sévère non recherchée.	RR mortalité globale : 0.92 (0.52 à 1.22) ; RR CV : 0.86 (0.67 à 1.12) ; RR K : 0.92 (0.67 à 1.27) ; RR hépatique : 0.64 (0.12 à 3.59).	Non recherché
Kim D (2013)(47)	Cohorte NHANES III constituée en 1988 afin d'être un échantillon représentatif de la population américaine. Exclusion des	Mortalité globale ; mortalité CV ; mortalité liée à des K ; mortalité d'origine hépatique.	Analyse rétrospective mais basée sur une seule cohorte constituée de manière prospective.	Durée médiane de suivi : 14.5 ans	779 décès ; 292 d'origine CV ; 430 sur K ; 19 décès d'origine hépatique.	Fibrose sévère recherchée de manière non invasive par FIB-4 (seuil : supérieur à 2.67 : <u>3.2% des patients</u>).	RR mortalité globale : 0.89 (0.78-1.02) ; RR CV : 0.75 (0.56-1.01) ; RR K : 0.9 (0.65-1.26) ; RR hépatique 1.9 (0.57-6.35)	RR mortalité globale 1.66 (0.98-2.82) ; RR CV 2.68 (1.44-4.99) ; RR K 0.96 (0.19-4.82) ; RR hépatique 1.32 (0.12-14.80)

	autres étiologies d'hépatopathie. Là-dessus : 4081 NAFLD et 7012 non NAFLD					complications non notée.		
Unalp A (2017)(48)	Cohorte NHANES III constituée en 1988 afin d'être un échantillon représentatif de la population américaine. Exclusion des autres étiologies d'hépatopathie excepté l'alcool (analyse stratifiée sur l'alcool). 14841 patients inclus.	Mortalité globale ; mortalité CV ; mortalité par K ; mortalité d'origine hépatique.	Analyse rétrospective mais basée sur une seule cohorte constituée de manière prospective.	Durée médiane de suivi : 19.3 ans	Non recherchée.	Fibrose sévère : FIB-4 supérieur à 2.67, ce qui représente 2.46% des patients (soit 601 patients). 524 décès chez ces patients ; 249 décès CV ; 94 décès K ; 36 décès d'origine hépatique (15.6% des patients avec fibrose sévère sont décédés en raison d'une hépatopathie).	Non recherché.	RR mortalité globale 1.56 (1.29-1.88) ; RR CV 1.56 (1.17-2.08) ; RR K 1.2 (0.8-1.5) ; RR hépatique 25.14 (8.38-75.4)
Hagstrom H (2020)(49)	Cohorte AMORIS en suède basée sur les patients ayant réalisé une prise de sang de 1985 à 1996. Pas d'exclusion des autres étiologies d'hépatopathie mais analyse stratifiée sur l'âge, les transaminases, le diabète de type 2, l'hypertrigycéridémie et l'obésité. 126942 patients inclus.	Développement d'une hépatopathie sévère (cirrhose, cancer du foie, hépatite aigue, transplantation hépatique)	Analyse rétrospective mais basée sur une seule cohorte constituée de manière prospective.	Durée médiane de suivi : 18 ans.	Non recherchée.	Fibrose sévère : FIB-4 supérieur à 2.67 ce qui représente 1781 patients (1.4%). Développement d'une hépatopathie sévère : 139 patients parmi ceux avec un FIB-4 supérieur à 2.67 développent une hépatopathie sévère au bout de 10 ans de suivi. C'est à dire 7.80% de ces patients.	Non recherchée.	RR de développement d'une hépatopathie sévère : 21.03 (16.37-27.03)
Chung G (2019)(45)	Cohorte constituée des patients qui ont fait échographie et bilan biologique le même jour dans le cadre d'un check-up dans un hôpital de Séoul de 2007 à 2015. Exclusion des autres étiologies potentielles d'hépatopathie sauf l'alcool (mais analyse stratifiée sur l'alcool entre autres). 21287 patients sans NAFLD et 12793 patients avec NAFLD.	Mortalité globale	Prospective	Durée médiane de suivi : 87 mois	Non recherchée	Fibrose sévère : NFS-score supérieur à 0.675. Soit 225 patients (1.8%). Incidence des complications non notée.	Non recherchée	RR de mortalité toutes causes confondues : 3.52 (1.86-6.65).

DISCUSSION :

1/ Commentaire des résultats concernant la validité interne des tests:

a/ Tests composites : FIB-4 et NFS-score :

Dans les six études sélectionnées, qui présentent un bon niveau de preuve, le FIB-4 et le NFS-score ont un apport diagnostique modéré mais correct en ce qui concerne le diagnostic de fibrose sévère en cas de NAFLD. Le rapport de vraisemblance (LR) est en effet systématiquement compris entre 0.2 et 0.5 pour le LR- et entre 2 et 5 pour le LR+ ; il est même au-delà de 5 en ce qui concerne le LR+ dans les études de Adams (2011) (32) et de Demir (2013) (30). Ce résultat est compatible avec les méta-analyses de Sun W (2016)(50) et de Xiao G (2017)(51) qui toutefois sont moins restrictives quant aux études sélectionnées et n'ont pas pu incorporer les études les plus récentes que j'ai sélectionnées. Ces résultats sont donc en faveur de l'utilisation de ces deux marqueurs composites en médecine générale pour le diagnostic de fibrose sévère.

Toutefois, ces marqueurs présentent une spécificité et une sensibilité qui empêchent leur utilisation pour poser un diagnostic de certitude, qui reste le fait du gastroentérologue. De plus, le FIB-4 est validé dans plus d'études que le NFS-score, qui semble d'ailleurs montrer des performances diagnostiques légèrement inférieures à celles du FIB-4 dans les études comparant les deux tests. Dès lors, il est préférable d'utiliser le FIB-4 pour le diagnostic de fibrose avancée en médecine générale.

A noter en ce qui concerne l'échelle QUADAS (28) évaluant la qualité globale de leur méthodologie qu'aucune de ces études n'a été positive sur le premier et le neuvième item. Le premier item est celui sur la représentativité des patients, qui n'est pas claire, car si les patients sont effectivement NAFLD, il s'agit de patients biopsés dans un hôpital, donc pas conformes aux patients vus en médecine générale. Par ailleurs, le neuvième item prend en compte la possibilité de reproduire le test de référence c'est-à-dire la PBH et sa lecture par l'anatomopathologiste. Cette possibilité n'est pas claire car soit il manque la taille des biopsies (pour l'étude de Demir) soit le matériel précis de réalisation de la biopsie n'a pas été décrit, notamment le type d'aiguille (toutes les autres études, mais pas celle de Demir où ce matériel est décrit). Enfin, le quatorzième item sur la description des patients exclus n'est pas validé dans les deux études de Petta ni celle de Demir car il n'y a pas de diagramme de flux présentant le devenir des patients (toutefois les critères d'exclusion sont bien précisés).

b/ Paramètres cliniques :

En ce qui concerne les paramètres cliniques, malgré une recherche extensive comprenant aussi les autres étiologies de fibrose sévère ou de cirrhose et la biographie des revues systématiques de littérature de De Bruyn(52) et de Udell(53), aucune étude n'a pu être sélectionnée. En effet, aucune étude n'avait pour cadre les patients atteints de NAFLD.

De toute manière, seules deux études (54) (55), concernant l'hépatite C, se sont avérées méthodologiquement correctes, les autres études utilisables (11 études seulement) étant grevées de biais plus ou moins lourds (absence de diagnostic en aveugle pour l'examen clinique et/ou la PBH, absence de description de la réalisation et/ou de la longueur de la PBH, nombre insuffisant de patients entre autres). En ce qui concerne les signes cliniques dans le cadre de la cirrhose consécutive à l'hépatite C, l'étude de Gordon A (2004) (54) montre une bonne spécificité pour les angiomes stellaires (91%), l'hépatomégalie (79%) et la splénomégalie (100%), mais une sensibilité faible que ce soit pour les angiomes stellaires (52%), l'hépatomégalie (57%) ou la splénomégalie (4%).

Le problème principal des signes cliniques est de toute façon la reproductibilité interopérateurs (56), qui est au mieux moyenne (étude de Aubé (57), étude de Espinoza (58) et étude de Romagnulo (59)) sauf pour la recherche d'ascite (qui est un signe de cirrhose avancée, ce qui n'est pas l'objet de cette revue de littérature).

c/ Paramètres biologiques simples :

Malgré la recherche extensive en ce qui concerne le taux de prothrombine, non limitée à la NAFLD, une seule étude méthodologiquement correcte a été retrouvée. L'étude de Castera L (2008) (60), méthodologiquement correcte, mais concernant l'hépatite C, montre qu'une baisse du TP en dessous de 85% a une bonne spécificité pour la cirrhose (90%) mais une très mauvaise sensibilité (35%).

En ce qui concerne les paramètres biologiques simples autres que le TP, la recherche a été limitée au diagnostic en cas de NAFLD car les résultats concernant une éventuelle validité de ces tests dans les autres hépatopathies ne sont pas duplicables pour la NAFLD. En effet, l'alcoolisme ou les hépatites virales ont aussi des effets extrahépatiques propres du fait notamment de la toxicité médullaire de l'alcool ou du fait des réactions auto-immunes fréquemment associées à l'hépatite C. Aucune étude diagnostique répondant aux critères de recherche sélectionnés, donc fiable, n'a été retrouvée.

En ce qui concerne la thombopénie, les deux études les plus fiables pour la NAFLD (61) (62), même si méthodologiquement incorrectes, semblent montrer une excellente AUROC à 0.918 pour le diagnostic de cirrhose, mais pas pour celui de fibrose sévère, où même un seuil bas (plaquettes inférieures à 140G/L) ne permet qu'une sensibilité de 21% (pour une spécificité à 91.2%).

En ce qui concerne la neutropénie, le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes montre dans l'étude d'Abdel-Razik (2015) (63) une AUROC comparable à celle du FIB-4 pour un seuil à 2.4, avec toutefois un intervalle de confiance trop large (0.559-0.891) qui ne permet pas d'inclure cette étude dans cette revue de littérature.

En ce qui concerne l'hyperferritinémie, elle peut être la conséquence d'une cirrhose mais aussi et surtout directement la résultante du syndrome métabolique (64); dès lors la validité de l'hyperferritinémie pour le diagnostic de fibrose avancée est probablement faible, y compris pour un seuil supérieur à deux fois la normale ce que semble confirmer l'étude d'Angulo en 2014 (AUROC entre 0.54 et 0.61) (65) mais qui ne peut pas être retenue dans cette revue de littérature du fait de l'absence de lecture de la PBH en aveugle (AUROC entre 0.54 et 0.61). La revue systémique de littérature de Haghgoo (66) comporte quant à elle surtout des études cas-témoin. Toutefois, avec un accord très faible (D2), l'AFEF (67) suggère qu'un seuil de ferritinémie supérieur à deux fois la normale peut être utilisé pour adresser un patient au gastro-entérologue; cependant cette recommandation s'adresse aux hépatopathies en général, sans préjuger des spécificités du syndrome métabolique.

L'hypertransaminasémie, pourtant classiquement associée aux hépatopathies a fait l'objet de peu d'études de phase III en ce qui concerne sa validité diagnostique dans la fibrose d'origine stéatosique. Les deux études pourtant les plus correctes méthodologiquement, qui étudient toutes deux les ALAT (68) (69), sont tout de même biaisées avec pour celle de Khosravi (2011) des effectifs trop faibles de fibrose sévère (8 patients sur 147) et pour celle de Verma (2013) une absence de description suffisante de la réalisation de la PBH et du délai qui la sépare de la prise de sang. Les deux études montrent des AUROC très faibles, respectivement à 0.616 (sans intervalle de confiance) et autour de 0.5 (chiffre précis non fourni). Il est important de noter qu'en cas de fibrose sévère ou de cirrhose les transaminases sont souvent normales, faiblement augmentées (ASAT) voire légèrement diminuées (ALAT) par rapport aux autres patients atteints de NAFLD (70-72).

Les autres paramètres biologiques classiquement associés à la cirrhose (cités en introduction) n'ont pas fait l'objet d'études dont les résultats seraient exploitables dans le cadre

de la fibrose d'origine stéatosique. A noter que les seuils pour l'hypoalbuminémie sont de 30g/L pour l'adulte de moins de 70 ans, et de 35g/L au-delà d'après la recommandation de la HAS en 2019 concernant la dénutrition (73).

Les test biologiques semblent toutefois avoir, contrairement aux paramètres cliniques et comme le montre l'étude de Calès (2007) (128), une excellente reproductibilité entre les laboratoires, à l'exception du taux de prothrombine pour lequel la reproductibilité est toutefois bonne. A noter que la conversion du TP en INR n'améliore pas la reproductibilité car l'index de standardisation utilisé (ISI) n'a été jaugé que pour la surveillance des anticoagulants et pas pour la carence en facteurs vitamine K dépendants retrouvée dans la cirrhose (74). La bonne voire excellente reproductibilité inter-laboratoires des paramètres biologiques est notamment due aux procédures d'accréditation et de certification qu'ont connu les laboratoires ces dernières années.

Toujours en ce qui concerne les paramètres biologiques, en annexe 4 j'ai comparé les paramètres biologiques des patients sans fibrose sévère et des patients avec fibrose sévère. En résumé, on voit que les plaquettes et le TP sont significativement plus bas en cas de fibrose sévère ou de cirrhose ; que les ALAT ne sont pas significativement différentes ; que les ASAT sont significativement plus élevées en cas de fibrose sévère ou de cirrhose ; et c'est d'ailleurs la justification de l'utilisation du rapport $ASAT/\sqrt{ALAT}$ dans le FIB-4 (et directement ASAT/ALAT dans le NFS-score). Toutefois, cela ne correspondrait qu'à la phase I des études diagnostiques et ne permet donc pas de tirer de conclusions.

d/ Examens d'imagerie :

Enfin, en ce qui concerne l'échographie abdominale et le scanner abdominal, il n'y a pas d'étude utilisable dans la revue de littérature en ce qui concerne la recherche de fibrose sévère en cas de NAFLD. Hormis une étude sur l'utilisation du doppler hépatique, qui ne comporte que 63 patients (Ergelen 2016)(75), toutes les études présentent d'importants défauts méthodologiques ou de présentation des résultats.

Les résultats obtenus par ailleurs pour les autres étiologies sont difficilement transposables à la recherche de fibrose sévère en cas de NAFLD. En effet, la stéatose hépatique, qui entraîne hépatomégalie et hyperéchogénicité diffuse, interfère avec la recherche de la fibrose hépatique comme le montre l'étude de Tobar M (2008) (76) que ce soit pour le scanner ou pour l'échographie abdominale.

De toute façon, de manière générale, y compris pour les autres étiologies que la NAFLD,

l'échographie n'a une bonne reproductibilité que pour la mesure de la taille du foie et de la rate ; pour la cirrhose la reproductibilité n'est que moyenne c'est-à-dire modérée (Kappa entre 0.4 et 0.6) comme le montre la revue systémique de Winkfield (57) et l'étude de Kao W (2020) (77). Je n'ai par contre pas retrouvé d'études sur la reproductibilité du scanner pour la recherche de fibrose hépatique ou de cirrhose spécifiquement dans le cadre de la NAFLD ; une étude de Keedy (2008) (78) semble montrer une reproductibilité bonne (sans être excellente car Kappa reste inférieur à 0.8) pour divers paramètres scannographiques permettant le diagnostic de cirrhose ; mais l'hépatopathie principale des patients inclus était l'hépatite virale B ou C.

A noter, en ce qui concerne les autres étiologies (principalement hépatite B et C) que je n'ai pas retrouvé d'étude méthodologiquement correcte, y compris certaines études abondamment citées, celles de Shen L (2005) (79), de Gaiani S (1997) (80) et de Aubé C (1998) qui ne comportent pas d'analyse statistique (pas d'AUROC, pas d'intervalles de confiance) ; ou celle de Colli A (81) en 2003 (pas réalisée en aveugle). Ces quatre études montrent que l'échographie abdominale dans le cadre de l'hépatite C a une spécificité bien meilleure que la sensibilité (en ce qui concerne les paramètres échographiques étudiés). En ce qui concerne le scanner, je n'ai pas retrouvé d'étude méthodologiquement correcte, y compris pour les autres étiologies ; de toute façon le nombre d'études réalisées sur le scanner est beaucoup plus faible que pour l'échographie.

e/ Recherche de revues systémiques :

La recherche de revues systémiques de littérature, même sans se restreindre à la NAFLD, n'a donné que quatre articles (52-53) (66) (82), qui n'ont pas permis, malgré la lecture de leurs bibliographies, d'amener d'études pertinentes supplémentaires.

2/ Commentaire des résultats concernant la validité externe des tests : mise en perspective avec la prévalence réelle de la fibrose sévère en cas de NAFLD :

a/ Prévalence réelle de la fibrose sévère chez les patients atteints de NAFLD :

La plupart des articles diagnostiques évaluant le FIB-4 et le NFS-score présentent, en plus de la sensibilité et de la spécificité, des valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN), qui permettent de mesurer la justesse de la valeur positive ou négative obtenue suite à un test. Or, les VPP et VPN dépendent non seulement de la sensibilité et de la spécificité des tests, mais aussi de la prévalence de ce qui est mesuré c'est-à-dire la fibrose sévère (29).

Or, la prévalence réelle de la fibrose sévère est beaucoup plus faible que celle qui est mesurée dans le cadre de ces études diagnostiques. En effet, ces études diagnostiques prennent toutes pour population d'étude une cohorte de patients dont la NAFLD a été diagnostiquée par biopsie dans des centres de soins tertiaires c'est-à-dire en général un service de gastro-entérologie d'un centre hospitalo-universitaire. Les populations prises en charge ne correspondent donc pas aux patients consultants habituellement en médecine générale ; il y a donc un biais de sélection.

La prévalence de la fibrose sévère retrouvée dans ces articles diagnostiques, qui s'étage entre 12.1% et 38% des patients atteints de NAFLD, ne correspond pas à la prévalence réelle en médecine générale. Au contraire, les études spécifiquement sélectionnées pour obtenir la prévalence de la fibrose sévère chez les patients atteints de NAFLD vus en médecine générale montrent une prévalence nettement inférieure, entre 0.4% et 19%. Il s'agit certes d'une approximation, ce qui explique les disparités, mais la valeur maximale retrouvée (19% maximum pour les patients appartenant aux cohortes devant bénéficier d'une chirurgie bariatrique, mais 8.3% maximum pour les autres cohortes) est du même ordre de grandeur que la valeur minimale retrouvée dans les études diagnostiques (12.1%).

Les disparités en ce qui concerne les études sélectionnées pour obtenir la prévalence réelle en médecine générale s'expliquent, comme je l'ai dit précédemment, par le fait que j'ai toléré une certaine approximation : hormis pour les PBH réalisées en même temps qu'une chirurgie bariatrique, les tests diagnostiques sont non-invasifs, avec une spécificité

limitée donc une VPP qui n'est pas de 100%. Dès lors, il est probable que les valeurs réelles soient en réalité plus basses que les valeurs retrouvées (entre 0.4 et 8.3% hors patients éligibles à une chirurgie bariatrique). On peut donc estimer raisonnable une approximation à 5% de prévalence de la fibrose sévère parmi les patients NAFLD vus en médecine générale, avec un sur-risque chez les patients diabétiques (prévalence d'environ 7.5%) ou éligibles à une chirurgie bariatrique c'est-à-dire avec un IMC supérieur à 35 Kg/m² avec comorbidités ou à 40Kg/m² (prévalence d'environ 10 à 15%).

On peut comparer cette prévalence à celle du cancer du sein chez la femme qui est entre 1% (séries autopsiques) (83) et 3% chez les femmes de plus de 50 ans (étude de Hofvind S en 2019) (84). L'étude de Grobbee (2016) (85) montre quant à elle une prévalence du cancer colorectal entre 2 et 4% chez les patients entre 50 et 74 ans.

b/ Calcul des valeurs prédictives positives et négatives pour une prévalence de 5% :

En annexe 5, sont présentées les valeurs prédictives retrouvées dans les études diagnostiques et les valeurs prédictives calculées pour une prévalence de 5%. Les VPN calculées sont systématiquement très élevées (entre 97.8% et 99.1%) tandis que les VPP sont beaucoup plus basses, entre 10.7% et 27.1%.

Cela signifie qu'en médecine générale, seul un patient sur cinq dans le meilleur des cas, mais en réalité plutôt un patient sur dix, sera adressé de manière pertinente au gastro-entérologue pour des investigations complémentaires. Cette VPP, si elle peut paraître basse, est toutefois par exemple comparable à celle à la méthode immunologique de recherche de sang dans les selles qui est à la méthode de dépistage du cancer colorectal (86).

3/ Commentaires des résultats concernant l'incidence des complications de la NAFLD et de la fibrose sévère :

a/ Incidence et risque relatif des complications en cas de NAFLD :

Les études incluses montrent d'abord l'absence de différence statistiquement significative entre les patients atteints de NAFLD et ceux qui en sont exempts en ce qui concerne la mortalité globale, la mortalité cardio-vasculaire, la mortalité par cancer et la mortalité d'origine hépatique quand l'analyse est effectuée de manière stratifiée sur les principaux facteurs de risque de NAFLD. Cela tend à prouver que la NAFLD est une pathologie au pronostic bénin. En pratique, l'intervalle de confiance du risque relatif de mortalité hépatique est trop large (entre 0.37 et 6.35 pour l'étude de Kim D (47) en 2013) pour permettre une conclusion ; cela est dû à une incidence faible de mortalité d'origine hépatique par rapport aux autres causes de mortalité.

L'incidence de la mortalité d'origine hépatique apparaît donc faible par rapport aux autres grandes causes de mortalité chez les patients NAFLD que sont les événements cardio-vasculaires et les cancers. Néanmoins, il s'agit tout de même d'un problème important chez ces patients. En effet, d'après l'étude de Kim (2013) (47) , elle est à l'origine de 13 décès sur les 4081 patients NAFLD sur 14.5 ans. Cela peut être converti en une mortalité de 0.7 décès pour 100 personnes sur 30 ans. L'étude de Lazo (2011) (46) permet d'arriver à un résultat similaire, de 0.8 décès pour 100 personnes sur 30 ans.

D'autres études, non incluses car s'appuyant sur des populations de NAFLD biopsées au préalable, donnent des chiffres beaucoup plus importants. L'étude de Hagstrom H (2019) (49) montre ainsi une mortalité d'origine hépatique de 7.55% sur 30 ans (calculé à partir d'une durée de suivi de 19.9 ans) et celle de Onnerhag K (2019) montre une mortalité d'origine hépatique de 9.64% sur 30 ans (calculé à partir d'une durée de suivi de 18.8 ans). Ces chiffres sont à mettre en parallèle sur ces mêmes études avec l'incidence cumulée de 19.7% de maladies hépatiques sévères sur 30 ans pour l'étude de Hagstrom 2019) et de 13.9% pour l'étude de Onnerhag (2019). Les chiffres concernant le développement d'une maladie hépatique sévère sont donc approximativement le double de ceux retrouvés pour la mortalité d'origine hépatique ; on peut estimer qu'il pourrait en être de même dans les cohortes des études de Kim (2013) et de Lazo (2011) citées précédemment.

On peut mettre ces chiffres en rapport avec ceux du réseau Francim (87) qui étudie les incidences des cancers en France : en 2019, l'incidence de cancer du colon chez l'homme

était de 20.7/100000/an, ce qui donne 0.6% sur 30 ans ; et celle du cancer du sein de 99.9/100000/an ce qui représente une incidence de 3% sur 30 ans.

b/ Incidence et risque relatif des complications selon le risque de fibrose sévère :

Au sein des patients atteints de NAFLD, on peut définir trois groupes se définissant par leur probabilité d'avoir une fibrose sévère.

D'abord, il existe un groupe à forte probabilité de fibrose sévère défini par un FIB-4 supérieur à 2.64 ou un NFS-score supérieur à 0.675. Ce groupe présente une incidence élevée de cirrhose symptomatique, avec une mortalité d'origine hépatique de 15.6% au bout de 19.3 ans pour Unalp (2017) (48) et une incidence d'hépatopathie sévère de 7.8% au bout de 10 ans pour Hagstrom (2020) (49). Le risque relatif d'évènement hépatique sévère ou de mortalité d'origine hépatique (en analyse multivariée) est à l'avenant, de 3.52 pour Chung (2019) à 25.14 pour Unalp (2017). Dans l'étude de Kim (2013), il n'y avait pas assez de décès d'origine hépatique (19 décès) pour que le risque relatif ait une pertinence statistique. Les études non incluses de Hagstrom (2019) (88) et de Onnerhag (2019) (89), basées sur des patients NAFLD biopsés, mettent elles aussi en évidence ce groupe à fort risque, qui a un risque relatif d'évènement hépatique sévère beaucoup plus important que les autres patients avec une NAFLD. Ces patients ont par ailleurs aussi un sur-risque de mortalité toutes causes confondues et notamment cardio-vasculaire plus important que les autres patients NAFLD. Ces patients sont relativement peu nombreux, entre 1.4% pour Hagstrom (2020) (49) et 3.2% pour Kim (2013) (47), ce qui explique que le risque relatif global en cas de NAFLD n'est que peu influencé par ces patients.

Ensuite, il y a les patients avec une probabilité intermédiaire ou « indéterminée » de fibrose hépatique sévère : ce sont les patients dont le FIB-4 est compris entre 1.3 et 2.67 (ou ont un NFS-score compris entre -1.455 et 0.676). Ces patients ont un risque relatif multistratifié d'évènement hépatique sévère nettement plus bas mais statistiquement significatif, à 2.83 (1.82-3.24) dans l'étude de Hangstrom (2020) (49) et un risque relatif de décès d'origine hépatique à à 3.15 (1.33-7.44) dans l'étude de Unalp (2017) (48). L'incidence des décès d'origine hépatique chez ces patients est toutefois beaucoup plus faible que pour les patients à forte probabilité de fibrose sévère : elle est de 51/3416 au bout de 19.3 ans, soit 1.4% dans l'étude de Unalp ; dans l'étude de Hagstrom (2020), l'incidence du développement d'une maladie hépatique sévère est de 39/12758 soit 0.89% au bout de dix ans . Dans l'étude de

Unalp (2017), la mortalité globale et la mortalité d'origine cardio-vasculaire ne semblent pas augmentées chez ces patients. On a donc des patients avec un sur-risque significatif sur le plan statistique mais qui est moins sigificatif sur le plan clinique.

Enfin, il y a les patients à faible probabilité de fibrose sévère, avec un FIB-4 en dessous de 1.3 ou un NFS-score en-dessous de -1.455, qui constituent les trois-quart des patients NAFLD au moins, et qui n'ont pas de sur-risque. L'incidence des maladies hépatiques sévères y est de 464/112402 patients sur 10 ans, soit 0.41% des patients (Hagstrom 2020). Le risque de mortalité hépatique sur 19.3 ans est de 60/10824 soit 0.55% (Unalp 2017).

4/ Justificatif du diagnostic de fibrose sévère en cas de NAFLD :

a/ La fibrose est le facteur pronostic principal en cas de NAFLD :

Comme on l'a dit, le diagnostic de « forte probabilité de fibrose sévère » via le FIB-4 permet de délimiter un groupe à haut risque d'évènements hépatiques, y compris après analyse stratifiée et qui présente par ailleurs une surmortalité toutes causes confondues y compris cardio-vasculaire (y compris après analyse stratifiée).

On peut toutefois s'interroger sur le rationnel de ces tests, et se demander si la fibrose sévère est bien le facteur pronostique principal en cas de NAFLD. Certains auteurs ont suggéré que le degré de stéatose hépatique ou le degré d'inflammation hépatique, aussi appelée NASH (Non-Alcoholic Steato hepatitis) pouvaient jouer un rôle significatif et indépendant de celui de la fibrose. Ce n'est pas le cas ; une méta-analyse de Dulai (2017) (90) montre que la fibrose hépatique au sens histologique du terme est bien un facteur pronostique majeur. Elle inclut une étude d'Hagstrom H (2017) (91) qui montre que la NASH n'est pas associée à une augmentation du risque relatif (entre 0.28 et 1.4) d'évènement hépatique en analyse stratifiée sur la fibrose, et donc n'est pas un facteur de risque indépendant de la fibrose. Le risque relatif est par contre nettement supérieur à 1 en cas de fibrose F3 (1.15-2.66) ou F4 (17.29-195.39) en analyse stratifiée sur la NASH. L'étude d'Angulo (2015) (92) aboutit aux mêmes conclusions. Par ailleurs, l'utilité clinique de la quantification du degré de stéatose hépatique n'est pas établie et n'est à ce titre pas recommandée par l'AFEf (67).

b/ Conséquences diagnostiques et thérapeutiques du diagnostic de fibrose sévère ou de cirrhose chez le patient NAFLD :

Une fois le sur-risque de maladie hépatique sévère connu, l'intérêt d'un test diagnostique est de pouvoir proposer des interventions diagnostiques ou thérapeutiques susceptibles d'infléchir l'évolution de la maladie ou de diminuer la morbi-mortalité.

La fibrose sévère en cas de NAFLD ne justifie pas d'un traitement curatif spécifique. Il n'y a pour l'instant pas de médicament disponible malgré de nombreux essais cliniques en cours. Le seul traitement curatif consiste en des mesures hygiénodietétiques (93-95) permettant in fine de diminuer le degré de fibrose ou d'en ralentir l'évolution par le biais d'une perte de poids, d'un meilleur contrôle du diabète ou de conseils d'activité physique. Des sujets ayant perdu un poids important suite à une chirurgie bariatrique ont ainsi fait l'objet de biopsies à distance de l'intervention ayant montré une régression de la fibrose sévère y compris à un stade sévère (96). L'objectif de ce mémoire n'étant pas la prise en charge thérapeutique de la fibrose sévère ou de la cirrhose, je ne donnerai pas plus de détails ; toutefois ces mesures ne sont pas spécifiques des patients cirrhotiques et font de toute façon normalement déjà l'objet d'une intervention pluridisciplinaire du fait des facteurs de risque de la cirrhose dysmétabolique (diabète, syndrome métabolique, hypertriglycéridémie, obésité).

Le diagnostic de fibrose sévère peut aussi servir de levier pour initier une prise de conscience par le patient de la pathologie sous-jacente (obésité, diabète) et ainsi passer au stade d'« intention » du modèle transthéorique des changements de comportements de Prochaska et DiClemente (97). Par ailleurs, le diagnostic précoce de fibrose avancée ou de cirrhose peut permettre une prise en charge thérapeutique adaptée plus rapide dans certaines situations d'urgence, par exemple en cas de syndrome confusionnel.

Toutefois, l'intérêt majeur du diagnostic de fibrose sévère et de la cirrhose (qui en est la continuité) est ailleurs. Il s'agit d'une prise en charge diagnostique et préventive de ses complications. La cirrhose nécessite tout d'abord un suivi du risque de cancer hépato-cellulaire (CHC), avec un dépistage réalisé par une échographie tous les six mois (98). Une prise en charge plus précoce permettrait d'envisager un traitement curatif, qui n'est plus possible pour les stades les plus avancés voire métastatiques. D'ailleurs, une étude de Costentin C (2018) montre que ce dépistage améliore la survie du patient y compris en tenant compte du biais d'avance au diagnostic (99). Une étude de Cadier B (2016) (100) et une méta-analyse de Singal A (2019) (101) vont dans le même sens.

De plus, la cirrhose nécessite la prévention des hémorragies digestives ayant pour origine les varices oesophagiennes résultants de l'hypertension portale (102). Cela suppose la réalisation d'une fibroscopie oesogastroduodénale afin de les dépister, ce qui permet ensuite en fonction de leur grade de proposer soit une simple surveillance, soit un traitement par bêta-bloquant, soit une ligature des varices.

Ensuite, la cirrhose est responsable d'une immunodépression par altération du chimiotactisme et défaut d'activation du système du complément (103) (104). Les infections urinaires et les pneumopathies sont ainsi plus fréquentes et de pronostic plus grave. L'intérêt est donc une prise en charge plus rapide en cas de fièvre par exemple ; par ailleurs dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH), les hépatopathies en général sont une des indications de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques (Prevenar 13 valences puis 23 valences) et contre la grippe (vaccination annuelle, ce qui est aussi le cas en cas d'obésité mais seulement en cas d'IMC supérieur à 40) (105).

Par ailleurs, la cirrhose peut entraîner une encéphalopathie hépatique, qui est causée principalement par un excès d'ammoniaque dans le sang (106) (107). L'ammoniaque est formé par la dégradation d'acides aminés provenant de l'alimentation (ou de saignements provenant des varices oesophagiennes) par les bactéries commensales du tube digestif. Ensuite, l'ammoniaque est normalement dégradé en urée par le foie ; il est également métabolisé par les muscles striés. En cas de cirrhose, il y a des modifications de la flore digestive (microbiote) qui sont à l'origine d'une augmentation de la production d'ammoniaque. Cet ammoniaque est de plus catabolisé de manière moins efficace par le foie. Enfin, le foie entraîne un hypercatabolisme à l'origine d'une diminution de la masse musculaire. Dès lors peut se mettre en place une ammoniémie importante. Par ailleurs, en cas de cirrhose, la barrière hémato-encéphalique est plus perméable, et permet plus facilement à l'ammoniaque de la franchir et d'exercer un effet neurotoxique. Dès lors, l'encéphalopathie hépatique a une origine multifactorielle avec pour point de départ une hyperammoniémie, mais aussi une majoration de d'autres substances neurotoxiques (homologues des benzodiazépines, mercaptans) non dégradées par le foie.

Il y a plusieurs formes d'encéphalopathies hépatiques : l'aigüe et la chronique (108). Je vais parler de l'encéphalopathie chronique et plus précisément de l'encéphalopathie hépatique minime (EHM) car c'est celle qui pourrait justifier un diagnostic précoce de la fibrose avancée ou de la cirrhose. L'AFEF a justement émis des recommandations au sujet des encéphalopathies en 2019 (109). L'EHM, qui serait présente chez 22 à 80% des cirrhotiques,

est à l'origine d'un syndrome dysexécutif et/ou d'un ralentissement psychomoteur et/ou de troubles du sommeil et/ou de troubles de la concentration qui restent modérés (pas d'altération de la mémoire ou des capacités de communication) (108). Il n'y a, contrairement à l'encéphalopathie hépatique proprement dite, ni astérisis ni désorientation temporo-spatiale ni démence. Différents tests psychométriques permettent toutefois de la diagnostiquer. L'EHM entrainerait une augmentation du risque d'accident de la route, une augmentation du risque de chute et une altération de la qualité de vie. La présence d'une EHM est prédictive de la survenue d'une encéphalopathie hépatique chronique proprement dite.

L'AFEF s'est intéressée à deux types de traitements de l'encéphalopathie hépatique minimale (109). D'abord, le traitement préventif : chez le cirrhotique il faut limiter la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons et contre-indiquer les benzodiazépines ; il s'agit aussi de limiter les autres facteurs précipitants tels l'hyponatrémie et les infections. Ensuite, avec un niveau de preuve modéré, l'AFEF recommande de traiter tous les malades avec une EHM par lactulose (laxatif) ou rifaximine (antibiotique peu absorbable par voie digestive pouvant ainsi moduler le microbiote) afin d'améliorer la qualité de vie et réduire le risque d'évolution vers une encéphalopathie hépatique chronique proprement dite. Il n'y a toutefois pas d'essai clinique de phase III avec une méthodologie satisfaisante qui ait été réalisé au sujet de l'utilisation de ces deux médicaments dans l'EHM ; mais une méta-analyse Cochrane (2016) (110) réunissant des études à faible effectif semble montrer un effet clinique bénéfique du lactulose dans l'EHM. Le duphalac a donc l'AMM dans cette indication et est remboursé (111). L'objectif de ce traitement laxatif est l'obtention de 2 à 3 selles molles par jour. Par contre, la prescription de rifaximine est limitée aux spécialistes (rapport de la HAS de 2015). A noter par ailleurs que l'encéphalopathie hépatique mettrait en jeu des modifications de la morphologie des astrocytes qui rappelleraient celles retrouvées dans la maladie d'Alzheimer (106).

Par ailleurs, la cirrhose entraîne un risque de dénutrition, et dans le cas particulier de la cirrhose dysmétabolique un risque d'obésité sarcopénique (112) (113) en raison d'un hypercatabolisme musculaire, qui s'accompagne donc d'une amyotrophie (114). Dès lors, contrairement aux anciennes recommandations, un régime hypoprotéiné n'est pas recommandé (109) (115); à plus forte raison car les muscles participant à la diminution de l'ammoniémie, une diminution de la masse musculaire favorise le risque d'encéphalopathie hépatique. Un régime équilibré, avec restriction calorique modérée, permettant la perte de poids (objectif de perte de 5 à 10% du poids) mais avec un apport protéique suffisant (plus de 1.5g de protéines par kg par jour ; la viande non transformée contient en général 25g de

protéines/100g ; la viande transformée est au même niveau que les lentilles cuites et les épinards cuits, à 10g/100g).

Les acides aminés ramifiés, de par leur effet anabolisant, leur effet de diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et leur non dégradation en ammoniacque, pourraient être intéressants tant sur l'obésité sarcopénique (116) que sur l'encéphalopathie hépatique d'après l'EASL (115) ; toutefois ils n'ont pas encore fait l'objet d'études suffisantes et ne sont pas remboursés ni même commercialisés sous forme de médicaments (ils sont par contre largement utilisés en musculation) (109). Les données pour conseiller une supplémentation en vitamine D dans les hépatopathie sont quant à elles insuffisantes (117).

Enfin, la présence d'un fibrose hépatique sévère peut constituer une indication de chirurgie bariatrique de première intention, dès un IMC supérieur à 35Kg/m² (118), car cette comorbidité peut être améliorée par cette intervention, y compris à un stade sévère (96).

5/ Recherche d'un seuil pour le FIB-4:

Parmi les défauts de cette revue de littérature, il y a le fait que les études intégrées à la revue de littérature ne proposent pas de seuil consensuel pour définir. Trois des études (33-35) se basent sur un seuil à 1.3, qui est celui effectivement retenu dans de nombreuses études. Toutefois, ce seuil n'était pas celui qui avait été fixé par l'étude ayant mis en place le FIB-4 dans le cadre de l'hépatite C, qui était à 1.45 (119). Par ailleurs, les trois autres études (32) (30) (31) utilisent l'index de Younden pour définir le seuil avec le meilleur compromis sensibilité/spécificité : ces trois études proposent un seuil plus élevé, entre 1.45 et 1.54.

Par ailleurs, deux études, de Ishiba (2017) (120) et de McPherson (2017) (121), que je n'ai pas pu retenir respectivement en raison de l'absence de délai de réalisation de la PBH et de l'absence d'aveugle pour la lecture de la PBH, semblent montrer qu'avec l'âge le seuil le plus approprié est plus élevé. Pour l'étude de Ishiba (2017), le seuil le plus approprié d'après l'index de Younden, afin de conserver une sensibilité de 90%, est à 60 ans de 1.88 et à 70 ans de 1.95. Cela permet de conserver une spécificité et donc une VPP suffisante avec l'âge (pour un seuil à 1.3, la spécificité ne serait que de 20.2% à 60 ans et de 3.9% à 70 ans). L'étude de McPherson (2017) va dans le même sens et propose un seuil de 2.0 à partir de 65 ans.

Les recommandations de l'EASL (23) et de l'AASLD (122) ne proposent pas de seuil

pour le FIB-4. Par contre celle de l'AFEF (67) et celle de la British Society of Gastroenterology par Newsome P (2017) (123) proposent un seuil à 1.3 avant 65 ans et à 2.0 à partir de 65 ans. Celles de Younossi (2020) (124) et de Castera (2019) (125) ne proposent qu'un seul seuil à 1.3. Ces recommandations ont en commun le fait d'avoir été mises au point par des gastro-entérologues ou des hépatologues. Dès lors, le seuil de 1.3, s'il est peut-être adapté à une prise en charge spécialisée, ne convient pas à une prise en charge en soins premiers. En effet, comme montré précédemment, la prévalence de la fibrose sévère est au mieux de 5% dans la population NAFLD vue en médecine générale (et un peu plus élevée chez les diabétiques), avec une VPP qui serait très faible pour un seuil fixé à 1.3.

Par ailleurs, l'incidence des complications hépatiques et l'apparition d'une maladie hépatique est surtout élevée chez les patients ayant un seuil supérieur à 2.67. Il faut de plus noter que les études s'intéressent toutes à la fibrose sévère (F4 mais pas F3) et pas à la cirrhose seule (F4) ce qui serait pourtant peut-être plus pertinent étant donné que le justificatif du diagnostic est surtout valable pour la cirrhose (hormis la motivation au changement et les vaccinations). Or, l'étude de Adams (2011) (32) montre une augmentation du FIB-4 en fonction du degré de fibrose, y compris entre F3 et F4, pour lesquels les meilleurs seuils sont respectivement 1.54 et 1.92.

Il n'y a donc pas de définition consensuelle du seuil à partir duquel il faut adresser le patient stéatosique au gastro-entérologue. Je suggère toutefois de retenir un seuil de 1.9 pour la plupart des patients. Toutefois, il est sans doute pertinent de retenir un seuil plus bas, à 1.45, pour les patients avec une thrombopénie ou une augmentation des transaminases. En effet, ces patients constituent une sous-population à forte prévalence de fibrose sévère, comme le montrent les études diagnostiques (30-35), toutes réalisées sur des patients atteints d'une NAFLD diagnostiquée directement par biopsie, le motif principal de réalisation des PBH étant l'augmentation des transaminases. Quant aux patients ayant d'autres signes cliniques, biologiques ou échographiques de cirrhose, malgré le faible niveau de preuve, il semble judicieux de ne pas passer par le FIB-4 et de les adresser directement au gastro-entérologue (avec un seuil à 2 fois la normale pour l'hyperferritinémie).

6/ Préalablement à la réalisation du FIB-4 :

a/ Diagnostic de stéatose hépatique (NAFLD) :

D'abord, il convient si possible de réaliser un diagnostic de stéatose hépatique (NAFLD) chez les patients à risque. Comme dit en introduction, les patients à risque de NAFLD sont les patients diabétiques, obèses ou avec un syndrome métabolique (voir en annexe la définition du syndrome métabolique). Il y a aussi des facteurs de risque moins importants : hypertriglycéridémie et hypertension artérielle.

Le diagnostic est réalisé par une échographie abdominale, avec une hépatomégalie hyperéchogène diffuse et homogène. Plusieurs méta-analyses (126) (127) montrent sa bonne performance avec une AUROC à 0.93 pour le diagnostic de stéatose modérée à sévère (plus de 20% du foie à l'histologie) dans la méta-analyse de Hernaez R (2011) (126). La sensibilité et la spécificité en incluant aussi les stéatoses minimales (entre 5% et 20%) semblent rester correctes, à 73.3% et 84.4% d'après la méta-analyse de Bohte (2010) (127). Par ailleurs, d'après cette méta-analyse, la reproductibilité du diagnostic de stéatose à l'échographie est bonne sans être excellente (ce qui n'est pas le cas pour la quantification du degré de stéatose hépatique, où celle-ci est moyenne voire mauvaise, mais celle-ci est sans importance). Toujours d'après cette même méta-analyse, le scanner abdominal, qui pourrait être une alternative en cas d'obésité abdominale trop importante, présente une sensibilité moindre (46.1%) mais une meilleure spécificité (93.5%).

On peut imaginer que, même si elle n'est pas en soi un facteur pronostique indépendant, l'importance de la stéatose a un impact sur le degré de fibrose (je n'ai toutefois pas retrouvé d'étude pertinente à ce sujet). Cela permettrait de relativiser l'inconvénient d'une moindre détection des stéatoses minimales.

A noter qu'il pourrait être judicieux de calculer le FIB-4 avant de réaliser l'échographie, ce qui permettrait d'adresser moins de patients au radiologue (pas d'échographie en cas de FIB-4 en-dessous du seuil). De plus, notamment en cas d'obésité morbide, il pourrait être pertinent de se passer d'échographie étant donné une prévalence de la NAFLD en cas de présence de facteurs de risque de stéatose (la prévalence de la stéatose s'étage entre 85 et 99% en cas d'obésité morbide) (19).

Le Fatty Liver Index (FLI), un score non invasif de stéatose hépatique, présente des performances diagnostiques trop contradictoire selon les études qui de toute façon sont

biaisées méthodologiquement. L'échographie CAP n'est quant à elle pas disponible en médecine générale.

b/ Dosage des transaminases :

Les transaminases ont une valeur qui semble bien reproductible d'un laboratoire à l'autre (128). Cependant, un problème est que les transaminases n'ont pas de seuil consensuel selon les laboratoires. En effet, le seuil est déterminé par chaque laboratoire en utilisant la population locale comme référence (129-133). Chaque laboratoire fixe la valeur supérieure sur une cohorte de sujets en bonne santé, ou estimés comme tels, et fixe le seuil supérieur de manière à ce que 95% de ces patients soient en-dessous. Cela entraîne donc une variabilité quant à la limite supérieure des transaminases. Par exemple, en 2013, l'étude de Neuschwander (129) a mis en évidence que dans onze laboratoires américains le seuil variait de 35 UI/L à 79 UI/L. L'avantage du FIB-4 est qu'il permet d'éviter de prendre en compte la valeur supérieure fixée sur tel ou tel laboratoire. Toutefois, comme dit précédemment, il est préférable de fixer un seuil pour le FIB4 plus bas si les transaminases sont augmentées. Dès lors, le problème demeure.

Par ailleurs, la NAFLD entraîne en elle-même une augmentation des transaminases, sans préjuger du niveau de fibrose. Ainsi, dans une étude de Jimba (2004) (134), basée sur une population générale (population ayant effectué un check up), les ASAT et les ALAT sont plus élevées chez les patients atteints de stéatose de manière statistiquement significative. Ainsi, les ASAT sont à 37 contre 34 ; et les ALAT sont à 45 au lieu de 32. On reste toutefois dans les deux cas en moyenne en dessous des valeurs normales fixées par le laboratoire. Une étude rétrospective sur 11094 Japonais ayant effectué un check-up effectuée par Miyake T (2011) (135) va dans le même sens. Les études effectuées sur des cohortes de patients biopsés (136) montrent des transaminases plus élevées mais il s'agit d'un biais de sélection.

Par ailleurs, en cas de transaminases augmentées inférieures à trois fois la normale, de nombreuses recommandations non spécifiques à la NAFLD préconisent un second dosage à 3 à 6 mois d'intervalle (137-140) en raison de la possibilité d'une normalisation spontanée des transaminases, par exemple si celles-ci sont la résultante d'une infection virale asymptomatique. Cela paraît en outre particulièrement pertinent dans le cas de la NAFLD, car cela permet de démarrer des mesures hygiéno-diététiques susceptibles de favoriser un retour à la normale. Cela ressemble d'ailleurs aux recommandations concernant l'hypertension

artérielle modérée ou la dyslipidémie, où la mise en place d'un traitement se fait après un laps de temps (de 3 à 6 mois) ayant permis la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

c/ Le rapport ASAT/ALAT :

Le FIB-4 contient dans sa formule le rapport $ASAT/\sqrt{ALAT}$. Le rapport ASAT/ALAT est lui-même un marqueur de fibrose sévère, mais de validité diagnostique nettement inférieure à celle du FIB-4 comme le montrent les études de Sumida Y (2012) (141) et de Siddiqui (2016) (142). Toutefois, il convient de parler du rapport ASAT/ALAT car celui-ci, et donc le FIB-4, n'est pas influencé que par le degré de fibrose hépatique.

D'abord, l'alcool a pour conséquence une augmentation du rapport ASAT/ALAT indépendamment d'une éventuelle fibrose. Dans la plupart des études diagnostiques sur le FIB-4, les patients avec une consommation de soit 20g par jour pour les femmes (et 30g par jour pour les hommes) soit 140g par semaine pour les femmes (et 210g par semaine pour les hommes) sont exclus de l'étude. On peut donc retenir ces chiffres comme étant ceux qui risquent d'entraîner un FIB-4 faussement élevé. Dès lors, en cas de consommation d'alcool à ces valeurs, il faudrait reconstrôler les transaminases après deux mois d'abstinence ou de réduction de la consommation (143).

Ensuite, le phosphate de pyridoxal influence le rapport ASAT/ALAT (144). Sa présence parmi les réactifs permettant la quantification de ASAT et de ALAT en laboratoire majore les ALAT et les ASAT dont il est une co-enzyme mais pas dans les mêmes proportions : les ALAT sont plus augmentées que les ASAT. Dès lors, le rapport ASAT/ALAT est modifié à la baisse. Cette influence du phosphate de pyridoxal (PP) constatée in vitro est probablement aussi présente in vivo via une carence en PP, le phosphate de pyridoxal étant la forme biologiquement active de la vitamine B6. La vitamine B6 est transformée en PP au niveau du foie (145). En cas de consommation excessive d'alcool, il y a une carence en vitamine B6 et/ou en PP (146), ce qui explique la modification du rapport ASAT/ALAT (147). Par ailleurs, une étude de Guéchet J (2013) (148) a évalué la validité diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour la fibrose sévère en cas de dosage des transaminases avec ajout de PP. L'étude, méthodologiquement bien conduite, montre une AUROC de 0.584 (0.529-0.638), c'est-à-dire bien plus faible qu'habituellement. Dès lors, il est possible que le rapport ASAT/ALAT soit augmenté en cas de fibrose sévère en raison d'une carence relative en B6 donc en PP. Le FIB-4 dépendant en partie de ce rapport, sa performance diagnostique en cas

de cirrhose serait en partie due à la carence relative en B6 qu'il mesurerait de manière indirecte et fortuite.

Le dosage des transaminases avec le cofacteur PP parmi les réactifs est dans les standards internationaux des laboratoires ; toutefois la majeure partie (64%) des laboratoires français n'applique pas ces recommandations (technique « pseudo-IFCC ») d'après les Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie médicale (afssaps en 2012) (149). Ainsi, en octobre 2020, la chaîne de laboratoires Synlab Occitanie basée à Gaillac, Albi et Revel n'utilisait pas de phosphate de pyridoxal dans ses réactifs (150). La raison serait une mauvaise stabilité des réactifs dans l'automate, avec des risques de perte accrus(144). Dès lors, la performance du FIB-4 pour mesurer la probabilité de fibrose sévère pourrait dépendre du laboratoire dans lequel sont dosées les transaminases permettant de calculer le FIB-4, et il serait alors préférable de le faire dans un laboratoire n'utilisant pas le PP comme réactif car celui-ci diminuerait la différence entre ASAT et ALAT constatée dans les fibroses sévères. Cette affirmation est toutefois contrebalancée par le fait que l'absence de PP sous-estime aussi la valeur des ASAT, qui sont au numérateur de la formule du FIB-4.

7/ Devenir du patient chez qui le FIB-4 a été calculé :

Il y a deux possibilités.

Soit le patient a un FIB-4 au-delà du seuil recommandé, auquel cas le patient devra être adressé à un gastro-entérologue, comme le préconisent de nombreuses recommandations majeures sur le sujet (67) (23) (122) (123) (125). L'objectif du gastro-entérologue sera ensuite de poser un diagnostic de certitude. Pour cela, la PBH n'est pas systématique. Souvent, un fibroscan (élastométrie impulsionnelle) sera au préalable privilégié comme le montrent les recommandations de Castera (2019) (125), de Newsome (2017) (123) et de l'AFEF (2020) (67). C'est ce que l'on appelle le diagnostic combiné, qui présente de meilleures performances diagnostiques que le FIB-4 ou le fibroscan seul (151-153). Le coût de réalisation d'un fibroscan est estimé à 75 euros comme on l'avait rappelé en introduction. Ce test est non invasif, d'une durée estimée à environ cinq minutes et de maniement simple (9). Cet appareil d'imagerie fondée sur les ultrasons est disponible, sur la seule ville d'Albi dans le Tarn en 2020, à trois exemplaires, deux à la clinique Claude Bernard et un à l'hôpital d'Albi. En France, la réalisation d'un fibroscan n'est pas remboursée pour la NAFLD et nécessite de toute façon en général une consultation préalable chez le gastro-entérologue (car non

réalisé dans les centres ou services d'imagerie).

Soit le patient a un FIB-4 en deçà du seuil préconisé et l'examen clinique, biologique et/ou échographique ne montrent pas de signe de fibrose sévère ou de cirrhose. Dès lors, une surveillance tous les deux ans est préconisée par l'EASL dans sa recommandation de 2016 (23) ; ou tous les ans par l'AFEF (67) ou Castera (125).

En annexe 6 est présenté un arbre décisionnel.

8/ Points faibles de ma revue narrative de littérature :

Ma revue narrative de littérature a plusieurs points faibles.

D'abord, il ne s'agit pas d'une méta-analyse car il n'y a pas d'analyse statistique. Toutefois, les méta-analyses de Sun W (2016) (50) et de Xiao G (2017) (51) donnent des chiffres du même ordre de grandeur que ma revue de littérature en ce qui concerne la validité interne des tests diagnostiques.

Ensuite, malgré la qualité des études incluses, elles ont pour défaut de se baser sur une population biopsée dans des services de gastro-entérologie. Or la PBH est certes le test de référence et le test qui permet de définir la fibrose hépatique (qui est un diagnostic anatomopathologique) mais elle peut être prise en défaut. En effet, la fibrose sévère et la cirrhose laissent coexister des zones de foie sain, des zones fibreuses et des nodules de régénération. En fonction de la taille de la PBH et du nombre de prélèvements il est possible de ne prélever que sur des zones de foie sain. Il peut donc y avoir des problèmes d'échantillonnage (154). Ainsi, dans son étude évaluant l'échographie (80), Gaiani a montré que sur 32 cas de faux positifs apparents pour la cirrhose sur l'échographie, deux avaient développé une ascite dans les six mois suivants. A noter toutefois que sur ces 32 faux positifs, 29 avaient une fibrose sévère ; dès lors on peut imaginer que l'erreur qui avait été faite sur le diagnostic anatomopathologique était plus une erreur de degré que de diagnostic proprement dit. Ce constat est d'ailleurs en faveur de l'utilité non seulement du diagnostic de cirrhose mais aussi de celui de fibrose sévère. A noter aussi que pour le diagnostic de fibrose et celui de cirrhose, la reproductibilité de la PBH est excellente, et bonne pour le stade de fibrose (4) (155). Elle est nettement plus faible pour quantifier l'inflammation (NASH) qui de toute façon n'a pas d'intérêt clinique (4).

De plus, je n'ai pas inclus dans ma revue de littérature d'autres tests non invasifs comme l'hepascare, le fibromètre et le fibrotest. Cependant, ces tests, s'ils sont relativement peu coûteux (autour de 50 euros) ne sont pas remboursables dans le cadre de la NAFLD, ce qui en diminue drastiquement l'acceptabilité par le patient. Dans les études incluses, où ces tests sont parfois comparés au FIB-4 ou au NFS-score, seul le fibromètre a une valeur diagnostique légèrement supérieure à celle du FIB-4 (toutefois les intervalles de confiance des AU-ROC se recoupent largement).

Par ailleurs, le syndrome métabolique est une entité nosologique qui est parfois contestée et dont le lien avec la NAFLD est parfois vu comme n'étant pas indépendant des différents facteurs de risque qui le définissent. Dès lors, la question qui peut se poser est s'il faut par exemple considérer le tour de taille comme un facteur de risque indépendant ou pas. Par manque de place, ma revue de littérature n'aborde pas le sujet.

Enfin, ma recherche est limitée à la base de donnée PubMed ; toutefois elle inclut une abondante littérature grise ce qui relativise l'inconvénient de n'avoir cherché que sur une seule base de données.

ANNEXES DU MEMOIRE:

Annexe 1 : formules de FIB-4, NAFLD fibrosis score, APRI, BARD score, fibrotest et fibromètre :

-FIB-4 = (âge/plaquettes) x (ASAT/ $\sqrt{\text{ALAT}}$)

-NFS-score = $-1.675 + [0.037 \times \text{âge}] + [0.094 \times \text{IMC}] + [1.13 \times \text{diabète ou intolérance au glucose donc glycémie supérieure à } 1.10 \text{ g/L à jeun (oui=1 ; non=0)}] + [0.99 \times \text{ASAT/ALAT}] - [0.013 \times \text{plaquettes en G/L}] - [0.066 \times \text{albuminémie en g/L}]$

-BARD-score = $[\text{IMC} \geq 28 : \text{oui}=1 ; \text{non}=0] + [\text{AST/ALT ratio} \geq 0.8 : \text{oui}=2 ; \text{non}=0] + [\text{Diabète ou intolérance au glucose: oui}=1 ; \text{non}=0]$

-APRI = $(\text{ASAT} \times 100) / (\text{plaquettes en G/L})$

- Fibromètre : formule non présente dans le domaine public : pour la NAFLD, elle comporte les éléments suivants : plaquettes, ASAT, ALAT, Ferritine, glycémie, dosage de l'acide hyaluronique, taux de prothrombine, poids.

-Fibrotest : formule non présente dans le domaine public : elle comporte l'haptoglobine, les GammaGT, la bilirubinémie, l' α 2-macroglobuline, l'apolipoprotéine A1 ; le score est ajusté selon l'âge et le sexe.

Annexe 2 : définition du syndrome métabolique :

Plusieurs définitions existent. Les paramètres sont les mêmes mais les valeurs sont différentes. La plus connue est celle du National Cholesterol Education Program (NCEP) Panel III (156). C'est aussi celle qui est reprise par la Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE) dans son polycopié de 2007 servant de base aux enseignements de second cycle des facultés de médecine ; ou par l'AASLD dans ses recommandations de 2018. L'Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. (FMC-HGE), l'AFEF dans ses recommandations de 2020 et l'EASL dans ses recommandations de 2016 ont plutôt repris la définition donnée par Alberti en 2009 (157).

Pour diagnostiquer un syndrome métabolique, il faut qu'il y ait au moins trois éléments parmi les suivants :

	Définition du NCEP III (2001)	Définition d'Alberti (2005)
Tour de taille (obésité centrale) : mesure du périmètre abdominal	> 102 cm chez l'homme > 88 cm chez la femme	≥ 94 cm pour l'homme (pour les Asiatiques au sens large et chez les Sud Américains ≥ 90 cm) ≥ 80 cm chez la femme
Triglycérides	≥ 1.5 g/L	≥ 1.5 g/L ou traitement hypolipémiant
HDL-cholestérol	< 0.4 g/L chez l'homme < 0.5 g/L chez la femme	< 0.4 g/L chez l'homme < 0.5 g/L chez la femme
Tension artérielle	TA systolique ≥ 130 mmHg ou TA diastolique ≥ 85 mmHg	TA systolique ≥ 130 mmHg ou TA diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement anti-hypertenseur
Glycémie (recherche d'intolérance au glucose)	≥ 1.10 g/L	≥ 1.00 g/L ou diabète de type 2

Annexe 3 : Paramètres échographiques de diagnostic de cirrhose :

D'après les études de Gaiani (80) , Aubé (158) , Lafortune (159) , Colli (81) et Ergelen (75) :

- Hépatomégalie, mesurée d'après le diamètre longitudinal du lobe droit (supérieur à 14 cm) et du lobe gauche (10 cm).
- Surface/bord du foie nodulaire. Les nodules peuvent être micro (moins de 3 mm de diamètre) ou macronodulaires (plus de 1 cm de diamètre).
- Echogénicité hétérogène / échostructure grossière ou granuleuse.
- Hypertrophie du lobe caudé du foie (segment I) et du lobe gauche en général (segments I à IV).
- Atrophie relative du lobe droit (segments V à VIII).
- Ratio lobe caudé/lobe droit supérieur à 0.6.
- Diamètre de la veine porte supérieur à 12 mm (signe d'hypertension portale).
- Splénomégalie (signe d'hypertension portale).
- Signe doppler : vitesse dans la veine portale de moins de 15 cm/s (signe d'hypertension portale).
- Signe doppler : index de résistance de l'artère hépatique (HARI)
- Ascite (signe d'hypertension portale, cirrhose avancée).

Au total : foie dysmorphique +/- signes d'hypertension portale.

Annexe 4 : Comparaison entre les moyennes des paramètres biologiques principaux des patients avec fibrose sévère (F3 ou F4) et sans fibrose sévère (F0-F1-F2) :

-ASAT :

	F0-F2	F3-F4	Significativité statistique
Staufer K (2019)	37 (29-54)	53 (36-97)	<0.001
Petta S (2019)	41.2	58.3	<0.001

-ALAT :

	F0-F2	F3-F4	Significativité statistique
Staufer K (2019)	52 (36-87)	57 (37-83)	0.742 donc non significatif
Petta S (2019)	74.1	81.1	0.082 donc non significatif

-Plaquettes :

	F0-F2	F3-F4	Significativité statistique
Staufer K (2019)	233 G/L (203-275)	180 G/L (136-253)	<0.001
Petta S (2019)	238.29 G/L	208.44 G/L	<0.001

-INR :

	F0-F2	F3-F4	Significativité statistique
Petta S (2019)	0.99	1.07	<0.001

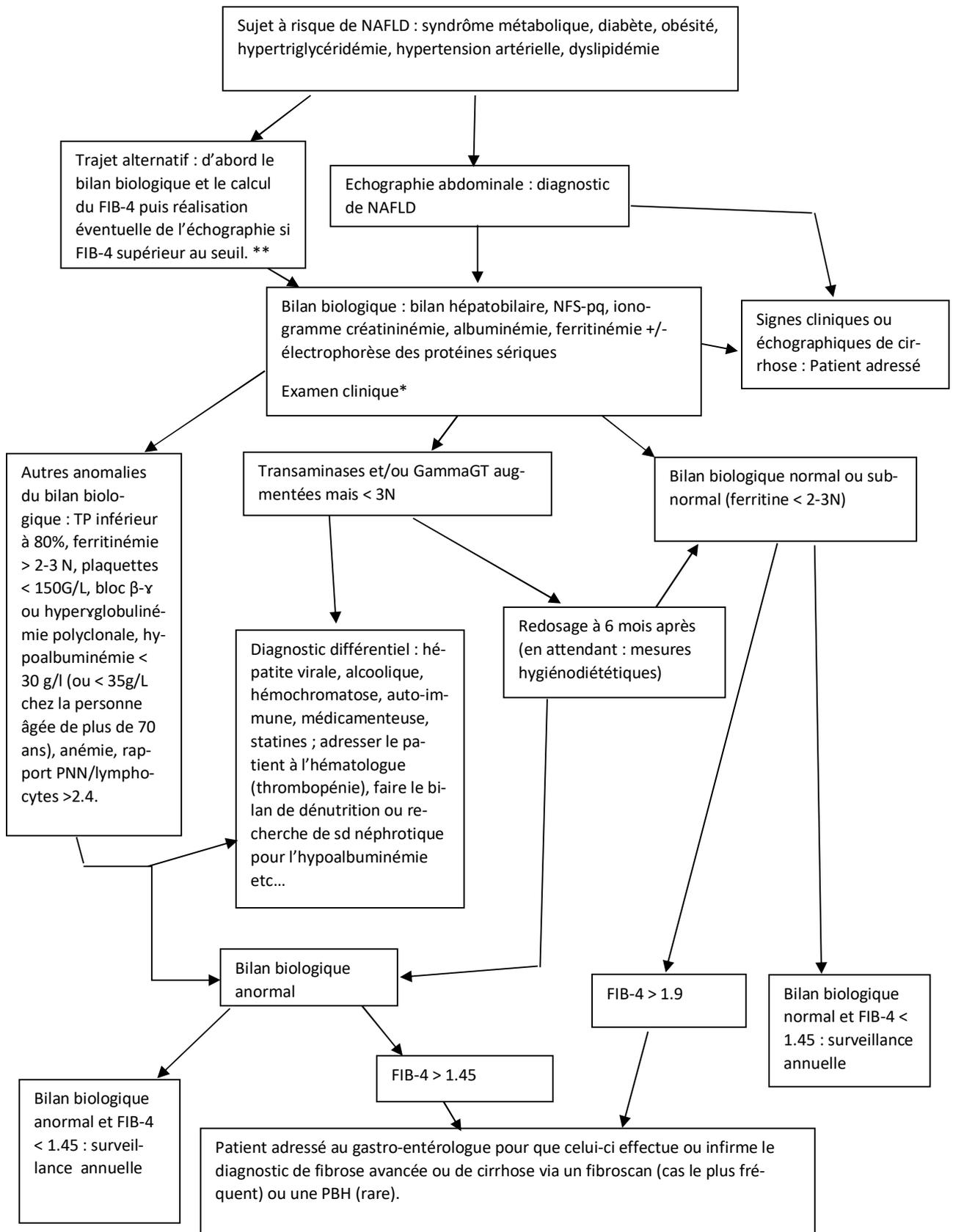
-Albuminémie :

	F0-F2	F3-F4	Significativité statistique
Staufer K (2019)	45 g/L (42-48)	42 g/L (39-45)	<0.001
Petta S (2019)	45 g/L	44 g/L	0.001

Annexe 5 : calcul des valeurs prédictives positives et négatives du FIB-4 pour une prévalence de la fibrose sévère de 5% parmi les patients atteints de NAFLD :

	Sensibilité	Spécificité	VPP de l'étude	VPN de l'étude	VPP réelle calculée	VPN réelle calculée
Demir M (2013)	85%	88%	49%	98%	27.1%	99.1%
Boursier J (2016)	75.6%	67.1%	58.6%	81.7%	10.7%	98.1%
Adams L (2011)	74%	88.7%	61.4%	92.3%	25.6%	98.4%
Staufer K (2019)	76%	68%	46%	89%	11%	98.1%
Petta S (2019)	67.8%	76.3%	56%	85%	13%	97.8%
Petta S (2017)	71%	76%	53.3%	85.6%	13.4%	98.0%

Annexe 6 : arbre décisionnel :



*Examen clinique : il s'agit de l'érythrose palmaire, des angiomes stellaires, des ongles blancs (« Terry nails »), du foctor hépatique, de l'hépatomégalie, de la splénomégalie, de la dilatation des veines sous-cutanées abdominales, de la gynécocmastie, de l'ascite et de l'ictère.

** notamment en cas d'obésité altérant la performance de l'échographie. Etant donné la forte prévalence de la stéatose hépatique en cas de présence de facteur de risque majeur (diabète, obésité, syndrome métabolique) et les limites de l'échographie en terme de sensibilité pour diagnostiquer une stéatose de faible importance, il n'est d'ailleurs probablement pas forcément judicieux de toujours faire réaliser une échographie abdominale par le patient avant qu'il aille voir le gastroentérologue. Cela pourrait en effet diminuer l'acceptabilité du patient à toute la démarche diagnostique (deux rendez-vous médicaux avec le radiologue puis le gastroentérologue au lieu d'un seul avec le gastroentérologue).

BIBLIOGRAPHIE DU MEMOIRE:

1. HAS, Haute Autorité de Santé. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [En ligne]. Haute Autorité de Santé. [consulté 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte
2. HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence, avis 2 octobre 2019, Epcclusa [En ligne]. [consulté 14 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17941_EPCLUSA_PIS_RCP_Avis2_CT17941.pdf
3. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* févr 2012;32(1):3-13.
4. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Baltim Md.* juin 2005;41(6):1313-21.
5. Berger D, Desai V, Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* avr 2019;13(4):114-6.
6. HAS, Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, Argumentaire Décembre 2008. [En ligne]. [consulté le 14 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/argumentaire_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf
7. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2(2):165-73.
8. EM-Consulte. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique [En ligne]. [consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/98934>
9. HepatoWeb. Fibroscan [En ligne]. [consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibroscan.php>

10. Aide au codage.fr. HLQM002 Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle sonore. [En ligne]. [consulté le 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ccam-hlqm002>
11. HepatoWeb. Informations médicales sur le Fibrotest et le Fibromax [En ligne]. [consulté 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibrotest.php>
12. Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *Presse Médicale*. 1 déc 2019;48(12):1468-83.
13. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. févr 2012;32(1):3-13.
14. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis*. 25 sept 2012;1(4):99-103.
15. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis*. 25 sept 2012;1(4):99-103.
16. INVS. Institut de Veille Sanitaire. Prévalence du diabète et recours aux soins en fonction du niveau socio-économique et du pays d'origine en France métropolitaine. [En ligne]. [consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: [file:///C:/Users/33610/Downloads/31643_rapport-diabete-recours-aux-soins%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/33610/Downloads/31643_rapport-diabete-recours-aux-soins%20(3).pdf).
17. 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*. juill 2016;64(1):73-84.
18. 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.
19. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. oct 2006;45(4):600-6.
20. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. juill 2005;42(1):44-52.

21. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* oct 2000;45(10):1929-34.
22. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* oct 2018;69(4):896-904.
23. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* juin 2016;64(6):1388-402.
24. SNFGE. Société Nationale française de Gastro-Entérologie. Chapitre 20 : Item 228 – Cirrhose et complications. [En ligne]. [consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012-chap20_item228.pdf
25. Caroline Elie. Principes des études diagnostiques. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/12/Diagnostic-DIU-2012_elie.pdf
26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* juin 2005;41(6):1313-21.
27. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ.* 2 mars 2002;324(7336):539-41.
28. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 10 nov 2003;3:25.
29. HAS. Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations

30. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* sept 2013;47(8):719-26.
31. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* sept 2016;65(3):570-8.
32. Adams LA, George J, Bugianesi E, Rossi E, De Boer WB, van der Poorten D, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* oct 2011;26(10):1536-43.
33. Staufer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, Eilenberg M, Prager G, Stadlbauer V, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United Eur Gastroenterol J.* oct 2019;7(8):1113-23.
34. Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2017;46(6):617-27.
35. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart J-B, et al. Impact of Obesity and Alanine Aminotransferase Levels on the Diagnostic Accuracy for Advanced Liver Fibrosis of Noninvasive Tools in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* juin 2019;114(6):916-28.
36. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* juill 2001;121(1):91-100.
37. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* mars 2005;15(3):310-5.
38. Chen K, Sng WK, Quah JH-M, Liu J, Chong BY, Lee HK, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *PloS One.* 2020;15(8):e0236977.

39. Fung J, Lee C-K, Chan M, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. févr 2015;35(2):542-9.
40. Wong VW-S, Chu WC-W, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. mars 2012;61(3):409-15.
41. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. janv 2011;140(1):124-31.
42. Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Hashizume H, Tojima H, Yamazaki Y, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery. *J Gastroenterol*. mars 2016;51(3):281-9.
43. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2016;43(1):83-95.
44. Koehler EM, Plompen EPC, Schouten JNL, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*. janv 2016;63(1):138-47.
45. Chung GE, Heo NJ, Kim D, Kwak M-S, Yim JY, Kim JS, et al. Association between advanced fibrosis in fatty liver disease and overall mortality based on body fat distribution. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2020;35(1):90-6.
46. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 18 nov 2011;343:d6891.
47. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. avr 2013;57(4):1357-65.

48. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology*. juill 2017;66(1):84-95.
49. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. *Gastroenterology*. janv 2020;158(1):200-14.
50. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol*. août 2016;46(9):862-70.
51. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. nov 2017;66(5):1486-501.
52. de Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2001;1:6.
53. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 22 févr 2012;307(8):832-42.
54. Gordon A, Bailey MJ, Gibson PR, Roberts SK. Comprehensive clinical assessment improves the accuracy of predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. juin 2005;20(6):825-32.
55. Niederau C, Lange S, Frühauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. mai 2008;28(5):659-66.
56. Elie C, Colombet I. Méthodes d'estimation de la reproductibilité. *Sang Thromb Vaiss*. 1 sept 2020;32(5):187-93.
57. Winkfield B, Aubé C, Burtin P, Calès P. Inter-observer and intra-observer variability in hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. sept 2003;15(9):959-66.
58. Espinoza P, Ducot B, Pelletier G, Attali P, Buffet C, David B, et al. Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. mars 1987;32(3):244-7.

59. Romagnuolo J, Jhangri GS, Jewell LD, Bain VG. Predicting the liver histology in chronic hepatitis C: how good is the clinician? *Am J Gastroenterol.* nov 2001;96(11):3165-74.
60. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard P-H, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol.* janv 2009;50(1):59-68.
61. Kessoku T, Ogawa Y, Yoneda M, Imajo K, Sumida Y, Eguchi Y, et al. Simple scoring system for predicting cirrhosis in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 7 août 2014;20(29):10108-14.
62. Pitisuttithum P, Chan WK, Piyachaturawat P, Imajo K, Nakajima A, Seki Y, et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: the GOASIA study. *BMC Gastroenterol.* 6 avr 2020;20(1):88.
63. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, ElMahdy Y, Elhelaly R, et al. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2016;28(1):e1-9.
64. FMC-HGE. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Sogni P. Prise en charge de l'hyperferritinémie [En ligne]. [consulté 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2017/prise-en-charge-de-lhyperferritinemie/>
65. Angulo P, George J, Day CP, Vanni E, Russell L, De la Cruz AC, et al. Serum ferritin levels lack diagnostic accuracy for liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juill 2014;12(7):1163-1169.e1.
66. Haghgoo SM, Sharafi H, Alavian SM. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med.* 24 avr 2019;57(5):577-610.
67. AFEF. Association Française pour l'Etude du Foie. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. [consulté le 15 janv 2021]. [En

- ligne]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>
68. Khosravi S, Alavian SM, Zare A, Daryani NE, Fereshtehnejad S-M, Daryani NE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. *Hepat Mon.* juin 2011;11(6):452-8.
 69. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* oct 2013;33(9):1398-405.
 70. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 févr 2005;172(3):367-79.
 71. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology Baltim Md.* juin 2003;37(6):1286-92.
 72. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology Baltim Md.* sept 2008;48(3):792-8.
 73. HAS. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte
 74. Calmus Y. Résumés de la littérature : Le calcul de l'INR doit être revu pour l'évaluation de la fonction hépatique et la détermination du score MELD. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/resumes-litterature-calcul-inr-doit-etre-revu-evaluation-fonction-hepatique-determination-score-meld>
 75. Ergelen R, Yilmaz Y, Asedov R, Celikel C, Akin H, Bugdayci O, et al. Comparison of Doppler ultrasound and transient elastography in the diagnosis of significant fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Abdom Radiol N Y.* août 2016;41(8):1505-10.

76. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2009;48(10):739-46.
77. Kao W-Y, Chang I-W, Chen C-L, Su C-W, Fang SU, Tang J-H, et al. Fibroscan-Based Score to Predict Significant Liver Fibrosis in Morbidly Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg.* avr 2020;30(4):1249-57.
78. Keedy A, Westphalen AC, Qayyum A, Aslam R, Rybkin AV, Chen M-H, et al. Diagnosis of cirrhosis by spiral computed tomography: a case-control study with feature analysis and assessment of interobserver agreement. *J Comput Assist Tomogr.* avr 2008;32(2):198-203.
79. Shen L, Li J-Q, Zeng M-D, Lu L-G, Fan S-T, Bao H. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J Gastroenterol WJG.* 28 févr 2006;12(8):1292-5.
80. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* déc 1997;27(6):979-85.
81. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology.* avr 2003;227(1):89-94.
82. Peng Y, Li Y, He Y, Wei Q, Xie Q, Zhang L, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2018;12(5):503-13.
83. Thomas ET, Del Mar C, Glasziou P, Wright G, Barratt A, Bell KJL. Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2 déc 2017;17(1):808.
84. Hofvind S, Holen ÅS, Aase HS, Houssami N, Sebuødegård S, Moger TA, et al. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* juin 2019;20(6):795-805.

85. Grobbee EJ, van der Vlugt M, van Vuuren AJ, Stroobants AK, Mundt MW, Spijker WJ, et al. A randomised comparison of two faecal immunochemical tests in population-based colorectal cancer screening. *Gut*. nov 2017;66(11):1975-82.
86. HAS. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf
87. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
88. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mai 2019;17(6):1148-1156.e4.
89. Önnérhag 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*. mars 2019;54(3):328-34.
90. 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 Baltim Md*. mai 2017;65(5):1557-65.
91. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. déc 2017;67(6):1265-73.
92. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With

- Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):389-397.e10.
93. Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2012;9(12):726-31.
94. 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; quiz e14-15.
95. FMC-HGE. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Anty R. Prise en charge de la NASH [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/prise-en-charge-de-la-nash/>
96. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mai 2019;17(6):1040-1060.e11.
97. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183-218.
98. Fares N, Otal P, Muscari F, Merle P, Péron J-M. Carcinome hépatocellulaire : dépistage, diagnostic et traitement. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 janv 2016;23(1):46-64.
99. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology*. août 2018;155(2):431-442.e10.
100. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology*. avr 2017;65(4):1237-48.

101. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers M a. M, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2009;30(1):37-47.
102. Lebrech D, Vinel J-P, Dupas J-L. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* avr 2005;17(4):403-10.
103. Ader F, Ajana F, Agbo-Godeau S, Alfandari S, Amiel C, Aujard Y et al. *E.Pilly: Maladie Infectieuses et Tropicales*. 22^{ème} édition. Paris : Vivactis Plus ; 2010, 580 p.
104. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 28 mars 2017;5(1):50-8.
105. BEH. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_des_vaccinations_2019_modifications.pdf
106. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2012;92(3):321-31.
107. Said VJ, Garcia-Trujillo E. Beyond Lactulose: Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Nurs Off J Soc Gastroenterol Nurses Assoc.* juin 2019;42(3):277-85.
108. FMC-HGE. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Berliou P, Bureau C. Encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/encephalopathie-hepatique/>
109. AFEF. Association Française pour l'Etude du Foie. sur Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf
110. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2016;4:CD003044.

111. HAS. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Avis du 7 mars 2018. Duphalac. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16353_DUPHA-LAC%20RI_reev%20SMR_PIC_Avis%202_CT16353.pdf
112. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Mohanka R, Rastogi A, Goja S, et al. Sarcopenic obesity with metabolic syndrome: a newly recognized entity following living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. mars 2015;29(3):211-5.
113. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela Cruz AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. mars 2016;31(3):628-33.
114. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. févr 2014;18(1):179-90.
115. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. janv 2019;70(1):172-93.
116. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. août 2013;14(8):542-59.
117. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 nov 2017;11:CD011564.
118. FMC-HGE. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Chirurgie bariatrique : quel patient opérer ? [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/chirurgie-bariatrique-quel-patient-operer-2/>
119. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol Baltim Md*. juin 2006;43(6):1317-25.

120. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol.* nov 2018;53(11):1216-24.
121. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* mai 2017;112(5):740-51.
122. 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* Baltim Md. janv 2018;67(1):328-57.
123. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* janv 2018;67(1):6-19.
124. Younossi ZM, Corey KE, Alkhoury N, Nouredin M, Jacobson I, Lam B, et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2020;52(3):513-26.
125. 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.
126. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* Baltim Md. 2 sept 2011;54(3):1082-90.
127. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* janv 2011;21(1):87-97.
128. Calès P, Veillon P, Konaté A, Mathieu E, Ternisien C, Chevaller A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem.* janv 2008;41(1-2):10-8.
129. Neuschwander-Tetri BA, Ünalp A, Creer MH. The upper limits of normal for serum ALT levels reported by clinical laboratories depend on local reference populations. *Arch Intern Med.* 24 mars 2004;168(6):663-6.

130. Dutta A, Saha C, Johnson CS, Chalasani N. Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study. *Hepatology* Baltim Md. déc 2009;50(6):1957-62.
131. M’Kada H, Munteanu M, Perazzo H, Ngo Y, Ramanujam N, Imbert-Bismut F, et al. What are the best reference values for a normal serum alanine transaminase activity (ALT)? Impact on the presumed prevalence of drug induced liver injury (DILI). *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. août 2011;60(3):290-5.
132. Sohn W, Jun DW, Kwak MJ, Park Q, Lee KN, Lee HL, et al. Upper limit of normal serum alanine and aspartate aminotransferase levels in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. mars 2013;28(3):522-9.
133. FMC-HGE. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Conduite à tenir devant une élévation chronique des transaminases [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/conduite-a-tenir-devant-une-elevation-chronique-des-transaminases/>
134. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. sept 2005;22(9):1141-5.
135. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Koizumi M, Furukawa S, Ueda T, et al. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study. *J Gastroenterol*. juin 2012;47(6):696-703.
136. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* Baltim Md. oct 2006;44(4):865-73.
137. Musana KA, Yale SH, Abdulkarim AS. Tests of liver injury. *Clin Med Res*. mai 2004;2(2):129-31.
138. Smellie WSA, Forth J, Ryder S, Galloway MJ, Wood AC, Watson ID. Best practice in primary care pathology: review 5. *J Clin Pathol*. déc 2006;59(12):1229-37.
139. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. juin 2003;79(932):307-12.

140. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol.* nov 2000;95(11):3206-10.
141. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* avr 2016;36(4):572-9.
142. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 5 janv 2012;12:2.
143. Aragon G, Younossi ZM. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med.* mars 2010;77(3):195-204.
144. Férard G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, et al. Effet du phosphate de pyridoxal dans la mesure des activités aminotransférases chez les patients avec hépatite virale. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 nov 2004;62(6):717-20.
145. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency. [En ligne]. [consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/>
146. Hoyumpa AM. Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* déc 1986;10(6):573-81.
147. Diehl AM, Potter J, Boitnott J, Duyn MAV, Herlong HF, Mezey E. Relationship Between Pyridoxal 5'-Phosphate Deficiency and Aminotransferase Levels in Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 1 avr 1984;86(4):632-6.
148. Guéchet J, Boisson RC, Zarski J-P, Sturm N, Calès P, Lasnier E, et al. AST/ALT ratio is not an index of liver fibrosis in chronic hepatitis C when aminotransferase activities are determinate according to the international recommendations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* nov 2013;37(5):467-72.
149. Afssaps. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. Biochimie. [En ligne]. [Consulté le 15 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.hosmat.fr/hosmat/bonnes-pratiques/biologie-clinique/controle-national-qualite-analyse-biologie.pdf>

150. Alanine Aminotransferase, notice d'utilisation. Disponible en contactant le service client Abbot sur www.abottiagnostics.com.
151. Chan W-K, Treeprasertsuk S, Goh GB-B, Fan J-G, Song MJ, Charatcharoenwitthaya P, et al. Optimizing Use of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, Fibrosis-4 Score, and Liver Stiffness Measurement to Identify Patients With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2019;17(12):2570-2580.e37.
152. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, Wong VW-S, Romero-Gomez M, Okanoue T, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology Baltim Md.* nov 2019;70(5):1521-30.
153. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol.* août 2019;71(2):389-96.
154. Scoazec J-Y. La ponction-biopsie hépatique : quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient ? *Ann Pathol.* 1 déc 2010;30(6):464-9.
155. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology Baltim Md.* juill 1994;20(1 Pt 1):15-20.
156. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2486-97.
157. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet Lond Engl.* 24 sept 2005;366(9491):1059-62.
158. Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol.* mars 1999;30(3):472-8.

159. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Déry R, Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. *Radiology*. janv 1998;206(1):157-60.

Titre : Place du FIB-4 dans la pratique des médecins généralistes :

Toulouse, le 12 octobre 2021

Résumé :

Introduction : La stéatose hépatique est une pathologie hépatique chronique dont la prévalence est estimée à 25% de la population française. Le risque évolutif est le développement d'une cirrhose. Le FIB-4 est un test biologique non invasif de dépistage de la fibrose hépatique sévère. L'objectif principal de cette thèse quantitative était de déterminer l'impact potentiel du FIB-4 sur la décision des médecins généralistes d'orienter ou non les patients vers un gastroentérologue pour rechercher une fibrose hépatique sévère.

Méthode : Après sélection de 12 médecins généralistes, 582 patients ont été répartis en trois groupes de risque de stéatose et donc de fibrose hépatique. Le pourcentage de positivité au FIB-4 a alors été calculé. Le pourcentage de patients potentiellement envoyés chez le gastroentérologue par les médecins généralistes a été déterminé pour les patients ayant un bilan hépatique perturbé puis parmi les patients ayant un FIB-4 positif.

Résultats : 3,02% des patients du groupe 1 à faible risque, 12,69% des patients du groupe 2 et 18,28% des patients du groupe 3 à haut risque se sont avérés positifs au FIB-4. Par ailleurs, 33,05% des patients ayant un bilan hépatique perturbé auraient été envoyés chez le gastroentérologue. Parmi eux, 41,38% des patients ayant un FIB-4 négatif auraient finalement bénéficié d'une réassurance c'est-à-dire finalement non envoyés chez le gastroentérologue. 75,47% des patients ayant un FIB-4 positif auraient été envoyés chez le gastroentérologue après connaissance du FIB-4.

Discussion et conclusion : Les médecins généralistes interrogés se sont appropriés l'utilisation du FIB-4, que ce soit pour la réassurance des patients ayant un bilan hépatique perturbé ou pour adresser des patients au gastroentérologue. Par ailleurs, il y a une corrélation entre le pourcentage de positivité au FIB-4 et le risque de fibrose hépatique sévère. C'est un indice en faveur d'une bonne validité du FIB-4 pour le dépistage de la fibrose hépatique sévère parmi les patients stéatosiques en médecine générale.

Title : Position of FIB-4 in general practitioners' practice :

Toulouse, July 05, 2021

Abstract :

Introduction : Liver steatosis is a chronic liver pathology the prevalence of which has been assessed to be 25 per cent in French population. The progressive risk is the development of a liver cirrhosis. FIB-4 is a non-invasive biological test to screen for severe liver fibrosis. The main aim of this quantitative thesis was to determine the impact FIB-4 could have on general practitioners' decisions to refer, or not to refer, patients to a gastro-enterologist in order to search for severe liver fibrosis.

Method : After having selected twelve general practitioners, 582 patients have been dispatched into three groups according to their risk of developing liver steatosis, thus liver fibrosis. The proportion of positivity to FIB-4 has then been calculated. The proportion of patients potentially referred to a gastro-enterologist by general practitioners has been determined among the patients with a disturbed liver check-up, then among the patients with a positive FIB-4.

Results : 3,02% of the patients from group 1 with the low risk, 12,69% of the patients from group 2 and 18,28% of the patients from group 3 with high risk turned out to be positive to FIB-4. Moreover, 33,05% of the patients who had a disturbed liver statement would have been referred to a gastro-enterologist. Among them, 41,38% of the patients with a negative FIB-4 would have benefited by a reassurance, that is to say they would finally not have been referred to a gastro-enterologist. 75,47% of the patients with a positive FIB-4 would have been referred to a gastro-enterologist after acknowledgment of the results of FIB-4.

Discussion and conclusion : The general practitioners who were asked about have appropriated the use of FIB-4, whether it be for the patients with a disturbed liver statement or in order to refer patients to a gastro-enterologist. Furthermore, there is a correlation between the percentage of positivity to FIB-4 and the risk of severe liver fibrosis. This is a sign in favour of the good validity of FIB-4 for screening severe liver fibrosis among steatose-affected patients in general medical practice.

Mots-clés : stéatose hépatique, fibrose hépatique, cirrhose, FIB-4, dépistage, diagnostic.

Key-words : liver steatosis, liver fibrosis, cirrhosis, FIB-4, screening, diagnosis.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

Directeur de Thèse : Pr Jean Christophe POUTRAIN
